



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 32 017 T2 2008.12.04**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 347 967 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 32 017.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP01/15074**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 988 048.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/051838**

(86) PCT-Anmeldetag: **19.12.2001**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **04.07.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **01.10.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **19.12.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.12.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 405/12 (2006.01)**

**C07D 413/12 (2006.01)**

**C07D 417/12 (2006.01)**

**C07D 267/14 (2006.01)**

**C07D 223/16 (2006.01)**

**C07D 243/14 (2006.01)**

**C07D 285/36 (2006.01)**

**C07D 401/12 (2006.01)**

**A61K 31/55 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**PCT/EP00/13289 27.12.2000 WO**

(73) Patentinhaber:

**Actelion Pharmaceuticals Ltd., Allschwil, CH**

(74) Vertreter:

**Lederer & Keller, 80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**AISSAOUI, Hamed, F-68270 Wittenheim, FR;**

**CLOZEL, Martine, CH-4102 Binningen, CH;**

**WELLER, Thomas, CH-4102 Binningen, CH;**

**KOBERSTEIN, Ralf, 79539 Lörrach, DE;**

**SIFFERLEN, Thierry, F-F-68116 Guewenheim, FR;**

**FISCHLI, Walter, CH-4123 Allschwil, CH**

(54) Bezeichnung: **NEUE BENZAZEPINE UND ÄHNLICHE HETEROCYCLISCHE DERIVATE, DIE ALS OREXIN REZEP-TOR ANTAGONISTEN GEEIGNET SIND**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

### Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzazepine und verwandte heterozyklische Derivate der allgemeinen Formel (I) sowie ihre Verwendung als Pharmazeutika. Die Erfindung betrifft außerdem verwandte Aspekte wie Verfahren zur Herstellung der Verbindungen, pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I) enthalten, und insbesondere ihre Verwendung als Orexin-Rezeptor-Antagonisten.

**[0002]** Die Orexine (Hypokretine) umfassen zwei Neuropeptide, die im Hypothalamus produziert werden: Orexin A (OX-A) (ein 33-Aminosäure-Peptid) und Orexin B (OX-B) (ein 28-Aminosäure-Peptid). Es hat sich gezeigt, dass Orexine den Nahrungsmittelverbrauch bei Ratten stimulieren, was auf eine physiologische Rolle für diese Peptide als Mediatoren im zentralen Rückkopplungsmechanismus schließen lässt, der das Fressverhalten reguliert (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573–585). Andererseits wurde auch vorgeschlagen, dass Orexine Schlaf- und Wachzustände regulieren und damit eventuell neue therapeutische Ansätze für narkoleptische Patienten eröffnen (Chemelli R. M. et al., Cell, 1999, 98, 437–451). Zwei Orexinrezeptoren wurden in Säugetieren kloniert und charakterisiert. Sie gehören zur Überfamilie des G-Proteingekoppelten Rezeptors (Sakurai T. et al., Cell, 1998, 92, 573–585). Der Orexin-1-Rezeptor (OX<sub>1</sub>) ist im Hinblick auf OX-A selektiv und der Orexin-2-Rezeptor (OX<sub>2</sub>) kann OX-A sowie OX-B binden.

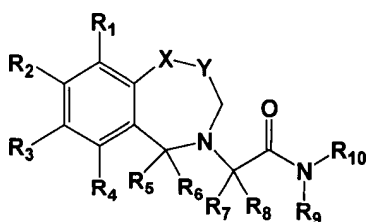
**[0003]** Orexinrezeptoren sind im Säugetierwirt zu finden und können für viele biologische Funktionen, wie unter anderem die folgenden Pathologien, verantwortlich sein: Depressionen; Angst; Sucht; obsessive Zwangsstörungen; Affektneurosen; depressive Neurosen; Angstneurosen; Dysthymiestörungen; Verhaltensstörungen; Stimmungsstörungen; Sexualdysfunktion; psychosexuelle Dysfunktion; Geschlechtsstörungen; Schizophrenie; manische Depression; Delirium; Demenz; starke geistige Unterentwicklung und Dyskinesie wie die Huntingtonsche Krankheit und das Tourette-Syndrom; Essstörungen wie Anorexie, Bulimie, Kachexie und Adipositas; Diabetes; Appetit-/Geschmacksstörungen; Erbrechen/Übelkeit; Asthma; Krebs; Parkinsonsche Krankheit; Cushingsche(s) Syndrom/Krankheit; basophiles Adenom; Prolaktinom; Hyperprolaktinämie; Hypopituitarismus; Hypophysentumor/-adenom; hypothalamische Krankheiten; entzündliche Darmerkrankung; gastrische Dyskinesie; Magengeschwür; Fröhliches Syndrom; Adrenohypophysenerkrankung; Hypophysenerkrankung; Hypophysenwachstumshormon; Adrenohypophysen-Hypofunktion; Adrenohypophysen-Hyperfunktion; hypothalamischer Hypogonadismus; Kallman-Syndrom (Anosmie, Hyposmie); funktionelle oder psychogene Amenorrhoe; Hypopituitarismus; hypothalamischer Hypothyreoidismus; hypothalamisch-adrenale Dysfunktion; idiopathische Hyperprolaktinämie; durch hypothalamische Störungen bedingte Wachstumshormondefizienz; idiopathische Wachstumsdefizienz; Zwergwuchs; Riesenwuchs; Akromegalie; gestörter biologischer und zirkadischer Rhythmus; Schlafstörungen in Verbindung mit Krankheiten wie neurologische Störungen, neuropathische Schmerzen und das Syndrom der unruhigen Beine; Herz- und Lungenkrankheiten, akute und kongestive Herzinsuffizienz; Hypotension; Hypertension; Urinretention; Osteoporose; Angina pectoris; Myokardinfarzierung; ischämischer oder hämorrhagischer Anfall; Subarachnoidalblutung; Geschwüre; Allergien; gutartige Prostatahypertrophie; chronisches Nierenversagen; Nierenerkrankung; beeinträchtigte Glucosetoleranz; Migräne; Hyperalgesie; Schmerzen; verstärkte oder übertriebene Empfindlichkeit gegenüber Schmerzen wie Hyperalgesie, Kausalgie und Allodynie; akute Schmerzen; Verbrennungsschmerzen; atypische Gesichtsschmerzen; neuropathische Schmerzen; Rückenschmerzen; komplexes regionales Schmerzsyndrom I und II; artbritische Schmerzen; Sportverletzungsschmerzen; Schmerzen in Verbindung mit Infektionen, z. B. HIV, Schmerzen nach einer Chemotherapie; Schmerzen nach einem Hirnschlag; postoperative Schmerzen; Neuralgie; Leiden in Verbindung mit viszerale Schmerzen wie Reizdarmsyndrom, Migräne und Angina; Harnblaseninkontinenz, z. B. Dranginkontinenz; Narkotikatoleranz oder Narkotikaentzug; Schlafstörungen; Schlafapnoe; Narkolepsie; Insomnie; Parasomnie; Jetlag-Syndrom und neurodegenerative Störungen wie nosologische Entitäten wie Disinhibition-Demenz-Parkinsonismus-Amyotrophie-Komplex; Pallido-Ponto-Nigral-Degenerationsepilepsie; Anfallsstörungen und andere orexinbezogene Krankheiten.

**[0004]** Die vorliegende Erfindung stellt Benzazepine und verwandte heterozyklische Derivate bereit, die Nicht-Peptid-Antagonisten von humanen Orexinrezeptoren sind, insbesondere OX<sub>1</sub>- und OX<sub>2</sub>-Rezeptoren. Diese Verbindungen können insbesondere in der Behandlung von Adipositas und/oder Schlafstörungen von Nutzen sein.

**[0005]** Bisher ist nicht viel über Verbindungen von geringer relativer Molekülmasse bekannt, die entweder spezifisch OX<sub>1</sub> oder OX<sub>2</sub> oder beiden Rezeptoren gleichzeitig entgegenwirken können. Kürzlich wurden die WO 99/09024, WO 99/58533, WO 00/47577 und WO 00/47580 veröffentlicht, in denen Phenylharnstoff- und Phenylthioharnstoffderivate als vorteilhafte OX<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten beschrieben sind. Ebenso beschrieb vor kurzem die WO 00/47576 Cinnamidderivate als OX<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten. Die WO 00/21951 beschreibt

Antipsychotika. Die neuartigen Verbindungen der vorliegenden Erfindung gehören zu einer vollkommen anderen Klasse von Verbindungen mit geringer relativer Molekülmasse im Vergleich zu allen bisher veröffentlichten Orexin-Rezeptor-Antagonisten des Standes der Technik.

**[0006]** Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzazepine und verwandte heterozyklische Derivate der allgemeinen Formel (I).



Allgemeine Formel (I)

wobei:

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  unabhängig Cyano, Nitro, Halogen, Wasserstoff, Hydroxy, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, niederes Alkoxy, niederes Alkenyloxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cycloalkyloxy, Aryloxy, Aralkyloxy, Heterocyclyloxy, Heterocyclylalkyloxy,  $R^{11}CO-$ ,  $NR^{12}R^{13}CO-$ ,  $R^{12}R^{13}N-$ ,  $R^{11}OOC-$ ,  $R^{11}SO_2NH-$  oder  $R^{14}-CO-NH-$  repräsentieren oder  $R^2$  und  $R^3$  zusammen sowie  $R^1$  und  $R^2$  zusammen und  $R^3$  und  $R^4$  zusammen mit dem Phenylring einen gesättigten fünf-, sechs- oder siebengliedrigen Ring bilden können, der ein oder zwei Sauerstoffatome enthält;

$R^5$  Aryl, Aralkyl, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederer-Alkyl repräsentiert;

$R^6$  Wasserstoff, Aryl, Aralkyl, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederer-Alkyl repräsentiert;

$R^7$ ,  $R^8$  unabhängig Wasserstoff, Aryl, Aralkyl, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederer-Alkyl repräsentieren;

$R^9$ ,  $R^{10}$  unabhängig Wasserstoff, Aryl, Arylcycloalkyl, Aralkyl, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, niederes Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederer-Alkyl repräsentieren, wobei ein, mehrere oder alle Wasserstoffatome durch Halogen ersetzt sein können oder wobei ein oder zwei Wasserstoffatome ersetzt sein können durch Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -O-niederer-Alkyl, -NH-niederer-Alkyl, -N(niederer Alkyl)<sub>2</sub>, -S-niederer-Alkyl, -COO-niederer-Alkyl, -CONH-niederer-Alkyl, -CON(niederer Alkyl)<sub>2</sub>, -CO-niederer-Alkyl, -NCO-niederer-Alkyl, -O-niederer-Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -NH-niederer-Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -N(niederer Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen)<sub>2</sub>, -S-niederer-Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -COO-niederer-Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -CONH-niederer-Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -CON(niederer Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen)<sub>2</sub>, -CO-niederer-Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -NHCO-niederer-Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -O-niederer-Alkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -NH-niederer-Alkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -N(niederer Alkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen)<sub>2</sub>, -S-niederer-Alkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -COO-niederer-Alkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -CONH-niederer-Alkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -CON(niederer Alkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen)<sub>2</sub>, -CO-niederer-Alkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -NHCO-niederer-Alkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen;

$R^{11}$  niederes Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederer-Alkyl repräsentiert;

$R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig Wasserstoff, niederes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederer-Alkyl repräsentieren;

$R^{14}$  niederes Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Heterocyclyl,  $R^{12}R^{13}N-$ ,  $R^{11}O-$  repräsentiert;

-X-Y- unabhängig -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- und -NR<sup>15</sup>-CO- repräsentiert;

$R^{15}$  Wasserstoff, niederes Alkyl oder Aralkyl repräsentiert;

wobei, sofern nicht anders angegeben,

der Begriff niederes Alkyl alleine oder in Kombination eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet;

der Begriff niederes Alkenyl alleine oder in Kombination eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkenylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet;

der Begriff niederes Alkoxy alleine oder in Kombination eine Gruppe der Formel niederes-Alkyl-O- bedeutet, wobei der Begriff „niederer Alkyl“ die zuvor gegebene Bedeutung hat;

der Begriff niederes Alkenyloxy Vinyloxy und Allyloxy bedeutet;

der Begriff niederes Alkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen alleine oder in Kombination eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet;

und optisch reine Enantiomere, Gemische von Enantiomeren wie zum Beispiel Racematen, optisch reine Diastereoisomere, Gemische von Diastereoisomeren, diastereoisomere Racematen, Gemische von diastereoisomeren Racematen oder meso-Formen und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

**[0007]** In der vorliegenden Erfindung bezieht sich der Begriff "niederes Alkyl" alleine oder in Kombination auf eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise auf eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispiele für geradkettige und verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> Alkylgruppen sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, Isobutyl, tert-Butyl, die isomeren Pentyle, die isomeren Hexyle, die isomeren Heptyle und die isomeren Octyle, vorzugsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, 2-Butyl und tert-Butyl.

**[0008]** Der Begriff "niederes Alkenyl" bezieht sich alleine oder in Kombination, sofern nicht anders angegeben, auf eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkenylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Allyl und Vinyl.

**[0009]** Der Begriff "niederes Alkynyl" bezieht sich alleine oder in Kombination auf eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkynylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Propargyl und n-Butynyl.

**[0010]** Der Begriff "niederes Alkoxy" bezieht sich alleine oder in Kombination auf eine Gruppe der Formel niederes Alkyl-O-, wobei der Begriff "niederes Alkyl" die zuvor gegebene Bedeutung hat, wie Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sec-Butoxy und tert-Butoxy, vorzugsweise Methoxy und Ethoxy.

**[0011]** Niedere Alkenyloxygruppen sind vorzugsweise Vinyloxy und Allyloxy.

**[0012]** Der Begriff "Cycloalkyl" bezieht sich alleine oder in Kombination auf einen Cycloalkylring mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen und vorzugsweise einen Cycloalkylring mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele für C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> Cycloalkyl sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und insbesondere Cyclohexyl oder durch niederes Alkyl substituiertes Cycloalkyl, das vorzugsweise durch niederes Alkyl wie Methylcyclopropyl, Dimethylcyclopropyl, Methylcyclobutyl, Methylcyclopentyl, Methylcyclohexyl, Dimethylcyclohexyl substituiert sein kann.

**[0013]** Der Begriff "Aryl" bezieht sich alleine oder in Kombination auf eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, die optional einen oder mehrere Substituenten, vorzugsweise einen oder zwei Substituenten, trägt, die jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Cyano, Halogen, Hydroxy, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, niederes Alkoxy, niederes Alkenyloxy, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino, Carboxy und dergleichen, wie Phenyl, p-Tolyl, 4-Methoxyphenyl, 4-tert-Butoxyphenyl, 4-Fluorphenyl, 2-Chlorphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 1-Naphthyl und 2-Naphthyl. Bevorzugt werden Carboxyphenyl, niederes Alkoxyphenyl, Hydroxyphenyl und insbesondere Phenyl.

**[0014]** Der Begriff "Aralkyl" bezieht sich alleine oder in Kombination auf eine Alkyl- oder Cycloalkylgruppe wie zuvor definiert, bei der ein Wasserstoffatom durch eine Arylgruppe wie zuvor definiert ersetzt wurde. Bevorzugt werden Benzyl und im Phenylring durch Hydroxy, niederes Alkyl, niederes Alkoxy oder Halogen, vorzugsweise Chlor, substituiertes Benzyl. Besonders bevorzugt wird Benzyl.

**[0015]** Der Begriff "Arylcycloalkyl" bezieht sich alleine oder in Kombination auf eine Arylcycloalkylgruppe, wobei der Cycloalkylanteil aus 4 bis 7 Kohlenstoffatomen besteht, z. B. Indanyl, Tetrahydronaphthyl, Benzocycloheptyl und Benzocyclobutyl. Der aromatische Anteil kann durch einen oder mehrere Substituenten substituiert sein, vorzugsweise durch einen oder zwei Substituenten, die jeweils unabhängig ausgewählt sind aus Cyano, Halogen, Hydroxy, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, niederes Alkoxy, niederes Alkenyloxy, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Amino und Carboxy.

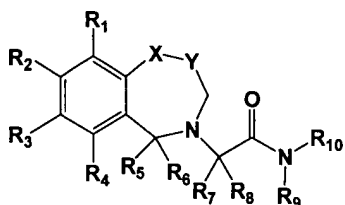
**[0016]** Bei den Begriffen "Heterocyclyl" und "Heterocyclyl-niederes-Alkyl" ist die Heterocyclylgruppe vorzugsweise ein 5- bis 10-gliedriger monozyklischer oder bicyklischer Ring, der gesättigt, teilweise ungesättigt oder aromatisch sein kann und zum Beispiel 1, 2 oder 3 Heteroatome enthält, ausgewählt aus Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel, die gleich oder unterschiedlich sein können. Beispiele für solche Heterocyclylgruppen sind Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Thienyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrrolyl, Indazolyl, Indolyl, Isoindolyl, Isoxazolyl, Oxazolyl, Chinoxalinyll, Phthalazinyl, Cinnolinyll, Dihydropyrrolyl, Isobenzofuranyl, Tetrahydrofuranlyl, Dihydropyranlyl. Die Heterocyclylgruppe kann bis zu 5, vorzugsweise 1, 2 oder 3, optionale Substituenten haben. Beispiele für geeignete Substituenten sind Halogen, niederes Alkyl, Amino, Nitro, Cyano, Hydroxy, niederes Alk-

oxy, Carboxy und niedere Alkyloxy-Carbonyle.

**[0017]** Der Begriff "Halogen" bezieht sich auf Fluor, Chlor, Brom oder Iod und vorzugsweise auf Fluor und Chlor.

**[0018]** Der Begriff "Carboxy" bezieht sich alleine oder in Kombination auf eine -COOH Gruppe.

**[0019]** Eine Gruppe bevorzugter Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (II)



Formel (II)

wobei:

$R^1, R^2, R^3, R^4$  unabhängig Cyano, Nitro, Halogen, Wasserstoff, Hydroxy, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, niederes Alkoxy, niederes Alkenyloxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cycloalkyloxy, Aryloxy, Aralkyloxy, Heterocyclyloxy, Heterocyclylalkyloxy,  $R^{11}CO-$ ,  $NR^{12}R^{13}CO-$ ,  $R^{12}R^{13}N-$ ,  $R^{11}OOC-$ ,  $R^{11}SO_2NH-$  oder  $R^{14}-CO-NH-$  repräsentieren oder  $R^2$  und  $R^3$  zusammen sowie  $R^1$  und  $R^2$  zusammen und  $R^3$  und  $R^4$  zusammen mit dem Phenylring einen gesättigten fünf-, sechs- oder siebengliedrigen Ring bilden können, der ein oder zwei Sauerstoffatome enthält;

$R^5$  Aryl, Aralkyl, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederes Alkyl repräsentiert;

$R^6$  Wasserstoff, Aryl, Aralkyl, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederes-Alkyl repräsentiert;

$R^7, R^8, R^9, R^{10}$  unabhängig Wasserstoff, Aryl, Aralkyl, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederes-Alkyl repräsentieren;

$R^{11}$  niederes Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederes-Alkyl repräsentiert;

$R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig Wasserstoff, niederes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederes-Alkyl repräsentieren;

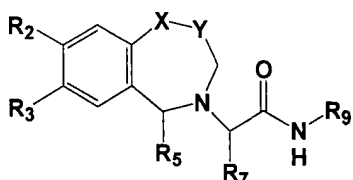
$R^{14}$  niederes Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Heterocyclyl,  $R^{12}R^{13}N-$ ,  $R^{11}O-$  repräsentiert;

-X-Y- unabhängig  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-S-CH_2-$ ,  $-SO_2-CH_2-$  und  $NR^{15}-CO-$  repräsentiert;

$R^{15}$  Wasserstoff, niederes Alkyl oder Aralkyl repräsentiert;

und optisch reine Enantiomere, Gemische von Enantiomeren wie zum Beispiel Racematen, optisch reine Diastereoisomere, Gemische von Diastereoisomeren, diastereoisomere Racematen, Gemische von diastereoisomeren Racematen oder meso-Formen und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

**[0020]** Eine weitere Gruppe bevorzugter Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel (III)



Formel (III)

wobei:

$R^2$  und  $R^3$  unabhängig Wasserstoff, Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkenyloxy oder Halogen repräsentieren oder mit dem Phenylring einen fünf-, sechs- oder siebengliedrigen Ring bilden können, der ein oder zwei Sauerstoffatome enthält;

$R^5$  Aryl, Aralkyl, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederes-Alkyl repräsentiert;

$R^7, R^9$  unabhängig Wasserstoff, Aryl, Aralkyl, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl oder

Heterocyclyl-niederer-Alkyl repräsentieren;

-X-Y- unabhängig -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- und NR<sup>15</sup>-COO- repräsentiert;

R<sup>15</sup> Wasserstoff, niederer Alkyl oder Aralkyl repräsentiert;

und optisch reine Enantiomere, Gemische von Enantiomeren wie zum Beispiel Racematen, optisch reine Diastereoisomere, Gemische von Diastereoisomeren, diastereoisomere Racematen, Gemische von diastereoisomeren Racematen oder meso-Formen und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

**[0021]** Beispiele für bevorzugte Verbindungen sind:

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-naphthalen-1-ylmethyl-acetamid

N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-acetamid

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-2-yl-acetamid

2-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-yl]-N-indan-2-yl-acetamid

2-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-yl]-N-indan-1-yl-acetamid

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid

2-[9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-5,5-dioxo-5,6,7,9-tetrahydro-5λ-thia-8-aza-benzocyclohepten-8-yl]-N-indan-2-yl-acetamid

2-[9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-5,5-dioxo-5,6,7,9-tetrahydro-5λ-thia-8-aza-benzocyclohepten-8-yl]-N-indan-1-yl-acetamid

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-2-yl-2-phenyl-acetamid

2-[9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-6,7-dihydro-9H-5-thia-8-aza-benzocyclohepten-8-yl]-N-naphthalen-1-ylmethyl-acetamid

2-[9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-6,7-dihydro-9H-5-thia-8-aza-benzocyclohepten-8-yl]-N-(2-ethoxy-benzyl)-acetamid

2-[9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-6,7-dihydro-9H-5-thia-8-aza-benzocyclohepten-8-yl]-N-indan-1-yl-acetamid

2-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-yl]-N-(1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-acetamid

N-Benzyl-2-[9-(3,4-dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-6,7-dihydro-9H-5-thia-8-aza-benzocyclohepten-8-yl]-acetamid

2-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-yl]-N-indan-1-yl-acetamid

N-Butyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-2-phenyl-acetamid

N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid

N-Cyclopentyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-furan-2-ylmethyl-2-phenyl-acetamid

{2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetylamino}-essigsäureethylester

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-pyridin-4-ylmethyl-acetamid

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-pyridin-3-ylmethyl-acetamid

N-Cyclopropyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-yl)-2-phenyl-acetamid

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(4-methoxy-indan-1-yl)-acetamid

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-phenyl-ind-

an-1-yl)-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(4-methyl-indan-1-yl)-acetamid  
 2-{2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetylamino}-3-hydroxy-propionsäuremethylester  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-ethylcarbamoylethyl-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-[(ethyl-methyl-carbamoyl)-methyl]-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-8-hydroxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid  
 2-[8-Benzyloxy-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid  
 3-{2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetylamino}-propionsäuremethylester  
 N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-8-hydroxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid  
 N-(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid  
 3-{2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetylamino}-N,N-dimethyl-propionamid  
 3-{2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetylamino}-N-ethyl-N-methyl-propionamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-isoxazol-5-ylmethyl-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-isochinolin-1-ylmethyl-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-(4-[1,2,3]thiadiazol-4-yl-benzyl)-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1-methyl-1H-indazol-3-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid  
 N-Cyanomethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid  
 N-(2-Acetylamino-ethyl)-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(2-methylsulfonyl-ethyl)-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-chinolin-2-ylmethyl-acetamid  
 N-(2-Cyano-ethyl)-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-methoxy-propyl)-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-ethoxy-propyl)-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-pyrazin-2-ylmethyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-prop-2-ynyl-acetamid  
 N-tert-Butyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-methyl-butyl)-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3,3-dimethyl-butyl)-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1-ethyl-propyl)-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(2-ethylsulfanyl-ethyl)-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-hydroxy-propyl)-2-phenyl-acetamid  
 [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure N',N'-dimethyl-hydrazid  
 2-[8-Allyloxy-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-8-propoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-8-isopropoxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid  
 2-[8-(2,2-Difluor-ethoxy)-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid  
 N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[8-(2,2-difluor-ethoxy)-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid  
 N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-8-isopropoxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid  
 2-[5-(3,4-Dichlor-benzyl)-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-yl]-N-indan-1-yl-acetamid  
 2-[1-(S)-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid  
 2-[1-(S)-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-2-yl-acetamid

**[0022]** Beispiele für besonders bevorzugte Verbindungen sind:

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-2-yl-acetamid  
 2-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-yl]-N-indan-1-yl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-2-yl-2-phenyl-acetamid  
 N-Butyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-2-phenyl-acetamid  
 N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid  
 N-Cyclopentyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-furan-2-ylmethyl-2-phenyl-acetamid  
 {2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetylamino}-essigsäureethylester  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-pyridin-3-ylmethyl-acetamid  
 3-{2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetylamino}-propionsäuremethylester  
 N-(1H-Benzoimidazol-2-ylmethyl)-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1-methyl-1H-indol-3-yl



methyl)-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-isoxazol-5-ylmethyl-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-isochinolin-1-ylmethyl-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-(4-[1,2,3]thiadiazol-4-yl-benzyl)-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1-methyl-1H-indazol-3-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid  
 N-Cyanomethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(2-methylsulfonyl-ethyl)-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-chinolin-2-ylmethyl-acetamid  
 N-(2-Cyano-ethyl)-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-methoxy-propyl)-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-ethoxy-propyl)-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-pyrazin-2-ylmethyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-prop-2-ynyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-methyl-butyl)-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3,3-dimethyl-butyl)-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1-ethyl-propyl)-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(2-ethylsulfonyl-ethyl)-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-phenyl-acetamid  
 2-[8-Allyloxy-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-8-propoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-8-isopropoxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid  
 2-[8-(2,2-Difluor-ethoxy)-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid  
 N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[8-(2,2-difluor-ethoxy)-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid  
 N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-8-isopropoxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid  
 2-[1-(S)-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid  
 2-[1-(S)-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-2-yl-acetamid

**[0023]** Beispiele für physiologisch nützliche oder pharmazeutisch akzeptable Salze der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sind Salze mit physiologisch kompatiblen Mineralsäuren wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefel- oder Phosphorsäure; oder mit organischen Säuren wie Methansulfonsäure, Essigsäure, Trifluores-

sigsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure oder Salicylsäure. Verbindungen der Formel (I) mit Säuregruppen können auch Salze mit physiologisch kompatiblen Basen bilden. Beispiele für solche Salze sind Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Ammonium- und Alkylammoniumsalze wie Na, K, Ca oder Tetraalkylammoniumsalze. Die Verbindungen der Formel (I) können auch in Form eines Zwitterions vorliegen.

**[0024]** Die wie oben beschriebenen bevorzugten Verbindungen haben einen  $IC_{50}$ -Wert unter 1000 nM; besonders bevorzugte Verbindungen haben einen  $IC_{50}$ -Wert unter 100 nM, der mit dem FLIPR-(Fluorometric Imaging Plates Reader)-Verfahren, das zu Beginn des Versuchskapitels beschrieben wird, bestimmt wurde.

**[0025]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre pharmazeutisch nützlichen Salze können zur Behandlung von Krankheiten oder Störungen verwendet werden, bei denen ein Antagonist eines humanen Orexinrezeptors erforderlich ist, wie Adipositas, Diabetes, Herz-Kreislauf-Störungen, Krebs, Prolaktinom, Schmerzen, Narkolepsie, Insomnie, Schlafapnoe, Parasomnie, Depressionen, Angst, Sucht, Schizophrenie, neurodegenerative Störungen und Demenz.

**[0026]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre pharmazeutisch nützlichen Salze sind für die Behandlung von Adipositas und Schlafstörungen besonders nützlich.

**[0027]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre pharmazeutisch nützlichen Salze können als Medikament (z. B. in Form pharmazeutischer Präparate) eingesetzt werden. Die pharmazeutischen Präparate können in enterischer oder oraler Form (z. B. in Form von Tabletten, beschichteten Tabletten, Dragees, harten und weichen Gelatinekapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen), nasal (z. B. in Form von Nasensprays) oder rektal (z. B. in Form von Suppositorien) verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral wie z. B. intramuskulär oder intravenös (z. B. in Form von Injektionslösungen) erfolgen.

**[0028]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und ihre pharmazeutisch nützlichen Salze können mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Exzipienten zur Produktion von Tabletten, beschichteten Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln verarbeitet werden. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder ihre Salze usw. können zum Beispiel als solche Adjuvanzien für Tabletten, Dragees und harte Gelatinekapseln verwendet werden.

**[0029]** Für weiche Gelatinekapseln geeignete Adjuvanzien sind zum Beispiel Pflanzenöle, Wachse, Fette, halbfeste Substanzen, flüssige Polyole usw.

**[0030]** Für die Herstellung von Lösungen und Sirups geeignete Adjuvanzien sind zum Beispiel Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glucose, usw.

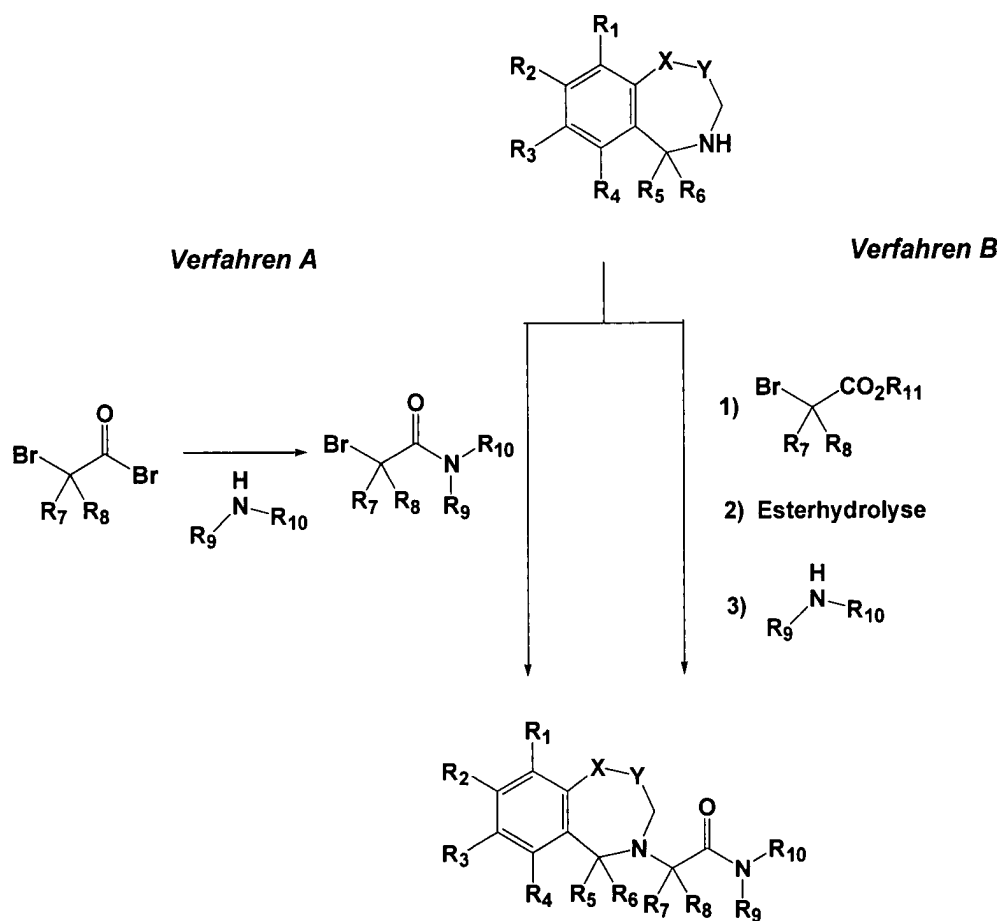
**[0031]** Für Injektionslösungen geeignete Adjuvanzien sind zum Beispiel Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerol, Pflanzenöle, usw.

**[0032]** Für Suppositorien geeignete Adjuvanzien sind zum Beispiel natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette, halbfeste oder flüssige Polyole usw.

**[0033]** Ferner können die pharmazeutischen Präparate Konservierungsstoffe, Lösungsvermittler, viskositäts-erhöhende Substanzen, Stabilisatoren, Benetzungsmittel, Emulgatoren, Süßungsmittel, Farbstoffe, Aromastoffe, Salze zum Variieren des osmotischen Drucks, Puffer, Maskierungsmittel oder Antioxydationsmittel enthalten. Sie können außerdem noch andere therapeutisch nützliche Substanzen enthalten. Die Erfindung betrifft außerdem Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I).

**[0034]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der vorliegenden Erfindung werden gemäß der allgemeinen Sequenz von Reaktionen hergestellt, die in den folgenden Schemata dargestellt sind, wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$  der Definition in der allgemeinen Formel (I) oben entsprechen. Je nach Fall kann jede erhaltene Verbindung mit einem oder mehreren optisch aktiven Kohlenstoffatom(en) in reine Enantiomere oder Diastereomere, Gemische von Enantiomeren oder Diastereomeren, diastereomere Racematen und die meso-Formen in einer an sich bekannten Weise zerlegt werden.

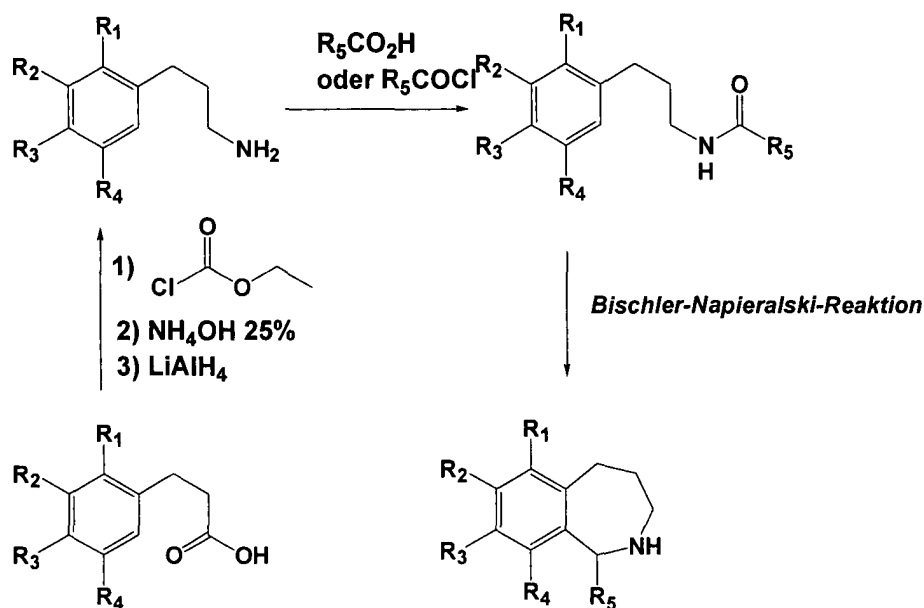
**[0035]** Die erhaltenen Verbindungen können auch in ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon in einer an sich bekannten Weise umgewandelt werden.



Schema 1

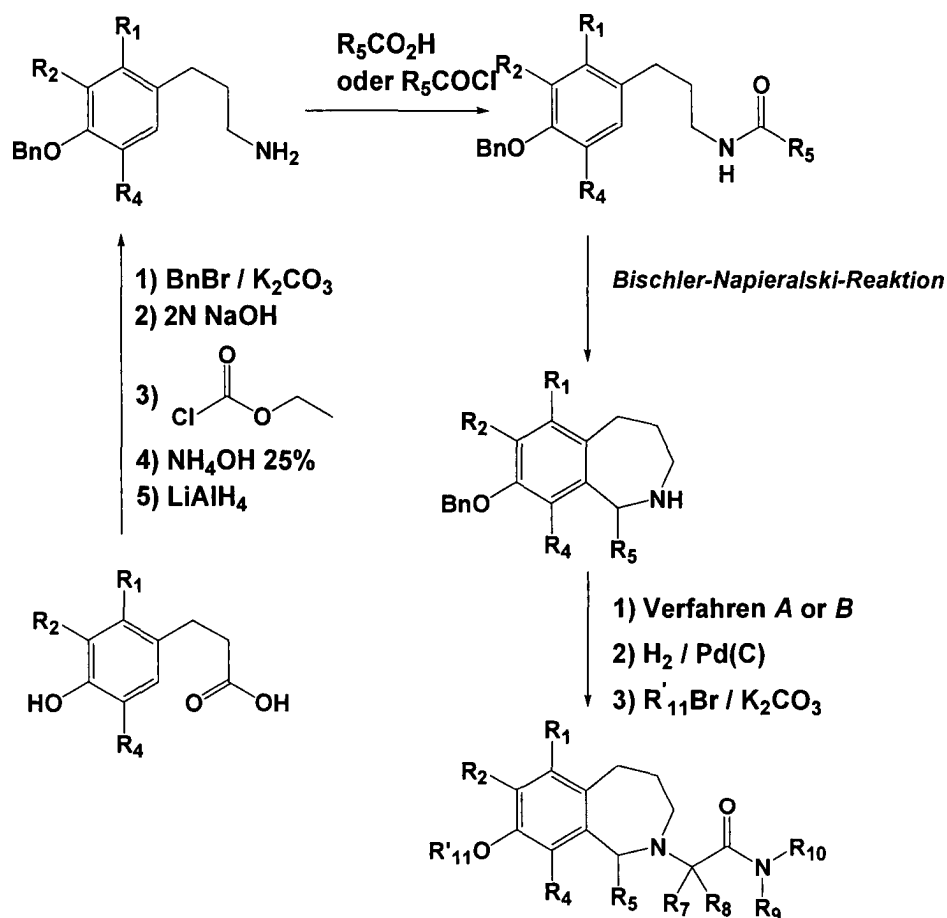
**[0036]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können mit Standardverfahren (Verfahren A, wobei  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  Wasserstoffatome sind, und Verfahren B, wobei  $\text{R}^7$  und/oder  $\text{R}^8$  etwas anderes als Wasserstoff sind), die im Schema 1 dargestellt sind, unter Verwendung von synthetisiertem Benzazepin und verwandten heterozyklischen Derivaten hergestellt werden.

**[0037]** Benzazepinderivate, bei denen X und Y  $\text{CH}_2$  sind und  $\text{R}^6$  Wasserstoff ist, können von dem entsprechenden Phenylpropylamin durch eine Kopplung mit der/dem gewünschten Carbonsäure oder Acylchlorid und anschließende Behandlung mit  $\text{POCl}_3$  und schließlich  $\text{NaBH}_4$  (Bischler-Napieralski-Reaktion) wie im Schema 2a dargestellt hergestellt werden (S. Kano et al., Chem. Pharm. Bull. 1977, 25, 10, 2510–2515).



Schema 2a

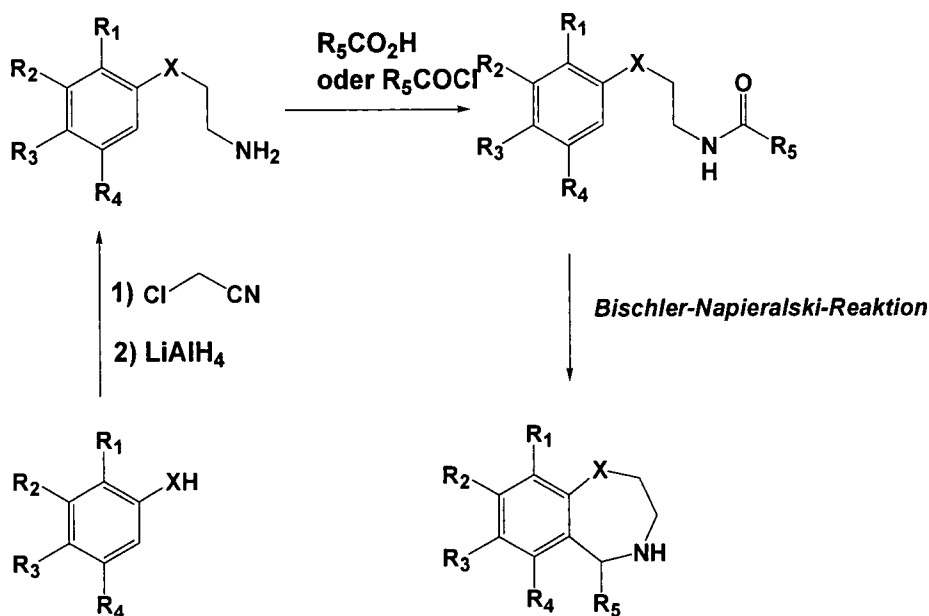
[0038] Benzazepine mit variablen Substituenten an Position 8 können durch Hydrogenolyse der entsprechenden 8-Benzyloxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzazepine und eine anschließende O-Alkylierung mit dem angemessenen Elektrophil hergestellt werden (Schema 2b, wobei  $-OR'_{11}$  in der Definition von  $R_3$  enthalten ist). Die Benzylether können mit dem vorherigen Verfahren (Schema 2a) erzeugt werden, das an 3-(4-Benzyloxy-phenyl)-propionsäurederivaten angewendet wurde.



Schema 2b

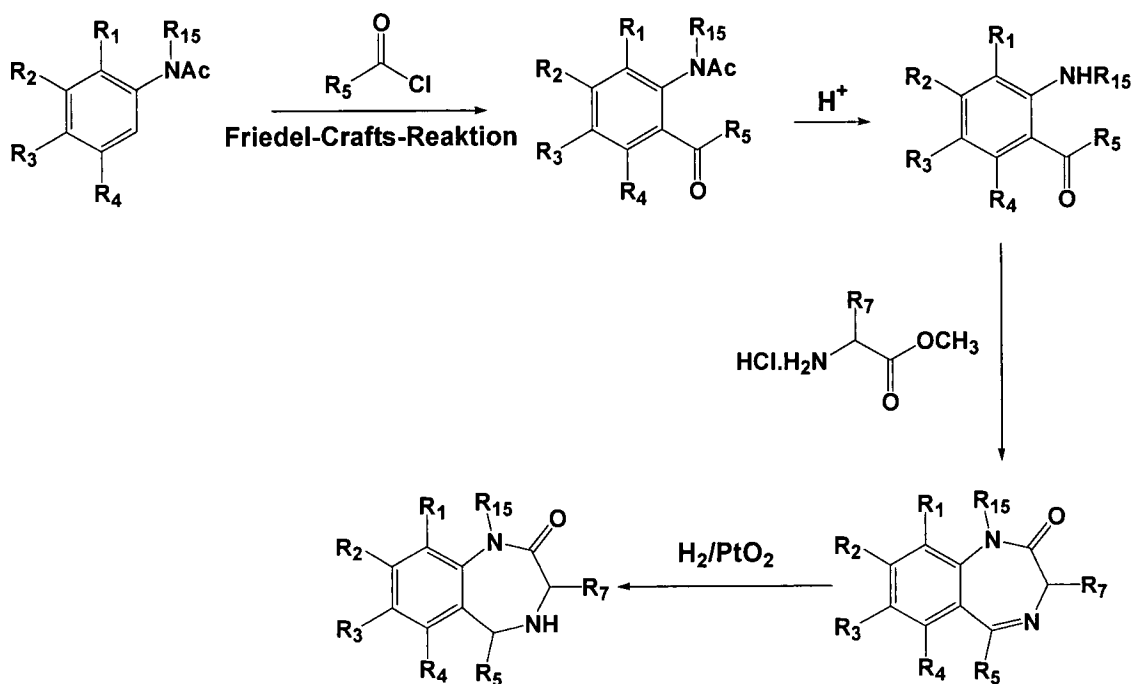
[0039] Benzothiazepin- und Benzoxazepinderivate, bei denen X O oder S ist, Y  $CH_2$  ist und  $R^6$  Wasserstoff

ist, können von dem entsprechenden Arylamin durch eine Kopplung mit der/dem gewünschten Carbonsäure oder Acylchlorid und eine anschließende Behandlung mit  $\text{POCl}_3$  und schließlich  $\text{NaBH}_4$  (Bischler-Napieralski-Reaktion) wie im Schema 3 dargestellt hergestellt werden.

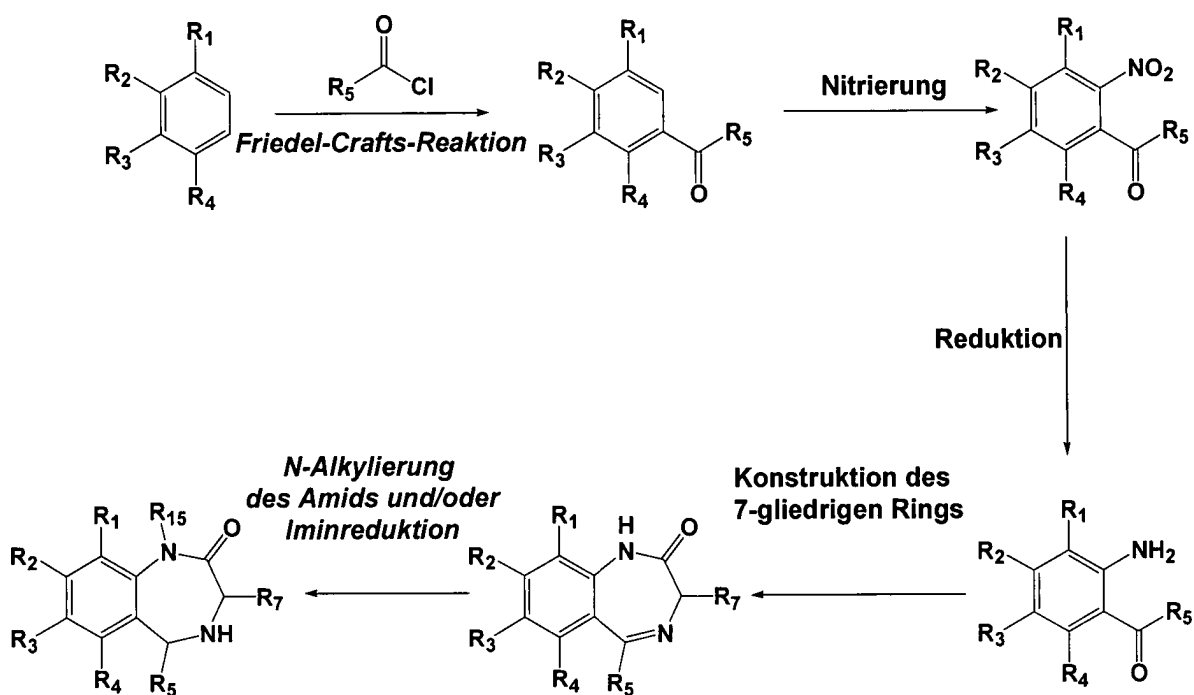


Schema 3

**[0040]** 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-Derivate, wobei X  $\text{NR}^{15}$  ist, Y CO ist und  $\text{R}^6$  Wasserstoff ist, können hergestellt werden durch Friedel-Crafts-Acylierung des angemessenen acetylierten Anilins mit dem jeweiligen Acylchlorid (Sternbach L. H. et al., J. Org. Chem. 1962, 27, 3781–3788), gefolgt von einer N-Schutzaufhebung, Cyclisierung durch eine Behandlung mit Methylestern von  $\alpha$ -Aminosäuren (Sternbach L. H. et al., J. Org. Chem. 1962, 27, 3788–3796) und schließlich Hydrogenolyse der Dihydroverbindung (Fryer R. I. et al., J. Med. Chem. 1964, 386–389) (Schema 4a). Ein alternativer Syntheseweg für solche 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-Derivate ist im Schema 4b beschrieben. Gemäß dieser Methodik wird das Arylketonderivat durch Friedel-Crafts-Acylierung erhalten und eine anschließende Nitrierung und Hydrierung führten zum Anilinderivat. Das 1,3-Dihydro-benzo[e][1,4]diazepin-2-on-Gerüst wird dann mit einem gut beschriebenen Cyclisierungsverfahren erhalten, das Bromacetyl bromid und Ammoniak einschließt (Bock M. G. et al., J. Org. Chem. 1987, 3232–3239; Zhang W. et al., J. Med. Chem. 1994, 745–757). In diesem Stadium kann das Amid N-alkyliert werden und das 1,3,4,5-Tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-Derivat wird schließlich durch Hydridreduktion erhalten (Gilman N. W. et al., J. Am. Chem. Soc. 1990, 3969–3978).

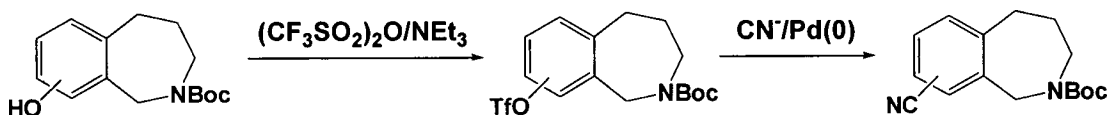


Schema 4a



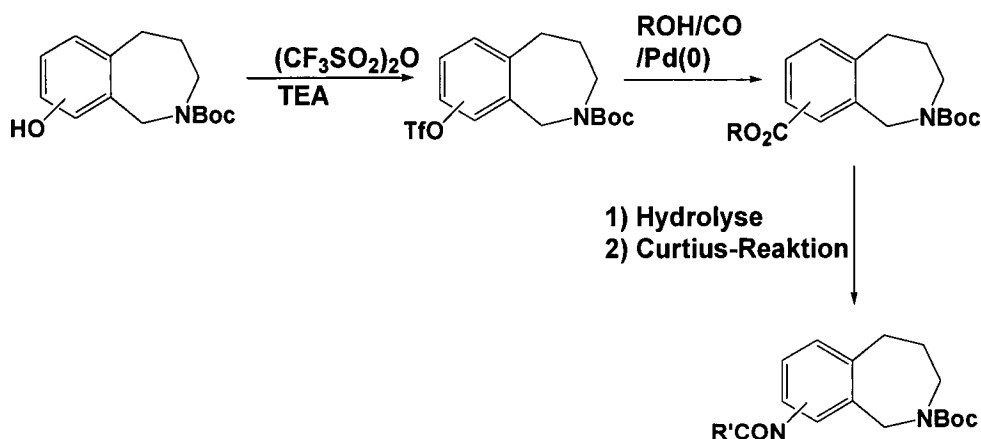
Schema 4b

**[0041]** Zur Herstellung von Benzazepinderivaten mit elektronenziehenden Substituenten auf dem Phenylring sind die vorherigen Verfahren auf der Basis der Bischler-Napieralski-Reaktion inkompatibel. Folglich können Cyanogruppen durch die Reaktion eines Triflats mit Cyanidionen in Anwesenheit von Palladium(0) eingeführt werden (Austin N. E. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 2553–2555; Ritter K. et al., *Synthesis* 1993, 735; Selnick H. G. et al., *Synth. Commun.* 1995, 25, 20, 3255–3262) (Schema 5).



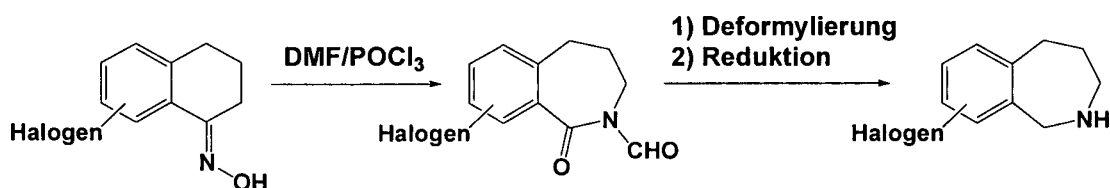
Schema 5

**[0042]** Carboxylatgruppen können auch durch die Reaktion eines Triflats mit Kohlenmonoxid und einem Alkohol in Anwesenheit von Palladium(0) eingeführt werden (Roth G. P. et al., *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 1959; Ma D. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 18, 2447–2450; Fisher M. J. et al., *J Med. Chem.* 1997, 40, 2085–2101; Kraus G. A. et al., *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 9189–9190). Diese Carboxylatfunktionen können anschließend in Aminofunktionalitäten durch Hydrolyse gefolgt von einer Curtius-Reaktion umgewandelt werden (Schema 6).



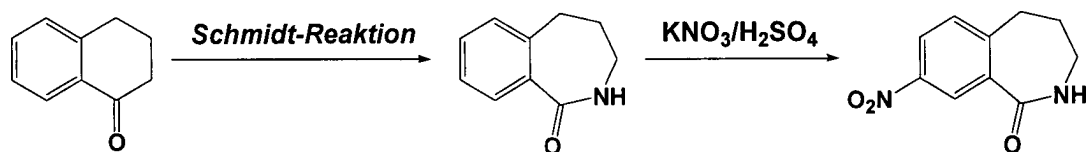
Schema 6

**[0043]** Halogen mit 2-Benzazepinen kann durch eine Behandlung halogener Tetralonoxime mit  $POCl_3/DMF$  hergestellt werden und die resultierenden 1,3,4,5-Tetrahydro-1-oxo-2H-2-benzazepin-2-carboxaldehyde können anschließend deformyliert und reduziert werden (Majo V. J. et al., *Synth. Commun.* 1995, 25, 23, 3863–3868) (Schema 7).



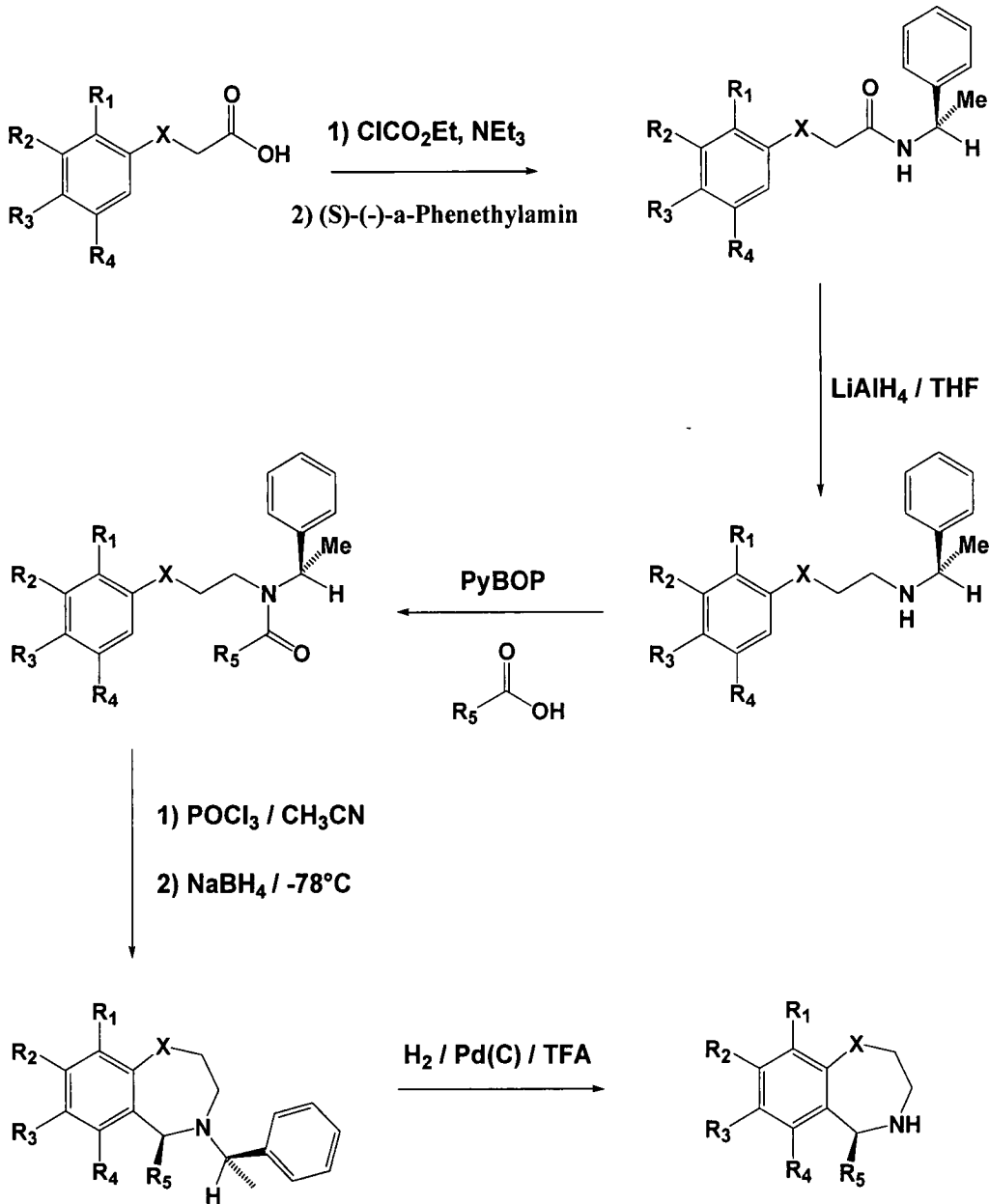
Schema 7

**[0044]** 8-Nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin kann durch regioselektive Nitrierung von 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-on unter Verwendung von Kaliumnitrat und Schwefelsäure hergestellt werden (Grunewald G. L. et al., *J. Heterocyclic Chem.* 1994, 31, 1609–1617) (Schema 8).



Schema 8

**[0045]** Die Herstellung von enantiomer reinen 1-substituierten 2-Tetrahydrobenzazepin-Derivaten (Schema 9) basierte auf einer für die Synthese von optisch reinen 1-substituierten Tetrahydroisochinolin beschrieben Methodik (Polniaszek R. P. et al., *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 4859–4863). Der Hauptschritt dieser asymmetrischen Synthese ist eine stereoselektive Hydridreduktion eines chiralen Imminiums, das durch eine Bischler-Napieralski-Reaktion erhalten wird. Die im Substrat vorliegende Chiralität würde vom handelsüblichen (S)-(-)- $\alpha$ -Phenethylamin stammen.



Schema 9

Versuchskapitel

Abkürzungen:

Ac	OEt Ethylacetat
Bn	Benzyl
Boc	Tert-Butoxycarbonyl
BSA	Rinderserumalbumin
CHO	Ovarialzellen des chinesischen Hamsters
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ES	Elektronenspray
FCS	Fötales Kälberserum
FLIPR	Fluorescent Imaging Plate Reader
HBSS	Hanks balancierte Salzlösung
HEPES	4-(2-Hydroxyethyl)-piperazin-1-ethansulfonsäure
HV	Hohes Vakuum
MeOH	Methanol



Min	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
LC	Flüssigkeitschromatographie
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-phosphoniumhexafluorophosphat
$R_f$	Retentionsfront
rt	Retentionszeit
RT	Raumtemperatur
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
Tf	$CF_3SO_2^-$
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Dünnschichtchromatographie

## I. Biologie

Bestimmung von  $OX_1$  und  $OX_2$  Rezeptor-antagonistischen Aktivitäten

**[0046]** Die  $OX_1$  und  $OX_2$  Rezeptor-antagonistischen Aktivitäten der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) wurden gemäß der folgenden Versuchsmethode bestimmt.

## Versuchsmethode:

## Intrazelluläre Calciummessungen

**[0047]** Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO), die jeweils den humanen Orexin-1-Rezeptor und den humanen Orexin-2-Rezeptor exprimieren, wurden in Kulturmedium (Ham F-12 mit L-Glutamin) wachsen gelassen, das 300  $\mu\text{g/ml}$  G418, 100 U/ml Penicillin, 100  $\mu\text{g/ml}$  Streptomycin und 10% inaktiviertes fötales Kälberserum (FCS) enthielt.

**[0048]** Die Zellen wurden zu 80.000 Zellen/Well in schwarze, sterile 96-Well-Platten mit Klarboden (Costar) geimpft, die zuvor mit 1% Gelatine in Hanks balancierter Salzlösung (HBSS) beschichtet worden waren. Alle Reagenzien stammten von Gibco BRL.

**[0049]** Die angeimpften Platten wurden über Nacht bei 37°C in 5%  $CO_2$  kultiviert. Humanes Orexin-A wurde als Agonist als 1 mM Vorratslösung in Methanol:Wasser (1:1) präpariert, in HBSS, die 0,1% Rinderserumalbumin (BSA) und 2 mM HEPES enthielt, zur Verwendung in dem Assay auf eine Endkonzentration von 10 nM verdünnt.

**[0050]** Antagonisten wurden als 10 mM Vorratslösung in DMSO hergestellt, anschließend in 96-Well-Platten verdünnt, zuerst in DMSO, dann in HBSS, die 0,1% Rinderserumalbumin (BSA) und 2 mM HEPES enthielt.

**[0051]** Am Tag des Assays wurden 100  $\mu\text{l}$  des Lademediums (HBSS mit 1% FCS, 2 mM HEPES, 5 mM Probenecid (Sigma) und 3  $\mu\text{M}$  des fluoreszierenden Calciumindikators fluo-3 AM (1 mM Vorratslösung in DMSO mit 10% Pluronsäure Molekularsonden)) in jedes Well gegeben.

**[0052]** Die 96-Well-Platten wurden 60 min lang bei 37°C in 5%  $CO_2$  inkubiert. Die Ladelösung wurde dann abgesaugt und Zellen wurden 3 Mal mit 200  $\mu\text{l}$  HBSS, die 2,5 mM Probenecid, 0,1% BSA, 2 mM HEPES enthielt, gewaschen. 100  $\mu\text{l}$  dieses Puffers wurden in jedem Well zurückgelassen.

**[0053]** Innerhalb des Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR, Molecular Devices) wurden Antagonisten zur Platte in einem Volumen von 50  $\mu\text{l}$  gegeben, 20 min lang inkubiert, und schließlich wurden 100  $\mu\text{l}$  des Agonisten zugegeben. Die Fluoreszenz wurde für jedes Well in einem 1-Sekunden-Intervall gemessen und die Höhe jedes Fluoreszenzpeaks wurde mit der Höhe des durch 10 nM Orexin-A mit Puffer anstelle von Antagonist induzierten Fluoreszenzpeaks verglichen. Für jeden Antagonist wurde der  $IC_{50}$ -Wert (die Konzentration der Verbindung, die zum Inhibieren von 50% der agonistischen Reaktion notwendig ist) bestimmt. Ausgewählte Verbindungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

IC<sub>50</sub> (nM)

	OX <sub>1</sub>	OX <sub>2</sub>
Beispiel 3	99	> 10000
Beispiel 5	64	7900
Beispiel 9	23	1239
Beispiel 20	23	231
Beispiel 23	21	189
Beispiel 25	41	241
Beispiel 34	41	9192
Beispiel 35	32	7041
Beispiel 68	12	174
Beispiel 69	9	349

Tabelle 1

## II. Chemie

**[0054]** Anhand der folgenden Beispiele wird die Herstellung von pharmakologisch aktiven Verbindungen der Erfindung erläutert, ihr Umfang aber in keinsten Weise eingeschränkt. Alle Temperaturangaben sind in °C. Alle Hydrochloridsalze wurden durch Auflösen der freien Base in Dichlormethan und Behandeln der resultierenden Lösung mit einem Überschuss an HCl in 2-Propanol (5–6 M) hergestellt.

A. Ausgangsmaterialien: Synthese von Tetrahydrobenzazepin und verwandten heterozyklischen Derivaten:

## 3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-propionamid

**[0055]** Zu einer gerührten Lösung aus 3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-propionsäure (10,0 g, 47,56 mmol) in trockenem THF (175 ml) wurde unter Stickstoff TEA (7,3 ml, 52,44 mmol) gegeben und das resultierende Gemisch wurde auf –10°C gekühlt, bevor Ethylchlorameisensäureester (5 ml, 52,47 mmol) tropfenweise zugegeben wurde. Nach dem Rühren bei –10°C (20 min) wurde Ammoniumhydroxid (25% in Wasser, 105 ml) in THF (105 ml) zugegeben und das Gemisch wurde 30 Minuten lang bei –15°C und dann 1,5 h lang bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in vacuo konzentriert, dreimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die kombinierten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> und Lake gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert, um die Titelverbindung (9,73 g, 46,50 mmol, 97%) als einen farblosen Feststoff zu erhalten. Es war keine weitere Reinigung des Rohamids notwendig. LC-MS: rt = 2,94 min, 210 (M+1, ES+).

## 3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-propylamin

**[0056]** Eine Lösung aus 3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-propionamid (11,09 g, 53,00 mmol) in wasserfreiem THF (400 ml) wurde langsam zu einer gerührten, eisgekühlten Suspension von LiAlH<sub>4</sub> (4,02 g, 106,00 mmol) in wasserfreiem THF (170 ml) gegeben. Nach Abschluss der Zugabe wurde das Gemisch 2 h lang unter Rückfluss gerührt. Nach dem Kühlen auf 0°C wurden H<sub>2</sub>O (5 ml) und NaOH 1 N (5 ml) tropfenweise zugegeben, um den Hydridüberschuss abzubauen. Die Suspension wurde dann filtriert und der Rest nach der Verdampfung wurde zwischen H<sub>2</sub>O (40 ml) und CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) aufgeteilt. Die organische Lage wurde mit gesättigtem wässrigem NaHCO<sub>3</sub> und Lake gewaschen, über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert, um das Rohamin (7,00 g, 35,84 mmol, 68%) als ein gelbes Öl zu erhalten. <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,9–6,6 (3H, m), 3,9–3,8 (6H, d), 2,9–2,7 (2H, m), 2,65–2,55 (2H, m), 1,9–1,75 (2H, m).

## 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-N-[3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-propyl]-acetamid

**[0057]** Eine Lösung aus 3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-propylamin (12,51 g, 64,06 mmol) und TEA (10 ml, 71,84 mmol) in wasserfreiem THF (70 ml) wurde auf 0°C gekühlt und (3,4-Dimethoxy-phenyl)-acetylchlorid (13,75 g,

64,07 mmol) in THF (28 ml) wurde tropfenweise zugegeben. Nach 13-stündigem Rühren bei RT unter Stickstoff wurde eine gesättigte wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit AcOEt extrahiert. Die organische Phase wurde über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt. Eine anschließende Wäsche des Rohfeststoffs mit Toluol brachte die Titelverbindung (12,81 g, 34,30 mmol, 53%) als beigefarbenen Feststoff hervor.  
LC-MS:  $t_r = 4,00$  min, 374 (M+1, ES+).

#### 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin

**[0058]** Ein Gemisch aus 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-N-[3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-propyl]-acetamid (6,16 g, 16,49 mmol) und  $\text{POCl}_3$  (4,95 ml, 54,07 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (185 ml) wurde unter Rückfluss 4 h lang unter Stickstoff gerührt. Nach dem Kühlen wurde das Reaktionsgemisch in vacuo konzentriert und der Rest wurde in MeOH (125 ml) aufgelöst. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und  $\text{NaBH}_4$  (4,31 g, 113,93 mmol) wurde portionsweise zugegeben. Nach 2-stündigem Rühren bei 0°C unter Stickstoff wurde das Reaktionsgemisch in  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Lake gewaschen, über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, um ein Rohöl zu erzeugen. Eine Flashchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 9/1) brachte die Titelverbindung als ein racemisches Gemisch hervor (2,29 g, 6,40 mmol, 39%, gelbes Öl).  
LC-MS:  $t_r = 3,02$  min, 358 (M+1, ES+).

#### [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäuremethylester

**[0059]** Ein Gemisch aus 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin (1,10 g, 3,08 mmol), TEA (1,3 ml, 9,33 mmol) und Methyl- $\alpha$ -bromphenylacetat (487  $\mu\text{l}$ , 3,09 mmol) in wasserfreiem Toluol (13 ml) wurde unter Rückfluss 17 h lang unter Stickstoff gerührt. Nach dem Kühlen wurde das Reaktionsgemisch in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 ml) aufgelöst, mit  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml) gewaschen und die wässrige Phase wurde zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, um ein Rohöl zu erhalten. Eine Flashchromatographie (AcOEt/Hexan: 1/1) brachte die Titelverbindung als ein Gemisch aus Stereoisomeren hervor (1,34 g, 2,65 mmol, 86%, gelbes Öl).  
LC-MS:  $t_r = 3,99$  min und  $t_r = 4,24$  min (Diastereoisomere), 506 (M+1, ES+).

#### [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure

**[0060]** Zu einer Lösung aus [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäuremethylester (1,17 g, 2,31 mmol) in MeOH (9 ml) und Dioxan (12 ml) wurde tropfenweise wässriges NaOH 2 N (11 ml, 22 mmol) gegeben. Das resultierende gelbe homogene Gemisch wurde dann 8 h lang bei 45°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in vacuo konzentriert und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit HCl 2 N angesäuert (pH = 1) und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, um die Titelcarbonsäure (1,14 g, 2,31 mmol, 100%) als einen beigefarbenen Feststoff zu erhalten (Gemisch aus Diastereoisomeren).  
LC-MS:  $t_r = 3,58$  min, 492 (M+1, ES+).

#### 3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-propionsäurebenzylester

**[0061]** Ein Gemisch aus 3-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-propionsäure (5,1 g, 25,99 mmol), wasserfreiem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (25 g, 180,88 mmol) und Benzylbromid (7,5 ml, 63,14 mmol) in wasserfreiem Aceton (100 ml) wurde unter Rückfluss 7,5 h lang unter Stickstoff gerührt. Nach dem Kühlen wurde das Reaktionsgemisch filtriert und in vacuo konzentriert. Eine Flashchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) brachte die Titelverbindung hervor (8,83 g, 23,45 mmol, 90%).  
LC-MS:  $t_r = 5,65$  min, 377 (M+1, ES+).

#### 3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-propionsäure

**[0062]** Zu einer Lösung aus 3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-propionsäurebenzylester (11,03 g, 29,30 mmol) in MeOH (110 ml) und Dioxan (145 ml) wurde tropfenweise wässriges NaOH 2 N (139 ml, 278 mmol) gegeben. Das resultierende gelbe homogene Gemisch wurde dann 17 h lang bei 50°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in vacuo konzentriert und mit  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml) gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit HCl 2 N angesäuert (pH = 1) und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wur-

den über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, um die Titelcarbonsäure (8,4 g, 29,30 mmol, 1%)<sup>00</sup> als einen farblosen Feststoff zu erhalten.

LC-MS:  $t_r = 4,53$  min, 285 (M-1, ES-).

### 3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-propionamid

**[0063]** Zu einer gerührten Lösung aus 3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-propionsäure (8,38 g, 29,30 mmol) in trockenem THF (110 ml) wurde unter Stickstoff TEA (4,5 ml, 32,33 mmol) gegeben und das resultierende Gemisch wurde auf  $-10^\circ\text{C}$  gekühlt, bevor Ethylchlorameisensäureester (3,1 ml, 32,53 mmol) tropfenweise zugegeben wurde. Nach dem Rühren bei  $-10^\circ\text{C}$  (20 min) wurde Ammoniumhydroxid (25% in Wasser, 65 ml) in THF (65 ml) zugegeben und das Gemisch wurde bei  $-15^\circ\text{C}$  30 min lang und dann bei RT 1,5 h lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in vacuo konzentriert, dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und die kombinierten organischen Extrakte wurden mit gesättigtem wässrigem  $\text{NaHCO}_3$  und Lake gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, um die Titelverbindung (8,40 g, 29,30 mmol, 100%) als einen farblosen Feststoff zu erhalten. Es war keine weitere Reinigung des Rohamids notwendig.

LC-MS:  $t_r = 4,08$  min, 286 (M+1, ES+).

### 3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-propylamin

**[0064]** Eine Lösung aus 3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-propionamid (7,85 g, 27,53 mmol) in wasserfreiem THF (210 ml) wurde langsam zu einer gerührten, eisgekühlten Suspension von  $\text{LiAlH}_4$  (2,09 g, 55,07 mmol) in wasserfreiem THF (90 ml) gegeben. Nach Abschluss der Zugabe wurde das Gemisch 1 h lang unter Rückfluss gerührt. Nach dem Kühlen auf  $0^\circ\text{C}$  wurde  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml) tropfenweise zugegeben, um den Hydridüberschuss abzubauen, und die resultierende Suspension wurde dann filtriert. Der Rest nach der Verdampfung wurde zwischen  $\text{H}_2\text{O}$  (50 ml) und  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) aufgeteilt. Die organische Lage wurde mit  $\text{NaHCO}_3$  und Lake gewaschen, über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert, um das Rohamin (6,03 g, 22,22 mmol, 81%) als ein gelbes Öl zu erhalten.

LC-MS:  $t_r = 3,20$  min, 272 (M+1, ES+).

### N-[3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-propyl]-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-acetamid

**[0065]** Eine Lösung aus 3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-propylamin (6,06 g, 22,36 mmol) und TEA (3,5 ml, 25,14 mmol) in wasserfreiem THF (25 ml) wurde auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und (3,4-Dimethoxy-phenyl)-acetylchlorid (4,80 g, 22,36 mmol) in THF (10 ml) wurde tropfenweise zugegeben. Nach 28-stündigem Rühren bei RT unter Stickstoff wurde eine gesättigte wässrige  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit AcOEt extrahiert. Die organische Phase wurde über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert, und das Lösungsmittel wurde in vacuo entfernt. Eine anschließende Wäsche des Rohfeststoffs mit Toluol brachte die Titelverbindung (6,57 g, 14,61 mmol, 65%) als einen beigefarbenen Feststoff hervor.

LC-MS:  $t_r = 4,90$  min, 450 (M+1, ES+).

### 8-Benzyloxy-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin

**[0066]** Ein Gemisch aus N-[3-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-propyl]-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-acetamid (6,04 g, 13,43 mmol) und  $\text{POCl}_3$  (4,1 ml, 44,78 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (350 ml) wurde unter Rückfluss 5 h lang unter Stickstoff gerührt. Nach dem Kühlen wurde das Reaktionsgemisch in vacuo konzentriert und der Rest wurde in MeOH (120 ml) aufgelöst. Die Lösung wurde auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und  $\text{NaBH}_4$  (3,50 g, 92,70 mmol) wurde portionsweise zugegeben. Nach 2-stündigem Rühren bei  $0^\circ\text{C}$  unter Stickstoff wurde das Reaktionsgemisch in  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Lake gewaschen, über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, um ein Rohöl zu erhalten. Eine Flashchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 9/1) brachte die Titelverbindung als ein racemisches Gemisch hervor (2,44 g, 5,62 mmol, 42%, gelbes Öl).

LC-MS:  $t_r = 3,52$  min, 434 (M+1, ES+).

### (3,4-Dimethoxy-phenoxy)-acetonitril

**[0067]** Zu einer Lösung aus 3,4-Dimethoxyphenol (5,0 g, 32,4 mmol) in trockenem Aceton (160 ml) wurden Chloracetonitril (2,05 ml, 32,4 mmol) und wasserfreies  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6,72 g, 48,6 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluss 20 h lang unter Stickstoff gerührt. Nach dem Kühlen wurde das Gemisch filtriert und in vacuo konzentriert. Der Rest wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  kombiniert, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert und die kombinierten or-

ganischen Phasen wurden über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, um ein Rohöl zu erhalten. Eine Flashchromatographie (AcOEt/Hexan: 3/7) brachte das Titelprodukt hervor (4,5 g, 68%).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,8 (1H, d), 6,6 (1H, d), 6,5 (1H, dd), 4,75 (2H, s), 3,85 (6H, d).

#### 2-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-ethylamin

**[0068]** Zu einer kalten ( $0^\circ\text{C}$ ) Suspension von  $\text{LiAlH}_4$  (1,73 g, 45,6 mmol) in wasserfreiem THF (72 ml) wurde tropfenweise eine Lösung aus (3,4-Dimethoxyphenoxy)-acetonitril (5,88 g, 30,4 mmol) in wasserfreiem THF (42 ml) gegeben. Man ließ das resultierende Gemisch aufwärmen und rührte es 20 h lang bei Raumtemperatur unter Stickstoff. Das Reaktionsgemisch wurde mit einem Gemisch aus  $\text{H}_2\text{O}/2\text{N NaOH}_{(\text{aq})}$  (4/1) kombiniert, um überschüssiges  $\text{LiAlH}_4$  zu zerstören. Die weiße Suspension wurde filtriert und der Feststoff wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gewaschen. Die kombinierten organischen Phasen wurden über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, um ein Rohöl zu erhalten. Eine Flashchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 9/1) brachte das Titelprodukt hervor (4,65 g, 77%).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,78 (1H, d), 6,55 (1H, d), 6,4 (1H, dd), 3,95 (2H, t), 3,80 (6H, d), 3,05 (2H, t), 1,92 (2H, br.s.).

#### N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-ethyl]-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-acetamid

**[0069]** Zu einer kalten ( $0^\circ\text{C}$ ) Lösung aus 2-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-ethylamin (2,3 g, 11,8 mmol) in wasserfreiem THF (21 ml) wurden TEA (1,4 ml, 19,2 mmol) und portionsweise 3,4-Dimethoxyphenylacetylchlorid (2,49 g, 11,6 mmol) gegeben. Das resultierende Gemisch wurde 20 h lang bei RT unter Stickstoff gerührt. Das Gemisch wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  kombiniert und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, um einen Rohfeststoff zu erhalten. Eine Rekristallisation von Diethylether brachte das Titelprodukt (3,59 g, 80%) als einen weißen Feststoff hervor.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,8 (3H, m), 6,4 (1H, d), 6,35 (1H, dd), 5,95 (1H, br.s) 3,95 (2H, t), 3,80 (12H, q), 3,6 (2H, m), 3,55 (2H, s).

LC-MS: rt = 3,84 min, 376 (M+1, ES+).

#### 5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin

**[0070]** Zu einer gerührten Lösung aus N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-ethyl]-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-acetamid (3,6 g, 9,56 mmol) in trockenem  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 ml) wurde  $\text{POCl}_3$  (2,62 ml, 28,6 mmol) gegeben. Das resultierende Gemisch wurde unter Rückfluss 3 h lang unter Stickstoff gerührt. Nach dem Kühlen wurde das Reaktionsgemisch in vacuo konzentriert und der Rest wurde in MeOH (80 ml) aufgelöst. Die Lösung wurde auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt und  $\text{NaBH}_4$  (2,53 g, 67,0 mmol) wurde portionsweise zugegeben. Die resultierende hellgelbe Suspension wurde 16 h lang bei RT unter Stickstoff gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, um ein Rohöl zu erhalten. Eine Flashchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 9/1) brachte das Titelprodukt (1,14 g, 33%) als ein viskoses braunes Öl hervor.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,8–6,6 (5H, m), 6,45 (1H, s), 4,15 (1H, m), 3,80 (12H, q), 3,55–2,95 (6H, m).

LC-MS: rt = 2,99 min, 360 (M+1, ES+).

#### (3,4-Dimethoxy-phenylsulfanyl)-acetonitril

**[0071]** Zu einer Lösung aus 3,4-Dimethoxythiophenol (5,0 g, 29,4 mmol) in trockenem DMF (150 ml) wurden Chloracetonitril (1,85 ml, 29,4 mmol), wasserfreies  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6,09 g, 44,1 mmol) und DMAP (358 mg, 2,9 mmol) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 h lang unter Stickstoff bei  $80^\circ\text{C}$  gerührt. Nach dem Kühlen wurde das Gemisch filtriert und in vacuo konzentriert. Der Rest wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  kombiniert, mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die kombinierten organischen Phasen wurden über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, um ein Rohöl zu erhalten. Eine Flashchromatographie (AcOEt) brachte das Titelprodukt hervor (5,16 g, 84%).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,2 (1H, d), 7,15 (1H, d), 6,9 (1H, d), 3,85 (6H, d), 3,5 (2H, s).

#### 2-(3,4-Dimethoxy-phenylsulfanyl)-ethylamin

**[0072]** Zu einer kalten ( $0^\circ\text{C}$ ) Lösung aus (3,4-Dimethoxy-phenylsulfanyl)-acetonitril (7,53 g, 36,0 mmol) in wasserfreiem THF (41 ml) wurde portionsweise  $\text{NaBH}_4$  (1,22 g, 32,0 mmol) und tropfenweise eine Lösung aus  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (5,37 ml, 20,0 mmol) in wasserfreiem THF (13,4 ml) über einen Zeitraum von 30 min. gegeben. Das resultierende Gemisch wurde 3 h lang bei RT unter Stickstoff gerührt. Das Gemisch wurde in vacuo konzentriert, der Rest wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aufgelöst und mit HCl 37% gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit NaOH

30% neutralisiert und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, um ein Rohöl zu erhalten. Eine Flashchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 9/1) brachte das Titelprodukt hervor (3,6 g, 46%).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,05 (2H, m), 6,85 (1H, d), 3,80 (6H, d), 2,95 (2H, m), 1,7 (2H, br.s.).

2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-N-12-(3,4-dimethoxy-phenylsulfanyl)-ethyl]-acetamid

**[0073]** Zu einer kalten ( $0^\circ\text{C}$ ) Lösung aus 2-(3,4-Dimethoxy-phenylsulfanyl)-ethylamin (3,97 g, 18,6 mmol) in wasserfreiem THF (49 ml) wurden TEA (3,11 ml, 18,6 mmol) und portionsweise 3,4-Dimethoxyphenylacetylchlorid (4,0 g, 18,6 mmol) gegeben. Das resultierende Gemisch wurde 20 h lang bei RT unter Stickstoff gerührt. Das Gemisch wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  kombiniert und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, um einen Rohfeststoff zu erhalten. Eine Flashchromatographie (AcOEt) brachte das Titelprodukt hervor (7,08 g, 97%).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,95–6,7 (6H, m), 5,95 (1H, br.s), 3,95 (12H, q), 3,5 (2H, s), 3,55 (2H, q), 2,95 (2H, t).

LC-MS: rt = 3,87 min, 392 (M+1, ES+).

9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5-thia-8-aza-benzocyclohepten

**[0074]** Zu einer gerührten Lösung aus 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-N-[2-(3,4-dimethoxyphenylsulfanyl)-ethyl]-acetamid (4,0 g, 10,0 mmol) in trockenem  $\text{CH}_3\text{CN}$  (21 ml) wurde  $\text{POCl}_3$  (2,80 ml, 30,0 mmol) gegeben. Das resultierende Gemisch wurde unter Rückfluss 3 h lang unter Stickstoff gerührt. Nach dem Kühlen wurde das Reaktionsgemisch in vacuo konzentriert und der Rest wurde in MeOH (85 ml) aufgelöst. Die Lösung wurde auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt,  $\text{NaBH}_4$  (2,7 g, 69,0 mmol) wurde portionsweise zugegeben und die resultierende hellgelbe Suspension wurde 16 h lang bei RT unter Stickstoff gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in  $\text{H}_2\text{O}$  gegossen und dreimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, um ein Rohöl zu erhalten. Eine Flashchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ : 9/1) brachte das Titelprodukt (1,14 g, 27%) als ein viskoses braunes Öl hervor.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,1 (1H, s), 6,8 (4H, s), 4,6 (1H, m), 4,15, 3,80 (12H, q), 3,45–2,75 (6H, m).

LC-MS: rt = 4,39 min, 376 (M+1, ES+).

9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-6,7-dihydro-9H-5-thia-8-aza-benzocyclohepten-8-carbonsäure-tert-butylester

**[0075]** Zu einer kalten ( $0^\circ\text{C}$ ) gerührten Lösung aus 9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5-thia-8-aza-benzocyclohepten (417 mg, 1,11 mmol) in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) wurden TEA (168  $\mu\text{l}$ , 1,2 mmol) und di-tert.-Butyl-dicarbonat (262 mg, 1,2 mmol) gegeben. Man ließ das resultierende Gemisch aufwärmen und rührte es 20 h lang bei RT unter Stickstoff. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser kombiniert, zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die kombinierten organischen Phasen wurden über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, um ein gelbes Rohöl zu erhalten. Eine Flashchromatographie (AcOEt) brachte die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl hervor (486 mg, 91%).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,15 (1H, d); 6,6–6,8 (4H, m); 5,05 (1H, m); 3,85 (12H, d); 3,65 (2H, m); 3,45 (2H, m); 2,75 (2H, m); 1,45 (9H, d).

9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-5,5-dioxo-5,6,7,9-tetrahydro-5 $\lambda^6$ -thia-8-aza-benzocyclohepten-8-carbonsäure-tert-butylester

**[0076]** Zu einer kalten ( $0^\circ\text{C}$ ) gerührten Lösung aus 9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-6,7-dihydro-9H-5-thia-8-aza-benzocyclohepten-8-carbonsäure-tert-butylester (100 mg, 0,21 mmol) in trockenem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 ml) wurde 3-Chlorperbenzoesäure (106 mg, 0,614 mmol) gegeben. Das resultierende Gemisch wurde 2 h lang bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt, aufwärmen gelassen und über Nacht bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser kombiniert, zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die kombinierten organischen Phasen wurden über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert, um ein Rohöl zu erhalten. Eine Flashchromatographie (AcOEt/Hexan: 1/1) brachte die Titelverbindung als einen hellgelben Feststoff hervor (76 mg, 71%).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,15 (1H, d); 6,6–6,8 (4H, m); 5,25 (1H, m); 3,85 (12H, d); 3,65 (2H, m); 3,35 (2H, m); 2,75 (2H, m); 1,35 (9H, d).

9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5-thia-8-aza-benzocyclohepten 5,5-dioxid

**[0077]** Zu einer gerührten Lösung aus

9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-5,5-dioxo-5,6,7,9-tetrahydro-5 $\lambda$ <sup>6</sup>-thia-8-aza-benzocyclohepten-8-carbonsäure-tert-butylester (310 mg, 0,61 mmol) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml) wurde Trifluoressigsäure (372  $\mu$ l, 4,86 mmol) gegeben. Das resultierende Gemisch wurde 20 h lang bei RT unter Stickstoff gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser/NaOH 2 N kombiniert, zweimal mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert und die kombinierten organischen Phasen wurden über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert, um ein Rohöl zu erhalten. Eine Flashchromatographie (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 9/1) brachte die Titelverbindung als ein hellgelbes Öl hervor (118 mg, 47%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,6 (1H, d); 6,85 (4H, m); 4,95 (1H, m); 3,95–3,81 (12H, m); 3,45 (4H, m); 3,25 (2H, m).

#### 2-(3,4-Dichlor-phenyl)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethanon

**[0078]** Ein Gemisch aus (3,4-Dichlor-phenyl)-essigsäure (11,14 g, 54,33 mmol) und wasserfreiem DMF (1,45 ml) in Thionylchlorid (137 ml) wurde bei RT 17 h lang unter Stickstoff gerührt. Der Thionylchloridüberschuss wurde unter Vakuum entfernt. Wasserfreies Toluol wurde zum Rest gegeben, der wieder unter Vakuum konzentriert wurde (wurde zwei weitere Male wiederholt). Pulvriges wasserfreies Aluminiumchlorid (11,57 g, 86,72 mmol) wurde portionsweise (exotherme Reaktion) zu einem gerührten Gemisch aus 1,2-Dimethoxy-benzol (6,92 ml, 54,34 mmol) und dem vorherigen Acylchlorid in wasserfreiem Dichlormethan (120 ml) gegeben. Es fand eine exotherme Reaktion statt und das Reaktionsgemisch wurde unter Rückfluss 2 h lang erhitzt. Man ließ das Reaktionsgemisch auf RT abkühlen und goss es dann in ein Gemisch aus Eis (67 g) und wässrigem 7,5 N HCl (64 ml). Die Lagen wurden getrennt und die wässrige Lage wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Lake gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft, um einen braunen Rest (Öl und Feststoff) zu erhalten. Nach einer weiteren Trocknung (HV) wurde wasserfreier Diethylether zugegeben und es fiel ein beigefarbener Feststoff aus. Der beigefarbene Feststoff wurde filtriert und weiter getrocknet (8,33 g, 47%).

LC-MS: rt = 5,25 min, 326 (M+1, ES+).

#### 2-(3,4-Dichlor-phenyl)-1-(4,5-dimethoxy-2-nitro-phenyl)-ethanon

**[0079]** Ein heterogenes Gemisch aus 2-(3,4-Dichlor-phenyl)-1-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethanon (8,33 g, 25,6 mmol) in Essigsäureanhydrid (65 ml) wurde tropfenweise zu einer gekühlten (0°C) Lösung aus 65% Salpetersäure (140 ml) und Essigsäureanhydrid (21,3 ml) gegeben. Das resultierende Gemisch wurde 2 h lang bei 0°C gerührt. Wasser wurde tropfenweise zugegeben und das resultierende heterogene Gemisch wurde gerührt und langsam aufwärmen gelassen. Das Rohprodukt wurde anschließend filtriert und der beigefarbene Feststoff wurde mehrere Male mit destilliertem Wasser gewaschen und unter HV getrocknet (6,98 g, 74%).

LC-MS: rt = 5,43 min, 370 (M+1, ES+).

#### 1-(2-Amino-4,5-dimethoxy-phenyl)-2-(3,4-dichlor-phenyl)-ethanon

**[0080]** Zu einem Gemisch aus 2-(3,4-Dichlor-phenyl)-1-(4,5-dimethoxy-2-nitro-phenyl)-ethanon (9,62 g, 25,98 mmol) und Palladium auf Kohle (2,88 g, 30 Masse%) wurde tropfenweise Methanol (500 ml) gegeben und das resultierende heterogene Gemisch wurde 4 Tage lang bei RT hydriert (1 atm). Das Reaktionsgemisch wurde über Celit filtriert und der Celitkuchen wurde mehrere Male mit wasserfreiem Methanol gewaschen. Das Filtrat wurde dann zur Trockne eingedampft und das braune Rohöl wurde durch Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol, 360/1) gereinigt, um das erwartete Anilinderivat als ein braunes Öl zu erhalten (5,04 g, 57%).

LC-MS: rt = 5,12 min, 341 (M+1, ES+).

#### 2-Brom-N-{2-[2-(3,4-dichlor-phenyl)-acetyl]-4,5-dimethoxy-phenyl}-acetamid

**[0081]** 1-(2-Amino-4,5-dimethoxy-phenyl)-2-(3,4-dichlor-phenyl)-ethanon (5,52 g, 16,24 mmol) wurde in Dichlormethan (20 ml) aufgelöst, destilliertes Wasser wurde dann zugegeben (2 ml) und die resultierende Lösung wurde auf -5°C unter Stickstoff gekühlt. Bromacetylbromid (1,63 ml, 18,68 mmol) wurde in Dichlormethan (10 ml) aufgelöst und tropfenweise zur vorherigen Lösung gegeben; die Temperatur durfte nicht über +5°C steigen. Das Reaktionsgemisch wurde 15 min lang bei 0°C gerührt, dann auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 2,5 h lang weiter gerührt. Dichlormethan wurde zugegeben (30 ml) und die organische Lage wurde mit destilliertem Wasser, gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung und Lake gewaschen. Anschließend wurde sie über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Dieses Rohgemisch wurde durch Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol, 360/1) gereinigt, um das Produkt als einen gelben Feststoff (5,25 g, 70%) zu erhalten.

LC-MS: rt = 5,65 min, 462 (M+1, ES+).

5-(3,4-Dichlor-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-benzo[e][1,4]diazepin-2-on

**[0082]** 2-Brom-N-{2-[2-(3,4-dichlor-phenyl)-acetyl]-4,5-dimethoxy-phenyl}-acetamid (5,25 g, 11,39 mmol) wurde unter Stickstoff auf  $-10^{\circ}\text{C}$  gehalten. Ammoniak in Methanol (7 N, 55 ml) wurde tropfenweise bei  $-10^{\circ}\text{C}$  zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 2,5 h lang auf  $40^{\circ}\text{C}$  erwärmt und dann unter Rückfluss ( $75^{\circ}\text{C}$ ) 1 h lang erhitzt. Das Lösungsmittel wurde unter Vakuum verdampft, wobei ein gelber Feststoff erhalten wurde, der in Dichlormethan aufgelöst und mit Wasser gewaschen wurde. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zur Trockne eingedampft. Eine Flashchromatographie (Dichlormethan/Methanol, 18/1) brachte das erwartete Produkt als einen gelben Feststoff hervor (1,5 g, 35%).

LC-MS: rt = 3,15 min, 380 (M+1, ES+).

5-(3,4-Dichlor-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-2-on

**[0083]** Eine Lösung aus 5-(3,4-Dichlor-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-benzo[e][1,4]diazepin-2-on (0,48 g, 1,17 mmol) in Eisessig (1,67 ml) und Methanol (9,4 ml) wurde bei  $0^{\circ}\text{C}$  unter Stickstoff gerührt. Natriumcyanoborhydrid (0,148 g, 2,23 mmol) wurde portionsweise zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde 30 min lang bei  $0^{\circ}\text{C}$  und dann 2 h lang bei RT gerührt. Wasser (17 ml) wurde tropfenweise zugegeben, das Produkt wurde mit Dichlormethan extrahiert, mit wässrigem 1 N Ammoniak gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Das resultierende gelbe Öl kristallisierte unter HV (0,19 g, 41%).

LC-MS: rt = 3,55 min, 382 (M+1, ES+).

B. Allgemeines Verfahren A:

**[0084]** Bei  $-15^{\circ}\text{C}$  wurde eine Lösung des jeweiligenamins  $R_9R_{10}\text{NH}$  (1 Äquivalent) in THF (0,40 M) tropfenweise zu einer Lösung aus 2-Bromacetylbromid (1 Äquivalent) in THF (0,20 M) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann tropfenweise mit einer Lösung aus Diisopropylethylamin (4 Äquivalente) in THF (2,0 M) gegeben, langsam (in 30 min) auf RT aufwärmen gelassen und bei RT 30 min lang gerührt. Eine Lösung des jeweiligen Benzazepins (1 Äquivalent) in THF (0,20 M) wurde zugegeben und das Gemisch wurde 15 h lang bei  $75^{\circ}\text{C}$  gerührt. Nach dem Kühlen wurden AcOEt und  $\text{H}_2\text{O}$  zugegeben und die wässrige Phase wurde zweimal mit AcOEt extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Lake gewaschen, über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Eine Flashchromatographie brachte das erwartete Benzazepinderivat hervor.

1. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-naphthalen-1-ylmethyl-acetamid:

**[0085]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-Bromacetylbromid mit 1-Naphthalenmethylamin und 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin.

LC-MS: rt = 3,95 min, 555 (M+1, ES+).

2. Beispiel

N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-acetamid:

**[0086]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-Bromacetylbromid mit Piperonylamin und 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin.

LC-MS: rt = 3,67 min, 549 (M+1, ES+).

3. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-2-yl-acetamid:

**[0087]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-Bromacetylbromid mit 2-Aminoindanhydrochlorid und 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin.



LC-MS: rt = 3,83 min, 531 (M+1, ES+).

#### 4. Beispiel:

2-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-yl]-N-indan-2-yl-acetamid:

**[0088]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-Bromacetylbromid mit 2-Aminoindanhydrochlorid und 5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin.

LC-MS: rt = 4,34 min, 533 (M+1, ES+).

#### 5. Beispiel

2-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-yl]-N-indan-1-yl-acetamid:

**[0089]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-Bromacetylbromid mit rac-1-Aminoindan und 5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin.

LC-MS: rt = 4,62 min, 533 (M+1, ES+).

#### 6. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid:

**[0090]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-Bromacetylbromid mit rac-1-Aminoindan und 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin.

LC-MS: rt = 3,90 min, 531 (M+1, ES+).

#### 7. Beispiel

2-[9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-5,5-dioxo-5,6,7,9-tetrahydro-5 $\lambda^6$ -thia-8-aza-benzocyclohepten-8-yl]-N-indan-2-yl-acetamid:

**[0091]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-Bromacetylbromid mit 2-Aminoindanhydrochlorid und 9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5-thia-8-aza-benzocyclohepten-5,5-dioxid.

LC-MS: rt = 3,81 min, 581 (M+1, ES+).

#### 8. Beispiel

2-[9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-5,5-dioxo-5,6,7,9-tetrahydro-5 $\lambda^6$ -thia-8-aza-benzocyclohepten-8-yl]-N-indan-1-yl-acetamid:

**[0092]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-Bromacetylbromid mit rac-1-Aminoindan und 9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5-thia-8-aza-benzocyclohepten-5,5-dioxid

LC-MS: rt = 4,49 min, 581 (M+1, ES+).

#### 9. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid:

**[0093]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-Bromacetylbromid mit S(+)-1-Aminoindan und 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin.

LC-MS: rt = 3,80 min, 531 (M+1, ES+).

#### 10. Beispiel

2-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-yl]-N-naphthalen-1-ylmethyl-acetamid:

**[0094]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-Bromacetylbromid mit 1-Naphthalenmethylamin und 5-(3,4-Di-

methoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin.  
LC-MS: rt = 4,39 min, 557 (M+1, ES+).

## 11. Beispiel

2-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-yl]-N-(2-ethoxy-benzyl)-acetamid:

**[0095]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-Bromacetyl bromid mit 2-Ethoxybenzylamin und 5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin.  
LC-MS: rt = 4,34 min, 551 (M+1, ES+).

## 12. Beispiel

2-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-yl]-N-indan-1-yl-acetamid:

**[0096]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-Bromacetyl bromid mit S(+)-1-aminoindan und 5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin.  
LC-MS: rt = 4,32 min, 533 (M+1, ES+).

## 13. Beispiel

2-[9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-6,7-dihydro-9H-5-thia-8-aza-benzocyclohepten-8-yl]-N-(1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-acetamid:

**[0097]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-Bromacetyl bromid mit rac-1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalen-1-ylamin und 9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5-thia-8-aza-benzocyclohepten.  
LC-MS: rt = 5,01 min, 563 (M+1, ES+).

## 14. Beispiel

N-Benzyl-2-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-yl]-acetamid:

**[0098]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-Bromacetyl bromid mit Benzylamin und 5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oxazepin.  
LC-MS: rt = 4,05 min, 507 (M+1, ES+).

## 15. Beispiel

2-[9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-6,7-dihydro-9H-5-thia-8-aza-benzocyclohepten-8-yl]-N-indan-1-yl-acetamid:

**[0099]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-Bromacetyl bromid mit S(+)-1-Aminoindan und 9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5-thia-8-aza-benzocyclohepten.  
LC-MS: rt = 4,85 min, 549 (M+1, ES+).

## 16. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(4-methoxy-indan-1-yl)-acetamid:

**[0100]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-Bromacetyl bromid mit rac-4-Methoxyindan-1-ylamin und 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin.  
LC-MS: rt = 3,83 min, 561 (M+1, ES+).

## 17. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-phenyl-indan-1-yl)-acetamid:

**[0101]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-Bromacetyl bromid mit rac-3-Phenylindan-1-ylamin und 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin.  
LC-MS: rt = 4,42 min, 607 (M+1, ES+).

## 18. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(4-methyl-indan-1-yl)-acetamid:

**[0102]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-Bromacetyl bromid mit rac-4-Methylindan-1-ylamin und 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin.  
LC-MS: rt = 4,02 min, 545 (M+1, ES+).

## 19. Beispiel

2-[8-Benzyloxy-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid:

**[0103]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-Bromacetyl bromid mit S(+)-1-Aminoindan und 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin.  
LC-MS: rt = 4,39 min, 607 (M+1, ES+).

## C. Allgemeines Verfahren B:

**[0104]** Zu einer Lösung der jeweiligen [1,3,4,5-Tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure (1 Äquivalent) in wasserfreiem DMF (0,04 M) wurden nacheinander PyBOP (1,1 Äquivalente), das jeweilige Amin (1 Äquivalent) und N,N-Diisopropylethylamin (2,3 Äquivalente) gegeben. Das resultierende Gemisch wurde bei RT 15 h lang unter Stickstoff gerührt. Nach Abschluss der Reaktion wurde AcOEt zugegeben und die organische Phase wurde mit Lake gewaschen, über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Eine Flashchromatographie brachte das entsprechende Benzazepinderivat hervor.

## 20. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-2-yl-2-phenyl-acetamid:

**[0105]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit 2-Aminoindanhydrochlorid.  
LC-MS: rt = 4,26 min, 607 (M+1, ES+).

## 21. Beispiel

N-Butyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid:

**[0106]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit n-Butylamin.  
LC-MS: rt = 3,91 min, 547 (M+1, ES+).

## 22. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-2-phenyl-acetamid:

**[0107]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-ben-

zo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit S(+)-1-Aminoindan.

LC-MS: rt = 4,09 min und rt = 4,39 min (Diastereoisomere), 607 (M+1, ES+).

### 23. Beispiel

N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid:

**[0108]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit Piperonylamin.

LC-MS: rt = 3,88 min und rt = 3,98 min (Diastereoisomere), 625 (M+1, ES+).

### 24. Beispiel

N-Cyclopentyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid:

**[0109]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit Cyclopentylamin.

LC-MS: rt = 3,79 min und rt = 3,92 min (Diastereoisomere), 559 (M+1, ES+).

### 25. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-furan-2-ylmethyl-2-phenyl-acetamid:

**[0110]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit Furfurylamin.

LC-MS: rt = 3,72 min und rt = 3,85 min (Diastereoisomere), 571 (M+1, ES+).

### 26. Beispiel

{2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetylamino}-essigsäureethylester:

**[0111]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit Glycinethylesterhydrochlorid.

LC-MS: rt = 3,72 min, 577 (M+1, ES+).

### 27. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-pyridin-4-ylmethyl-acetamid:

**[0112]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit 4-Picolylamin.

LC-MS: rt = 3,09 min, 582 (M+1, ES+).

### 28. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-pyridin-3-ylmethyl-acetamid:

**[0113]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit 3-Picolylamin.

LC-MS: rt = 3,20 min, 582 (M+1, ES+).

## 29. Beispiel

N-Cyclopropyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid:

**[0114]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit Cyclopropylamin.  
LC-MS: rt = 3,59 min, 531 (M+1, ES+).

## 30. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(2-oxo-tetrahydro-furan-3-yl)-2-phenyl-acetamid:

**[0115]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit 2-Amino-4-butyrolactonhydrobromid.  
LC-MS: rt = 3,46 min, 575 (M+1, ES+).

## 31. Beispiel

2-{2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetylamino}-3-hydroxy-propionsäuremethylester:

**[0116]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit L-Serinmethylesterhydrochlorid.  
LC-MS: rt = 3,40 min, 593 (M+1, ES+).

## 32. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-ethylcarbamoylmethyl-2-phenyl-acetamid:

**[0117]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit 2-Amino-N-ethyl-acetamid.  
LC-MS: rt = 3,37 min, 576 (M+1, ES+).

## 33. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-[(ethyl-methyl-carbamoyl)-methyl]-2-phenyl-acetamid:

**[0118]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit 2-Amino-N-ethyl-N-methyl-acetamid.  
LC-MS: rt = 3,42 min, 590 (M+1, ES+).

## 34. Beispiel

3-{2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetylamino}-propionsäuremethylester:

**[0119]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit 3-Aminopropionsäuremethylester.  
LC-MS: rt = 3,52 min, 577 (M+1, ES+).

## 35. Beispiel

N-(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid:

**[0120]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-ben-

zo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit 2-Aminomethylbenzimidazoldihydrochloridhydrat.  
LC-MS: rt = 3,36 min, 621 (M+1, ES+).

## 36. Beispiel

3-{2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetylamino)-N,N-dimethyl-propionamid:

**[0121]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit 3-Amino-N,N-dimethylpropionamid.  
LC-MS: rt = 3,42 min, 590 (M+1, ES+).

## 37. Beispiel

3-{2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetylamino)-N-ethyl-N-methyl-propionamid:

**[0122]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit 3-Amino-N-ethyl-N-methyl-propionamid.  
LC-MS: rt = 3,40 min, 604 (M+1, ES+).

## 38. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid:

**[0123]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit C-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-methylamin.  
LC-MS: rt = 3,99 min und rt = 4,12 min (Diastereoisomere), 634 (M+1, ES+).

## 39. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-isoxazol-5-ylmethyl-2-phenyl-acetamid:

**[0124]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit C-Isloxazol-5-yl-methylaminhydrochlorid.  
LC-MS: rt = 3,65 min, 572 (M+1, ES+).

## 40. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid:

**[0125]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit C-(1H-Indol-3-yl)-methylamindihydrochlorid.  
LC-MS: rt = 3,82 min und rt = 3,96 min (Diastereoisomere), 620 (M+1, ES+).

## 41. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid:

**[0126]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit C-(1-Methyl-1H-benzimidazol-2-yl)-methylamin.  
LC-MS: rt = 3,50 min, 635 (M+1, ES+).

## 42. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-isochinolin-1-ylmethyl-2-phenyl-acetamid:

**[0127]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit C-Isochinolin-1-yl-methylamindihydrochlorid.

LC-MS: rt = 3,88 min, 632 (M+1, ES+).

## 43. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-(4-[1,2,3]thiadiazol-4-yl-benzyl)-acetamid:

**[0128]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit 4-(1,2,3-Thiadiazol-4-yl)benzylaminhydrochlorid.

LC-MS: rt = 4,09 min, 665 (M+1, ES+).

## 44. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1-methyl-1H-indazol-3-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid:

**[0129]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit C-(1-Methyl-1H-indazol-3-yl)-methylaminhydrochlorid.

LC-MS: rt = 3,83 min, 635 (M+1, ES+).

## 45. Beispiel

N-Cyanomethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid:

**[0130]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit Aminoacetonitrilhydrochlorid.

LC-MS: rt = 3,42 min und rt = 3,58 min (Diastereoisomere), 530 (M+1, ES+).

## 46. Beispiel

N-(2-Acetylamino-ethyl)-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid:

**[0131]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit N-Acetylethylendiamin.

LC-MS: rt = 3,13 min, 576 (M+1, ES+).

## 47. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-(2,2,2-trifluor-ethyl)-acetamid:

**[0132]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit 2,2,2-Trifluorethylamin.

LC-MS: rt = 4,11 min, 573 (M+1, ES+).

## 48. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(2-methylsulfonyl-ethyl)-2-phenyl-acetamid:

**[0133]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-ben-

zo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit 2-(Methylthio)ethylamin.  
LC-MS: rt = 3,63 min, 565 (M+1, ES+).

## 49. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-chinolin-2-yl-methyl-acetamid:

**[0134]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit C-Chinolin-2-yl-methylamindihydrochlorid.  
LC-MS: rt = 3,91 min, 632 (M+1, ES+).

## 50. Beispiel

N-(2-Cyano-ethyl)-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid:

**[0135]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit 3-Aminopropionitril.  
LC-MS: rt = 3,30 min, 544 (M+1, ES+).

## 51. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-methoxy-propyl)-2-phenyl-acetamid:

**[0136]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit 3-Methoxypropylamin.  
LC-MS: rt = 3,32 min, 563 (M+1, ES+).

## 52. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-ethoxy-propyl)-2-phenyl-acetamid:

**[0137]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit 3-Ethoxypropylamin.  
LC-MS: rt = 3,51 min, 577 (M+1, ES+).

## 53. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid:

**[0138]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit Ammoniumchlorid.  
LC-MS: rt = 3,15 min, 491 (M+1, ES+).

## 54. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-pyrazin-2-yl-methyl-acetamid:

**[0139]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit C-Pyrazin-2-yl-methylaminhydrochlorid.  
LC-MS: rt = 3,33 min, 583 (M+1, ES+).



## 55. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-prop-2-ynyl-acetamid:

**[0140]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit Propargylamin.

LC-MS: rt = 3,36 min und rt = 3,51 min (Diastereoisomere), 529 (M+1, ES+).

## 56. Beispiele

N-tert-Butyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid:

**[0141]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit tert-Butylamin.

LC-MS: rt = 3,69 min, 547 (M+1, ES+).

## 57. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-methyl-butyl)-2-phenyl-acetamid:

**[0142]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit 1-Amino-3-methylbutan.

LC-MS: rt = 3,89 min, 561 (M+1, ES+).

## 58. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3,3-dimethyl-butyl)-2-phenyl-acetamid:

**[0143]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit 3,3-Dimethylbutylamin.

LC-MS: rt = 4,20 min, 575 (M+1, ES+).

## 59. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1-ethyl-propyl)-2-phenyl-acetamid:

**[0144]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit 1-Ethylpropylamin.

LC-MS: rt = 3,77 min, 561 (M+1, ES+).

## 60. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(2-ethylsulfa-nyl-ethyl)-2-phenyl-acetamid:

**[0145]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit 2-(Ethylthio)ethylaminhydrochlorid.

LC-MS: rt = 3,72 min, 579 (M+1, ES+).

## 61. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-phenyl-acetamid:

**[0146]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-ben-

zo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit Ethanolamin.  
LC-MS: rt = 3,19 min, 535 (M+1, ES+).

## 62. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-hydroxy-propyl)-2-phenyl-acetamid:

**[0147]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit 3-Amino-1-propanol.  
LC-MS: rt = 3,13 min, 549 (M+1, ES+).

## 63. Beispiel

[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure N',N'-dimethyl-hydrazid:

**[0148]** Hergestellt durch eine Reaktion von [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure mit N,N-Dimethylhydrazin.  
LC-MS: rt = 3,20 min, 534 (M+1, ES+).

## D. Variation von Substituenten an Position 8:

## Allgemeines Verfahren:

**[0149]** Zu einer Lösung des jeweiligen 8-Benzyl-1,3,4,5-tetrahydro-benzazepins in Methanol (0,07 M) wurde Palladium (10 Gew.-% auf Aktivkohle; 10% des Benzylethergewichts) gegeben und das resultierende heterogene Gemisch wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre bei RT kräftig gerührt, bis der Benzylether (TLC) verschwunden war. Nach vollständiger Umwandlung wurde das Gemisch durch Celit filtriert und in vacuo konzentriert. Eine Flashchromatographie brachte das reine Phenolderivat hervor. Zu einer Lösung aus diesem Phenolderivat (1 Äquivalent) in wasserfreiem DMF (0,04 M) wurden nacheinander wasserfreies Kaliumcarbonat (5 Äquivalente) und das jeweilige Elektrophil (1,2 Äquivalente) gegeben. Das resultierende heterogene Gemisch wurde bis zu 15 h lang bei 50°C gerührt. Nach der Reaktion wurde das Gemisch in AcOEt aufgelöst und mit einer gesättigten wässrigen Lösung aus NaHCO<sub>3</sub> gewaschen. Die organische Phase wurde über wasserfreiem MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und in vacuo konzentriert. Eine Flashchromatographie brachte das reine Benzazepinderivat hervor.

## 64. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-8-hydroxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid:

**[0150]** Hergestellt durch eine Hydrogenolyse von 2-{8-Benzyl-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid.  
LC-MS: rt = 3,64 min, 517 (M+1, ES+).

## 65. Beispiel

N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-8-hydroxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid:

**[0151]** Hergestellt durch eine Hydrogenolyse von N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[8-benzyl-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid.  
LC-MS: rt = 3,77 min, 611 (M+1, ES+).

## 66. Beispiel

2-[8-Allyloxy-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid:

**[0152]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-8-hydroxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid mit Allylbromid.  
LC-MS: rt = 4,05 min, 557 (M+1, ES+).

## 67. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-8-propoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid:

**[0153]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-8-hydroxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid mit 1-Brompropan.  
LC-MS: rt = 4,13 min, 559 (M+1, ES+).

## 68. Beispiel

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-8-isopropoxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid:

**[0154]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-8-hydroxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid mit 2-Brompropan.  
LC-MS: rt = 4,07 min, 559 (M+1, ES+).

## 69. Beispiel

2-[8-(2,2-Difluor-ethoxy)-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid:

**[0155]** Hergestellt durch eine Reaktion von 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-8-hydroxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid mit 2-Brom-1,1-difluorethan.  
LC-MS: rt = 4,14 min, 581 (M+1, ES+).

## 70. Beispiel

N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[8-(2,2-difluor-ethoxy)-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid:

**[0156]** Hergestellt durch eine Reaktion von N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-8-hydroxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid mit 2-Brom-1,1-difluorethan.  
LC-MS: rt = 4,20 min und rt = 4,37 min (Diastereoisomere), 675 (M+1, ES+).

## 71. Beispiel

N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-8-isopropoxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid:

**[0157]** Hergestellt durch eine Reaktion von N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-8-hydroxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid mit 2-Brompropan.  
LC-MS: rt = 3,96 min, 653 (M+1, ES+).

## E. 1,4-Benzodiazepin-2-one:

## 72. Beispiel

2-[5-(3,4-Dichlor-benzyl)-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydrobenzo[e][1,4]diazepin-4-yl]-N-indan-1-yl-acetamid:

**[0158]** Hergestellt mit dem allgemeinen Verfahren A durch eine Reaktion von 2-Bromacetyl bromid mit S(+)-1-Aminoindan und 5-(3,4-Dichlor-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-2-on. LC-MS: rt = 5,18 min, 554,47 (M+1, ES+).

## F. Optisch reine Benzazepine:

**[0159]** Die Herstellung von enantiomer reinen 1-substituierten 2-Tetrahydrobenzazepinderivaten basierte auf der von Polniaszek für optisch reine 1-substituierte Tetrahydroisochinoline beschriebenen Methodik (Polniaszek R. P. et al., J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 4859–4863). Für die Bischler-Napieralski-Reaktion wurden die von Kano beschriebenen Versuchsbedingungen verwendet (S. Kano et al., Chem. Pharm. Bull. 1977, 25, 10, 2510–2515).

1-(S)-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin.

**[0160]** 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-N-[3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-propyl]-N-(1-(S)-phenyl-ethyl)-acetamid wurde mit den beschriebenen Verfahren hergestellt (Polniaszek R. P. et al., J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 4859–4863).

**[0161]** Ein Gemisch aus 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-N-[3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-propyl]-N-(1-(S)-phenyl-ethyl)-acetamid (7,0 g, 14,65 mmol) und Phosphoroxidchlorid (13,4 ml, 146,5 mmol) in wasserfreiem Acetonitril (160 ml) wurde unter Rückfluss 6,5 h lang unter Stickstoff erhitzt. Nach dem Kühlen auf RT wurden die flüchtigen Bestandteile unter Vakuum entfernt und das resultierende Öl wurde in wässrigem Methanol vor dem Eindampfen zur Trockne aufgelöst (wurde zweimal wiederholt). Das resultierende braune Öl wurde wieder in wasserfreiem Methanol (122 ml) aufgelöst und auf  $-78^{\circ}\text{C}$  unter Stickstoff gekühlt. Anschließend wurde Natriumborhydrid (3,02 g, 79,99 mmol) portionsweise in einem Zeitraum von 5 h zu dem auf  $-78^{\circ}\text{C}$  gehaltenen Reaktionsgemisch gegeben. Die Reaktion wurde durch tropfenweise Zugabe von wässrigem 1 N HCl (8 ml) abgeschreckt und das Gemisch wurde auf RT aufwärmen gelassen, bevor das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt und Wasser (175 ml) zugegeben wurde. Nach der Extraktion mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $4 \times 150$  ml) wurde die organische Lage über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Das resultierende Rohöl wurde durch Flashchromatographie ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ : 36/1) gereinigt, so dass reines Diastereoisomer 1-(S)-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2-(1-(S)-phenyl-ethyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin als ein gelbes Öl (1,36 g, 20%) erhalten wurde. Diese Verbindung (225 mg, 0,49 mmol) wurde dann in Methanol (8 ml) aufgelöst und 10% Palladium auf Kohle (225 mg) und Trifluoressigsäure (0,05 ml, 0,65 mmol) wurden zugegeben. Das resultierende Gemisch wurde unter Wasserstoff (1 atm) bei RT 13 h lang gerührt. Nach einer Filtration über Celit und einer Eindampfung zur Trockne wurden Wasser (10 ml) und wässriges 2 N NaOH (0,35 ml, 0,70 mmol) zugegeben. Das Gemisch wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 15$  ml) extrahiert und der organische Extrakt wurde über wasserfreiem  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und unter Vakuum konzentriert. Das optisch reine 1-(S)-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin wurde als ein gelbes Öl erhalten (152 mg, 88%). LC-MS: rt = 3,04 min, 358 (M+1, ES+).

## 73. Beispiel

2-[1-(S)-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-(S)-1-yl-acetamid:

**[0162]** Hergestellt mit dem allgemeinen Verfahren A durch eine Reaktion von 2-Bromacetyl bromid mit S(+)-1-Aminoindan und 1-(S)-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin. LC-MS: rt = 3,76 min, 531 (M+1, ES+).

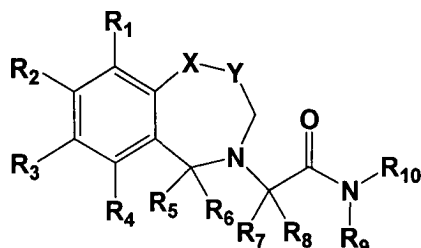
## 74. Beispiel

2-[1-(S)-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-2-yl-acetamid:

**[0163]** Hergestellt mit dem allgemeinen Verfahren A durch eine Reaktion von 2-Bromacetyl bromid mit 2-Aminoindanhydrochlorid und 1-(S)-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin. LC-MS: rt = 3,70 min, 531 (M+1, ES+).

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



Allgemeine Formel (I)

wobei:

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  unabhängig Cyano, Nitro, Halogen, Wasserstoff, Hydroxy, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, niederes Alkoxy, niederes Alkenyloxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cycloalkyloxy, Aryloxy, Aralkyloxy, Heterocyclyloxy, Heterocyclylalkyloxy,  $R^{11}CO-$ ,  $NR^{12}R^{13}CO-$ ,  $R^{12}R^{13}N-$ ,  $R^{11}OOC-$ ,  $R^{11}SO_2NH-$  oder  $R^{14}CO-NH-$  repräsentieren oder  $R^2$  und  $R^3$  zusammen sowie  $R^1$  und  $R^2$  zusammen und  $R^3$  und  $R^4$  zusammen mit dem Phenylring einen gesättigten fünf-, sechs- oder siebengliedrigen Ring bilden können, der ein oder zwei Sauerstoffatome enthält;

$R^5$  Aryl, Aralkyl, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederer-Alkyl repräsentiert;

$R^6$  Wasserstoff, Aryl, Aralkyl, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederer-Alkyl repräsentiert;

$R^7$ ,  $R^8$  unabhängig Wasserstoff, Aryl, Aralkyl, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederer-Alkyl repräsentieren;

$R^9$ ,  $R^{10}$  unabhängig Wasserstoff, Aryl, Arylcycloalkyl, Aralkyl, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, niederes Alkyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederer-Alkyl repräsentieren, wobei ein, mehrere oder alle Wasserstoffatome durch Halogen ersetzt sein können oder wobei ein oder zwei Wasserstoffatome ersetzt sein können durch Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, -O-niederer-Alkyl, -NH-niederer-Alkyl, -N(niederer Alkyl)<sub>2</sub>, -S-niederer-Alkyl, -COO-niederer-Alkyl, -CONH-niederer-Alkyl, -CON(niederer Alkyl)<sub>2</sub>, -CO-niederer-Alkyl, -NHCO-niederer-Alkyl, -O-niederer-Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -NH-niederer-Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -N(niederer Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen)<sub>2</sub>, -S-niederer-Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -COO-niederer-Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -CONH-niederer-Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -CON(niederer Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen)<sub>2</sub>, -CO-niederer-Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -NHCO-niederer-Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -O-niederer-Alkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -NH-niederer-Alkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -N(niederer Alkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen)<sub>2</sub>, -S-niederer-Alkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -COO-niederer-Alkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -CONH-niederer-Alkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -CON(niederer Alkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen)<sub>2</sub>, -CO-niederer-Alkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, -NHCO-niederer-Alkyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen;

$R^{11}$  niederes Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederer-Alkyl repräsentiert;

$R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig Wasserstoff, niederes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederer-Alkyl repräsentieren;

$R^{14}$  niederes Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Heterocyclyl,  $R^{12}R^{13}N-$ ,  $R^{11}O-$  repräsentiert;

-X-Y- unabhängig -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- und -NR<sup>15</sup>-CO- repräsentiert;

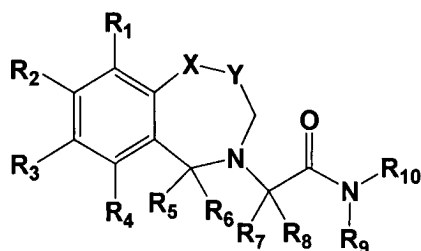
$R^{15}$  Wasserstoff, niederes Alkyl oder Aralkyl repräsentiert;

wobei, sofern nicht anders angegeben,

der Begriff niederes Alkyl alleine oder in Kombination eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkylgruppe mit

1 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet;  
 der Begriff niederes Alkenyl alleine oder in Kombination eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkenylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet;  
 der Begriff niederes Alkoxy alleine oder in Kombination eine Gruppe der Formel niederes-Alkyl-O- bedeutet, wobei der Begriff „niederes Alkyl“ die zuvor gegebene Bedeutung hat;  
 der Begriff niederes Alkenyloxy Vinyloxy und Allyloxy bedeutet;  
 der Begriff niederes Alkynyl alleine oder in Kombination eine geradkettige oder verzweigt-kettige Alkynylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet;  
 und optisch reine Enantiomere, Gemische von Enantiomeren wie zum Beispiel Racematen, optisch reine Diastereoisomere, Gemische von Diastereoisomeren, diastereoisomere Racematen, Gemische von diastereoisomeren Racematen oder meso-Formen und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

## 2. Verbindungen der Formel (II) nach Anspruch 1



Formel (II)

wobei:

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  unabhängig Cyano, Nitro, Halogen, Wasserstoff, Hydroxy, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, niederes Alkoxy, niederes Alkenyloxy, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Cycloalkyloxy, Aryloxy, Aralkyloxy, Heterocyclyloxy, Heterocyclylalkyloxy,  $R^{11}CO-$ ,  $NR^{12}R^{13}CO-$ ,  $R^{12}R^{13}N-$ ,  $R^{11}OOC-$ ,  $R^{11}SO_2NH-$  oder  $R^{14}-CO-NH-$  repräsentieren oder  $R^2$  und  $R^3$  zusammen sowie  $R^1$  und  $R^2$  zusammen und  $R^3$  und  $R^4$  zusammen mit dem Phenylring einen gesättigten fünf-, sechs- oder siebengliedrigen Ring bilden können, der ein oder zwei Sauerstoffatome enthält;

$R^5$  unabhängig Aryl, Aralkyl, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederes Alkyl repräsentiert;

$R^6$  unabhängig Wasserstoff, Aryl, Aralkyl, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, Trifluormethyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederes-Alkyl repräsentiert;

$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$  unabhängig Wasserstoff, Aryl, Aralkyl, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederes-Alkyl repräsentieren;

$R^{11}$  niederes Alkyl, Aryl, Aralkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederes-Alkyl repräsentiert;

$R^{12}$  und  $R^{13}$  unabhängig Wasserstoff, niederes Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederes-Alkyl repräsentieren;

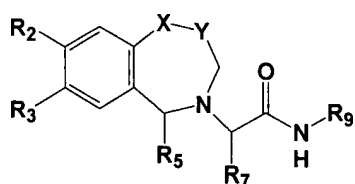
$R^{14}$  niederes Alkyl, Aryl, Cycloalkyl, Heterocyclyl,  $R^{12}R^{13}N-$ ,  $R^{11}O-$  repräsentiert;

-X-Y- unabhängig  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-S-CH_2-$ ,  $-SO_2-CH_2-$  und  $NR^{15}-CO-$  repräsentiert;

$R^{15}$  Wasserstoff, niederes Alkyl oder Aralkyl repräsentiert;

und optisch reine Enantiomere, Gemische von Enantiomeren wie zum Beispiel Racematen, optisch reine Diastereoisomere, Gemische von Diastereoisomeren, diastereoisomere Racematen, Gemische von diastereoisomeren Racematen oder meso-Formen und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

## 3. Verbindungen der Formel (III) nach Anspruch 1 oder 2



Formel (III)

wobei:

$R^2$  und  $R^3$  unabhängig Wasserstoff, Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes Alkenyloxy oder Halogen repräsentieren

ren oder mit dem Phenylring einen fünf-, Sechs- oder siebengliedrigen Ring bilden können, der ein oder zwei Sauerstoffatome enthält;

R<sup>5</sup> Aryl, Aralkyl, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederes-Alkyl repräsentiert;

R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> unabhängig Wasserstoff, Aryl, Aralkyl, niederes Alkyl, niederes Alkenyl, Cycloalkyl, Heterocyclyl oder Heterocyclyl-niederes-Alkyl repräsentieren;

-X-Y- unabhängig -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- und NR<sup>15</sup>-CO- repräsentiert;

R<sup>15</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl oder Aralkyl repräsentiert;

und optisch reine Enantiomere, Gemische von Enantiomeren wie zum Beispiel Racematen, optisch reine Diastereoisomere, Gemische von Diastereoisomeren, diastereoisomere Racematen, Gemische von diastereoisomeren Racematen oder meso-Formen und pharmazeutisch akzeptable Salze davon.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
- 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-naphthalen-1-ylmethyl-acetamid;  
 N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-2-yl-acetamid;  
 2-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-yl]-N-indan-2-yl-acetamid;  
 2-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-yl]-N-indan-1-yl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid;  
 2-[9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-5,5-dioxo-5,6,7,9-tetrahydro-5λ-thia-8-aza-benzocyclohepten-8-yl]-N-indan-2-yl-acetamid;  
 2-[9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-5,5-dioxo-5,6,7,9-tetrahydro-5λ-thia-8-aza-benzocyclohepten-8-yl]-N-indan-1-yl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-2-yl-2-phenyl-acetamid;  
 2-[9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-6,7-dihydro-9H-5-thia-8-aza-benzocyclohepten-8-yl]-N-naphthalen-1-ylmethyl-acetamid;  
 2-[9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-6,7-dihydro-9H-5-thia-8-aza-benzocyclohepten-8-yl]-N-(2-ethoxy-benzyl)-acetamid;  
 2-[9-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-6,7-dihydro-9H-5-thia-8-aza-benzocyclohepten-8-yl]-N-indan-1-yl-acetamid;  
 2-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-yl]-N-(1,2,3,4-tetrahydro-naphthalen-1-yl)-acetamid;  
 N-Benzyl-2-[9-(3,4-dimethoxy-benzyl)-2,3-dimethoxy-6,7-dihydro-9H-5-thia-8-aza-benzocyclohepten-8-yl]-acetamid;  
 2-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-yl]-N-indan-1-yl-acetamid;  
 N-Butyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-2-phenyl-acetamid;  
 N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid;  
 N-Cyclopentyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-furan-2-ylmethyl-2-phenyl-acetamid;  
 {2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetylamino}-essigsäureethylester;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-pyridin-4-ylmethyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-pyridin-3-ylmethyl-acetamid;  
 N-Cyclopropyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid;  
 1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(2-oxo-tetrahydro-furan-3

-yl)-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(4-methoxy-indan-1-yl)-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-phenyl-indan-1-yl)-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(4-methyl-indan-1-yl)-acetamid;  
 2-{2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetylamino}-3-hydroxy-propionsäuremethylester;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-ethylcarbamoylmethyl-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-[(ethyl-methyl-carbamoyl)-methyl]-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-8-hydroxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid;  
 2-[8-Benzyloxy-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid;  
 3-{2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetylamino}-propionsäuremethylester;  
 N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-8-hydroxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid;  
 N-(1H-Benzoimidazol-2-ylmethyl)-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid;  
 3-{2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetylamino}-N,N-dimethyl-propionamid;  
 3-{2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetylamino}-N-ethyl-N-methyl-propionamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-isoxazol-5-ylmethyl-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1-methyl-1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-isochinolin-1-ylmethyl-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-(4-[1,2,3]thiadiazol-4-yl-benzyl)-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1-methyl-1H-indazol-3-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid;  
 N-Cyanomethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid;  
 N-(2-Acetylamino-ethyl)-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(2-methylsulfonyl-ethyl)-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-chinolin-2-ylmethyl-acetamid;  
 N-(2-Cyano-ethyl)-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-methoxy-propyl)-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-ethoxy-propyl)-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-pyrazin-2-ylmethyl-acetamid;



2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-prop-2-ynyl-acetamid;  
 N-tert-Butyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-methyl-butyl)-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3,3-dimethyl-butyl)-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1-ethyl-propyl)-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(2-ethylsulfa-nyl-ethyl)-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(2-hydro-xy-ethyl)-2-phenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-hydroxy-pro-nyl)-2-phenyl-acetamid;  
 [1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-phenyl-essigsäure-N',N'-di-methyl-hydrazid;  
 2-[8-Allyloxy-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acet- amid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-8-propoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acet- amid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-8-isopropoxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-ind- an-1-yl-acetamid;  
 2-[8-(2,2-Difluor-ethoxy)-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-ind- an-1-yl-acetamid;  
 N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[8-(2,2-difluor-ethoxy)-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydr o-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid;  
 N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-8-isopropoxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benz o[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid;  
 2-[5-(3,4-Dichlor-benzyl)-7,8-dimethoxy-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-yl]-N-ind- an-1-yl-acetamid;  
 2-[1-(S)-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-aceta- mid;  
 2-[1-(S)-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-2-yl-aceta- mid

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-2-yl-acetamid;  
 2-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oxazepin-4-yl]-N-indan-1-yl-aceta- mid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-2-yl-2-phe- nyl-acetamid;  
 N-Butyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-aceta- mid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-2-phe- nyl-acetamid;  
 N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin- 2-yl]-2-phenyl-acetamid;  
 N-Cyclopentyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phe- nyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-furan-2-ylme- thyl-2-phenyl-acetamid;  
 {2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetylamino}-essigsäureethylester;  
 2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-pyridin-3-yl- methyl-acetamid;  
 3-{2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetylamino}

-propionsäuremethylester;  
N-(1H-Benzoimidazol-2-ylmethyl)-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid;  
2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid;  
2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-isoxazol-5-ylmethyl-2-phenyl-acetamid;  
2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1H-indol-3-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid;  
2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-isochinolin-1-ylmethyl-2-phenyl-acetamid;  
2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-(4-[1,2,3]thiadiazol-4-yl-benzyl)-acetamid;  
2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1-methyl-1H-indazol-3-ylmethyl)-2-phenyl-acetamid;  
N-Cyanomethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid;  
2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-(2,2,2-trifluoroethyl)-acetamid;  
2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(2-methylsulfonyl-ethyl)-2-phenyl-acetamid;  
2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-chinolin-2-ylmethyl-acetamid;  
N-(2-Cyano-ethyl)-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid;  
2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-methoxy-propyl)-2-phenyl-acetamid;  
2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-ethoxy-propyl)-2-phenyl-acetamid;  
2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-pyrazin-2-ylmethyl-acetamid;  
2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-N-prop-2-ynyl-acetamid;  
2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-methyl-butyl)-2-phenyl-acetamid;  
2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3,3-dimethyl-butyl)-2-phenyl-acetamid;  
2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1-ethyl-propyl)-2-phenyl-acetamid;  
2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(2-ethylsulfonyl-ethyl)-2-phenyl-acetamid;  
2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(2-hydroxy-ethyl)-2-phenyl-acetamid;  
2-[8-Allyloxy-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid;  
2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-8-propoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid;  
2-[1-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-8-isopropoxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid;  
2-[8-(2,2-Difluor-ethoxy)-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid;  
N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[8-(2,2-difluor-ethoxy)-1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid;  
N-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl-2-[1-(3,4-dimethoxy-benzyl)-8-isopropoxy-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-phenyl-acetamid;  
2-[1-(S)-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid;  
2-[1-(S)-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-2-yl-acetamid;

6. Pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Störungen, die mit der Rolle von Orexin zusammenhängen, insbesondere Störungen wie Adipositas und Schlafstörungen, die eine oder mehrere Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon und übliche Trägermaterialien und Adjuvanzien enthalten.

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon zur Verwendung als Medikamente zur Behandlung von Störungen, die mit einer Rolle von Orexin zusammenhängen, insbesondere Adipositas und Schlafstörungen.

8. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen zur Behandlung von Störungen, die mit der Rolle von Orexin zusammenhängen, insbesondere Adipositas und Schlafstörungen, die eine oder mehrere Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 5 oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Salze davon als aktive Bestandteile enthalten, wobei das Verfahren das Vermischen von einem oder mehreren aktiven Bestandteil(en) mit pharmazeutisch akzeptablen Exzipienten und Adjuvanzien in einer per se bekannten Weise beinhaltet.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen