

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

SCIENCE, TECHNOLOGY AND INFORMATION SERVICE

(11)

Veröffentlichungsnummer: **0 224 794 B1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45)

Veröffentlichungstag der Patentschrift:
12.09.90

(21)

Anmeldenummer: 86116002.6

(22)

Anmeldetag: 18.11.86

(51)

-Int. Cl.: **C07D 401/06, C07D 491/04,
C07D 223/16, C07D 403/06,
A61K 31/55**

(54)

Neue cyclische Aminderivate, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung.

(30)

Priorität: 27.11.85 DE 3541811

(43)

Veröffentlichungstag der Anmeldung:
10.06.87 Patentblatt 87/24

(45)

Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
12.09.90 Patentblatt 90/37

(54)

Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(56)

Entgegenhaltungen:
EP-A- 0 065 229
EP-A- 0 161 599
CH-A- 645 632
DE-A- 2 639 718

(73)

Patentinhaber: Dr. Karl Thomae GmbH, Postfach 1755,
D-7950 Biberach (Riss)(DE)

(72)

Erfinder: Psiorz, Manfred, Dr. Dipl.-Chem., Riedlinger
Strasse 35, D-7950 Biberach 1(DE)
Erfinder: Heider, Joachim, Dr. Dipl.-Chem., Am Hang 3,
D-7951 Warthausen 1(DE)
Erfinder: Bomhard, Andreas, Dr. Dipl.-Chem.,
Dinglingerstrasse 9, D-7950 Biberach 1(DE)
Erfinder: Reiffen, Manfred, Dr. Dipl.-Chem.,
Matthias-Erzberger-Strasse 40, D-7950 Biberach 1(DE)
Erfinder: Haeuel, Norbert, Dr. Dipl.-Chem.,
Händelstrasse 12, D-7950 Biberach 1(DE)
Erfinder: Noll, Klaus, Dr. Dipl.-Chem., Im Schönblick 3,
D-7951 Warthausen 1(DE)
Erfinder: Narr, Berthold, Dr. Dipl.-Chem., Obere Au 5,
D-7950 Biberach 1(DE)
Erfinder: Lillie, Christian, Dr., Hansl-Niese-Weg 12,
A-1130 Wien(AT)
Erfinder: Kobinger, Walter, Prof. Dr., Belghofergasse 27,
A-1121 Wien(AT)
Erfinder: Dämmgen, Jürgen, Dr., Eichweg 7,
D-7951 Sulmingen(DE)

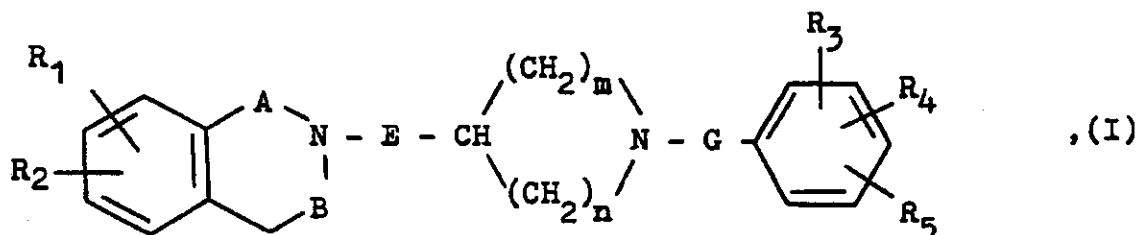
EP O 224 794 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt 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).

Beschreibung

In der EP A 0 065 229 und in der EP A 0 161 599 werden bereits Benzazepin- und Benzdiazepinderivate, die in 3-Stellung durch einen Phenylalkylaminoalkylrest substituiert sind, wobei die zu dem Phenylkern benachbarte Methylengruppe durch eine gegebenenfalls durch eine Benzylgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann, und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze beschrieben, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweist, nämlich neben einer milden blutdrucksenkenden Wirkung insbesondere eine selektive Herzfrequenzsenkende Wirkung.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die neuen cyclischen Aminderivate der allgemeinen Formel

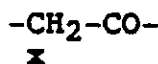


deren Enantiomeren, deren Diastereomeren und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, noch wertvollere pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine langanhaltende Herzfrequenzsenkende Wirkung und eine herabsetzende Wirkung auf den O₂-Bedarf des Herzens.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die neuen cyclischen Aminderivate der obigen allgemeinen Formel I, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren, deren Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Verwendung deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

A eine -CH₂-CH₂-, -CH=CH-,



oder



und

B eine Methylen-, Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe oder

A eine -CO-CO- oder



Gruppe und B eine Methylengruppe, wobei das mit x gekennzeichnete Atom jeweils mit dem Phenylkern verknüpft ist,

E eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

G eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wobei die zu dem Phenylkern benachbarte Methylengruppe einer gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierten geradkettigen Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, Methylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

R₁ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy- oder Phenylalkoxygruppe, wobei jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

R₂ ein Wasserstoffatom oder Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy- oder Alkylgruppe,

wobei jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder
 R₁ und R₂ zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,
 R₃ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffato-
 5 men im Alkylteil, eine Hydroxy-, Nitro-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe,
 R₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkoxy-, Alkansulfonyloxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogrup-
 pe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil, oder eine Alkanoylaminogruppe mit 2 oder 3
 Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil oder
 R₃ und R₄ zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,
 10 R₅ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 3 Koh-
 lenstoffatomen im Alkylteil,
 m die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 und
 n die Zahl 0, 1 oder 2, wobei jedoch n + m die Zahl 3, 4 oder 5 darstellen muß.

Für die bei der Definition der Reste eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise
 für R₁ die des Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-,
 15 , Trifluormethyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, Nitro-, Amino-, Methylamino-,
 Ethylamino-, n-Propylamino-, Isopropylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Di-n-propylamino-, Di-
 isopropylamino-, Methyl-ethylamino-, Methyl-n-propylamino-, Methyl-isopropylamino-, Ethyl-n-propyla-
 mino-, Benzoyloxy-, l-Phenylethoxy-, l-Phenylpropoxy-, 2-Phenylethoxy- oder 3-Phenylpropoxygruppe,
 für R₂ die des Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Hy-
 20 droxy-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, Benzoyloxy-, l-Phenylethoxy-, 2-Phenylethoxy-, 2-
 Phenylpropoxy- oder 3-Phenylpropoxygruppe oder zusammen mit R₁ die der Methylendioxy- oder Ethyl-
 lendioxygruppe,
 für R₃ die des Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-,
 Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, Nitro-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe,
 25 für R₄ die des Wasserstoffatoms, der Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, Methansulfonyl-
 oxy-, Ethansulfonyloxy-, n-Propansulfonyloxy-, Amino-, Methylamino-, Ethylamino-, n-Propylamino-,
 Isopropylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Di-n-propylamino-, Diisopropylamino-, Methyl-ethylami-
 no-, Methyl-n-propylamino-, Methyl-isopropylamino-, Ethyl-n-propylamino-, Acetylaminogruppe oder Pro-
 pylaminogruppe oder zusammen mit R₃ die der Methylendioxy- oder Ethylendioxygruppe,
 30 für R₅ die des Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Hy-
 droxy-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy- oder Isopropoxygruppe,
 für E die der Methylen-, Äthylen-, n-Propylen-, Ethylen-, n-Propylen-, n-Butylen-, 2-Methyl-n-
 propylen-, l-Methyl-ethylen-, l-Ethyl-ethylen-, 2-Methyl-ethylen-, 2-Ethyl-ethylen-, l-n-Propyl-ethy-
 35 len-, l-Methyl-n-propylen-, 2-Methyl-n-propylen-, 3-Methyl-n-propylen-, l-Ethyl-n-propylen-, 2-n-
 Propyl-n-propylen- oder 3-Ethyl-n-propylen- und
 für G die der Methylen-, Ethylen-, n-Propylen-, n-Butylen-, 2-Methyl-propylen-, Ethylen-, l-Me-
 thyl-ethylen-, l-Ethyl-ethylen-, l-Propyl-ethylen-, 2-Methyl-ethylen-, 2-Ethyl-ethylen-, n-Propylen-, n-
 Butylen-, n-Pentylen-, l-Methyl-n-propylen-, l-Methyl-n-butylen-, l-Methyl-n-pentylen-, l-Ethyl-n-
 40 propylen-, 2-Ethyl-n-propylen-, l-Ethyl-n-butylen-, Ethylenoxy-, n-Propylenoxy-, n-Butylenoxy-, Ethyl-
 lenthio-, n-Propylenthio-, n-Butylenthio-, Ethylensulfinyl-, Ethylensulfonyl-, n-Propylensulfinyl-, n-
 Propylensulfonyl-, n-Butylensulfinyl-, Ethylenamino-, n-Propylenamino-, n-Butylenamino-, N-Methyl-
 ethylenamino-, N-Methyl-n-propylenamino- oder N-Methyl-n-butylenaminogruppe in Betracht.

Erfindungsgemäß fallen somit folgende Verbindungen unter die vorstehend genannte allgemeine For-
 mel I:

- 45 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-
 benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benza-
 zepin-2-on
 50 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-
 benzazepin
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-
 benzazepin-2-thion
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-
 benzazepin-1,2-dion
 55 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1-hydroxy-1,3,4,5-te-
 trahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(4-Amino-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-ben-
 zazepin-2-on
 3-[(N-(2-(4-Acetamino-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-
 60 benzazepin-2-on
 3-[(N-(3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahy-
 dro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylendioxy-1,3,4,5-tetrahydro-
 2H-3-benzazepin-2-on
 65 3-[(N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylendioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-ben-

- zazepin-2-on
 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3-Nitro-4-acetamino-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-
 2H-3-benzazepin-2-on
 5 3-[(N-(2-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-
 2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(3-(4-Methoxy-phenyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-
 benzazepin-2-on
 10 3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-
 benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-ben-
 zazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-ben-
 zazepin-2-on
 15 3-[(N-(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-
 benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(4-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-ben-
 zazepin-2-on
 20 3-[(N-(3-(4-Brom-phenyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-ben-
 zazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-ben-
 zazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-
 3-benzazepin-2-on
 25 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-te-
 trahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-
 1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-
 2H-3-benzazepin-2-on
 30 3-[(N-(2-(3,4-Methylendioxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylendioxy-1,3,4,5-tetrahy-
 dro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(3,4-Dichlor-benzyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylendioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-ben-
 zazepin-2-on
 35 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-ben-
 zazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-
 3-benzazepin-2-on
 40 3-[(N-(3-(3-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylendioxy-1,3,4,5-tetrahydro-
 2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(3-(3-Methyl-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylendioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-
 3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-
 2H-3-benzazepin-2-on
 45 3-[(N-(3-(3,4-Methylendioxy-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylendioxy-1,3,4,5-te-
 trahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(4-(4-Methoxy-phenyl)-butyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylendioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-
 3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylendioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-
 3-benzazepin-2-on
 50 3-[(N-(2-(Phenoxy)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylendioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzaze-
 pin-2-on
 3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylendioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-
 3-benzazepin-2-on
 55 3-[(N-(4-Methoxy-phenyl)-methyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylendioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-
 benzazepin-2-on
 3-[(N-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-methyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylendioxy-1,3,4,5-tetrahydro-
 2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylendioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-
 benzazepin-2-on
 60 3-[(N-(2-(3-Trifluormethylphenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-
 3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(3-(3,5-Dimethoxy-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylendioxy-1,3,4,5-tetrahy-
 dro-2H-3-benzazepin-2-on
 65 3-[(N-(2-(3-Methoxy-4-methansulfonyloxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-

- 1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(4-Benzoyloxy-3-methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[N-(2-(2-Fluorophenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[N-(2-(4-Fluorophenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl-2]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(4-Amino-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy)-propyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(3-(4-Methoxy-phenyl)-propyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(4-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(3-(4-Brom-phenyl)-propyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-trifluormethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-methylamino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-dimethylamino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dichlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-methylamino-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-brom-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-chlor-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-hydroxy-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-trifluormethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-methylamino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-dimethylamino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dichlor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-methylamino-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-brom-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on
 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-chlor-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

	3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-hydroxy-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	
	3-[(N-(3-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-on	
5	3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-on	5
	3-[(N-(2-(3,4-Methylenedioxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-on	
10	3-[(N-(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-on	10
	3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-on	
	3-[(N-(2-(2-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-on	
15	3-[(N-(2-(N-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-methylamino)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-on	15
	3-[(N-(3-(3,4-Dimethoxy-phenylthio)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	
20	3-[(N-(2-Phenylthioethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	20
	3-[(N-(2-Phenylaminoethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	
	3-[(N-(2-Phenoxyethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	
25	3-[(N-(2-(3,5-Dichlor-4-methoxy-phenoxy)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	25
	3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenylamino)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	
30	3-[(N-(3-(3,4-Dimethoxy-phenylsulfinyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	30
	3-[(N-(3-(3,4-Dimethoxy-phenylsulfonyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	
	3-[(N-(3-(4-Dimethylamino-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	
35	3-[(N-(2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenylsulfonyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	35
	3-[(N-(2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenylsulfinyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	
40	3-[(N-(2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenylthio)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	40
	3-[(N-(2-(3,4-Dichlor-phenoxy)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	
	3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenoxy)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	
45	3-[(N-(3-(N-Phenyl-N-methyl-amino)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	45
	3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenoxy)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	
50	3-[(N-(2-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	50
	3-[(N-(3-(4-Amino-3,5-dichlor-phenylamino)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	
	3-[(N-(2-(4-Hydroxy-3-methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	
55	3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	55
	3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	
60	3-[(N-(3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy)-propyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	60
	3-[(N-(3-(4-Methoxy-phenyl)-propyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	
	3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on	
65	3-[(N-(2-(3-Methyl-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-	65

benzazepin-2-on

3-[(N-(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

3-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

3-[(N-(3-(4-Brom-phenyl)-propyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

3-[(N-(3-(4-Brom-phenyl)-propyl)-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

3-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

3-[(N-(2-(4-Methyl-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

3-[(N-(2-Phenylethyl)-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

3-[(N-(2-Phenylethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

3-[(N-(2-(3-Methyl-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

3-[(N-(2-(4-Fluor-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Säureadditionssalze.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind jedoch diejenigen, in denen A, B, m und n wie eingangs definiert sind, wobei jedoch m + n die Zahl 3, 4 oder 5 darstellen muß, E eine Methylen- oder Ethylengruppe,

G eine n-Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die zu dem Phenylkern benachbarte Methylen- oder Ethylengruppe einer n-Propylen- oder n-Butylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, Methylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Hydroxy-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Methylamino- oder Dimethylaminogruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methoxygruppe oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylenedioxygruppe,

R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Nitrogruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methoxy-, Methansulfonyloxy-, Amino- oder Acetylaminogruppe oder

R₃ und R₄ zusammen eine Methylenedioxygruppe und

R₅ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methoxygruppe.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind jedoch diejenigen, in denen m und n wie eingangs definiert sind, wobei jedoch m + n die Zahl 3, 4 oder 5 darstellen muß,

A eine -CH₂-CH₂- oder -CH=CH-Gruppe und B eine Methylen- oder Carbonylgruppe oder

A eine -CO-CO-Gruppe und B eine Methylen- oder Carbonylgruppe,

E eine Methylen- oder Ethylengruppe,

G eine n-Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die zu dem Phenylkern benachbarte Methylen- oder Ethylengruppe einer n-Propylen- oder n-Butylengruppe durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylenedioxygruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe,

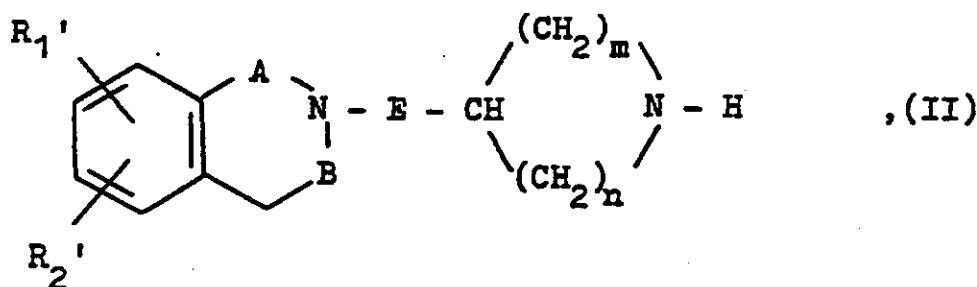
R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe oder

R₃ und R₄ zusammen eine Methylenedioxygruppe und

R₅ ein Wasserstoffatom bedeuten, deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Säureadditionssalze.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I nach folgenden Verfahren:

a.) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

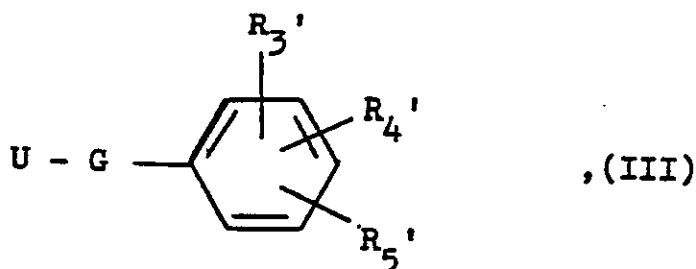


in der

A, B, E, m und n wie eingangs definiert sind,

R₁' einen durch einen Schutzrest geschützte Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppe darstellt oder die für R₁ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und

R₂' einen durch einen Schutzrest geschützte Hydroxygruppe darstellt oder die für R₂ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₃', R₄' und R₅' die für R₃, R₄ und R₅ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch die in den Resten R₃ bis R₅ enthaltenen Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen durch einen Schutzrest geschützt sein können, und

U eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, die Methansulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy- oder Ethoxysulfonyloxygruppe, darstellt und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Als Schutzrest für eine Hydroxygruppe kommt beispielsweise die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und als Schutzrest für eine Amino- oder Alkylaminogruppe die Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

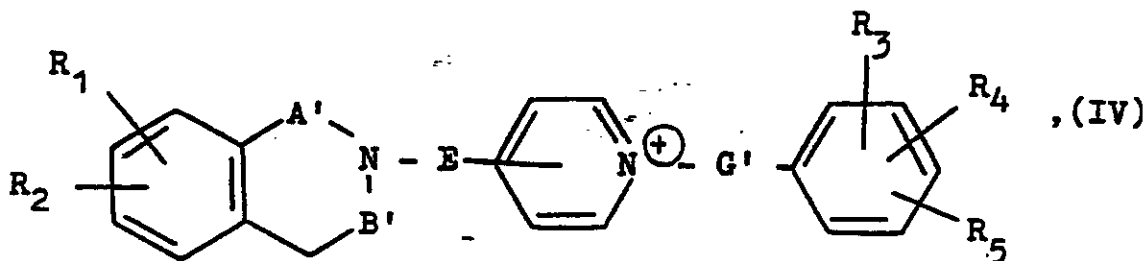
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Aceton, Diethylether, Methylformamid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran, Dioxan oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindungen der allgemeinen Formeln II und/oder III und gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z.B. eines Alkohols wie Kalium-tert.butylat, eines Alkalihydroxids wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eines Alkalicarbonats wie Kaliumcarbonat, eines Alkaliamids wie Natriumamid, eines Alkalihydrids wie Natriumhydrid, einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, wobei die letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, oder eines Reaktionsbeschleunigers wie Kaliumjodid je nach der Reaktionsfähigkeit des nukleophil austauschbaren Restes zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C, z.B. bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung jedoch in Gegenwart einer tertiären organischen Base oder eines Überschusses des eingesetzten Amins der allgemeinen Formel III durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

b.) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der G mit Ausnahme der eine Sul-

fenyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, A die $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ Gruppe, B die Methylene- oder Carbonylgruppe und $m + n$ die Zahl 4 darstellen:

Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_5 und E wie eingangs definiert sind,

G' mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,

A' die $-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ Gruppe und

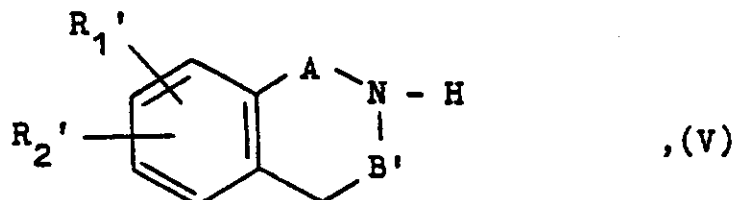
B' die Methylene- oder Carbonylgruppe darstellen.

Die Hydrierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig vorzugsweise mit katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Platin oder Palladium/ Kohle, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base wie eines Alkoholats, z.B. Natriummethylat, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, und bei Temperaturen zwischen 0 und 75°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C , durchgeführt.

Bei der Umsetzung kann eine gegebenenfalls vorhandene Benzyloxygruppe in die entsprechende Hydroxygruppe übergeführt werden.

c.) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der B die Carbonyl- oder Methylene- gruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

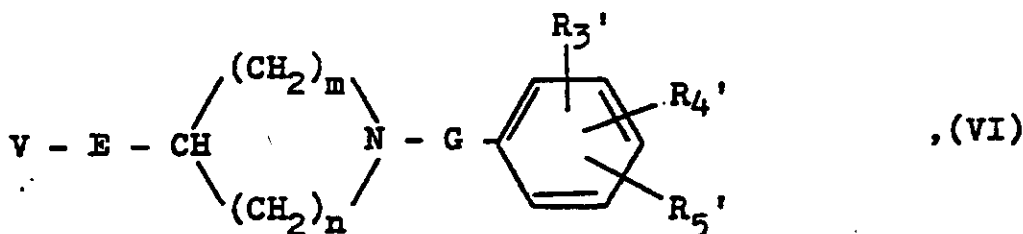


in der A wie eingangs definiert ist,

R_1' eine durch einen Schutzrest geschützte Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppe darstellt oder die für R_1 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,

R_2' eine durch einen Schutzrest geschützte Hydroxygruppe darstellt oder die für R_2 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, und

B' eine Carbonyl- oder Methylengruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

E, G, m und n wie eingangs definiert sind,

R_3' , R_4' und R_5' die für R_3 , R_4 und R_5 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch die in den Resten R_3 bis R_5 enthaltenen Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen durch einen Schutzrest geschützt sein können, und

V eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, die Methansulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy- oder Ethoxysulfonyloxygruppe, darstellt und gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes.

Als Schutzrest für eine Hydroxygruppe kommt beispielsweise die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und als Schutzrest für eine Amino- oder Alkylaminogruppe die Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

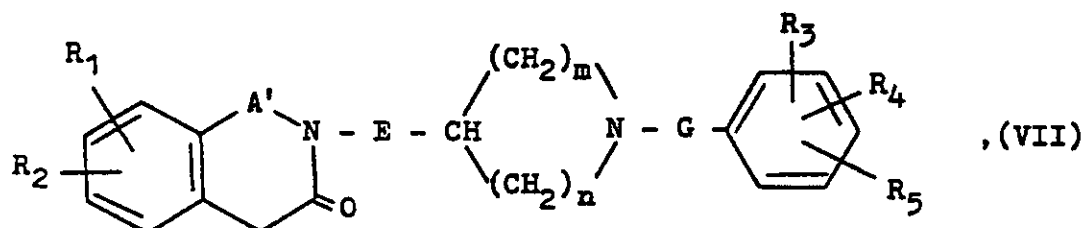
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylformamid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran oder Dioxan in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, z.B. eines Alkoholats wie Kalium-tert.butylat, eines Alkalihydroxids wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, eines Alkalicarbonats wie Kaliumcarbonat, eines Alkaliamids wie Natriumamid oder eines Alkalihydrids wie Natriumhydrid zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Bei der Umsetzung kann eine gegebenenfalls vorhandene Benzyloxygruppe in die entsprechende Hydroxygruppe übergeführt werden.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine -CH₂CH₂- oder -CH=CH-Gruppe und B eine Thiocarbonylgruppe darstellen:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

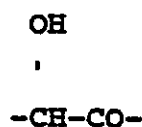


in der

R₁ bis R₅, E, G, m und n wie eingangs definiert sind und A' eine -CH₂-CH₂- oder -CH=CH-Gruppe darstellt, mit einem schwefeleinführenden Mittel.

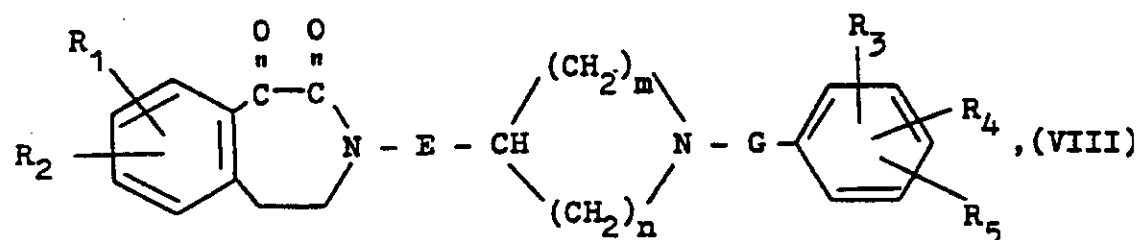
Die Umsetzung wird mit einem schwefeleinführenden Mittel wie Phosphorpentasulfid oder 2,4-Bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfid zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Toluol oder Xylol bei Temperaturen zwischen 50 und 150°C, z.B. bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine



Gruppe und B eine Methylengruppe darstellen:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



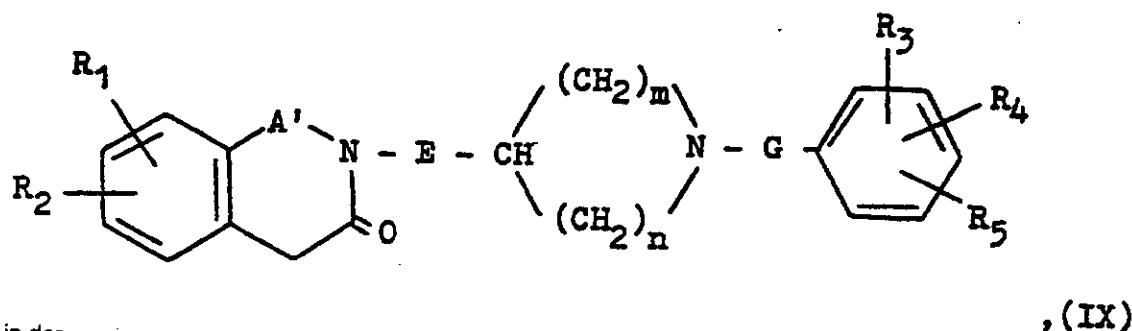
in der

R₁ bis R₅, E, G, m und n wie eingangs definiert sind.

Die Umsetzung wird in Gegenwart eines geeigneten Reduktionsmittels wie einem Metallhydrid, z.B. Natriumborhydrid, in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser/Methanol oder Methanol/Ether, bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 15 und 40°C, durchgeführt.

f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine -CH₂-CH₂- oder -CH=CH- und B eine Methylengruppe darstellen:

Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



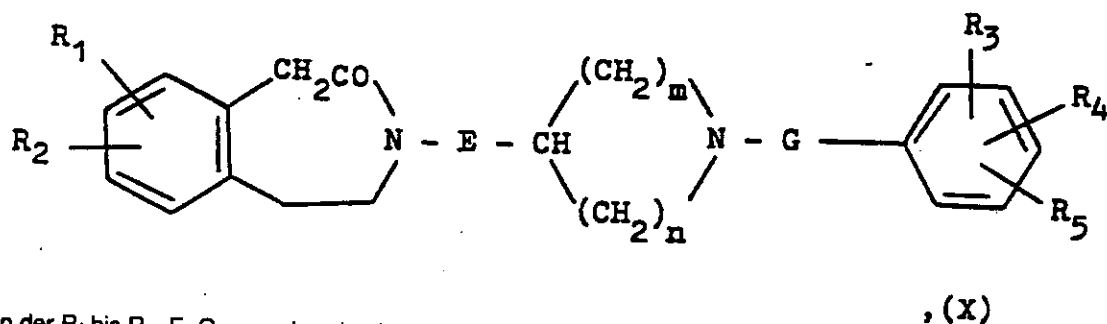
in der

R₁ bis R₅, E, G, m und n wie eingangs definiert sind und A' eine -CH₂-CH₂- oder -CH=CH-Gruppe darstellt.

Die Reduktion wird vorzugsweise mit einem Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid oder Diboran oder mit einem Komplex aus Boran und einem Thioäther, z.B. mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex, in einem geeigneten Lösungsmittel wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 10 und 25°C, durchgeführt.

g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A die -COCO-Gruppe darstellt:

Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel

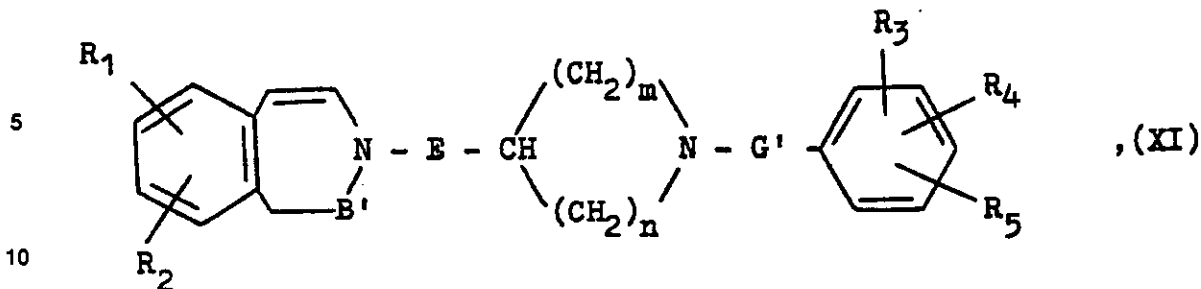


in der R₁ bis R₅, E, G, m und n wie eingangs definiert sind.

Die Oxidation wird vorzugsweise mit einem Oxidationsmittel wie Kaliumpermanganat, Selendioxyd oder Natriumdichromat in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Wasser, Wasser/Dioxan, Eisessig, Wasser/Essigsäure oder Acetanhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

h) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der G mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, A die -CH₂-CH₂-Gruppe und B die Methylene- oder Carbonylgruppe darstellen:

Hydrierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_1 bis R_5 , E , m und n wie eingangs definiert sind, G , mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und B , die Methylen- oder Carbonylgruppe darstellt.

Die Hydrierung wird in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig vorzugsweise mit katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart von Platin oder Palladium/Kohle, bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar, und bei Temperaturen zwischen 0 und 75°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C, durchgeführt.

Enthält eine Verbindung der allgemeinen Formel XI eine Benzyloxygruppe, so wird diese bei der Reduktion in die entsprechende Hydroxygruppe überführt.

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_1 und/oder R_3 eine Nitrogruppe darstellt, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine Hydroxy- oder Aminogruppe darstellt, so kann diese mittels Acylierung in eine entsprechende Alkansulfonyloxy- oder Alkanoylaminoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

Die nachträgliche Reduktion der Nitroverbindung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Äthanol, Methanol, Eisessig, Essigsäureethylester oder Dimethylformamid zweckmäßigerweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)-chlorid oder Natriumdithionit oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

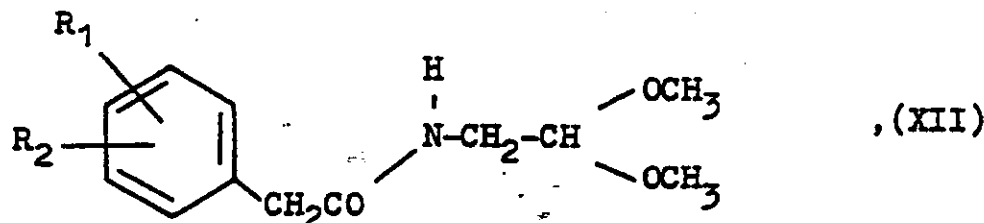
Die nachträgliche Acylierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Äther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Dimethylformamid vorzugsweise mit einem reaktiven Derivat der Säure, beispielsweise mit Methansulfonsäurechlorid, Ethansulfonsäurechlorid, n-Propansulfonsäurechlorid, Acetylchlorid, Acetanhydrid oder Propionsäureanhydrid, und gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumkarbonat oder einer tertiären organischen Base wie Triäthylamin oder Pyridin, welche gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25°C und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich, da diese mindestens ein chirales Zentrum besitzen, mittels üblichen Methoden in ihre Diastereomeren, beispielsweise durch Säulenchromatographie, und in ihre Enantiomeren auftrennen, beispielsweise durch Säulenchromatographie an einer chiralen Phase oder durch Kristallisation mit optisch aktiven Säuren, z.B. mit D- oder L-Monomethylweinsäure, D- oder L-Diacetylweinsäure, D- oder L-Weinsäure, D- oder L-Milchsäure oder D- oder L-Camphersäure.

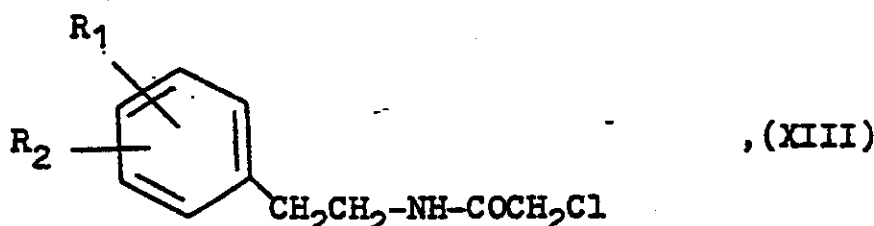
Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich ferner in ihre Säureadditionssalze, insbesondere für ihre pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren überführen. Als Säuren kommen hierbei beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XI sind teilweise literaturbekannt bzw. man erhält sie nach an sich bekannten Verfahren.

So erhält man beispielsweise eine Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel II durch Umsetzung eines entsprechenden Benzazepins mit einer entsprechenden Halogenverbindung und gegebenenfalls durch anschließende Umsetzung mit einem entsprechenden Amin. Das hierfür erforderliche in 3-Stellung unsubstituierte entsprechende Benzazepin der allgemeinen Formel V erhält man durch Cyclisierung einer entsprechenden Verbindung, z.B. durch Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



10 oder auch der allgemeinen Formel



20 gegebenenfalls anschließender katalytischer Hydrierung und- oder Reduktion der Carbonylgruppe beispielsweise mit Natriumborhydrid/Eisessig (siehe EP-AI 0.007.070, EP-AI 0.065.229 und EP-AI 0.109.639) und/oder Oxidation, z.B. mit Selen dioxide.

25 Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formeln IV und VII bis XI erhält man vorzugsweise durch Umsetzung einer entsprechenden Halogenverbindung mit einem entsprechenden Amin und gegebenenfalls anschließende Quarternierung und/oder Abspaltung von Schutzresten, die zum Schutz von Hydroxy- und/oder Aminogruppen verwendet werden.

30 Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere bei geringen zentralen Nebenwirkungen eine besonders lang anhaltende Herzfrequenzsenkende Wirkung sowie eine Herabsetzung des O₂-Bedarfs des Herzens.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

35 A = 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on,

B = 3-[(N-(2-(3-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on,

40 C = 3-[(N-(3-(4-Methoxy-phenyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und

D = 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

45 auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt untersucht:

Wirkung auf die Herzfrequenz an Ratten:

50 Die Wirkung der zu untersuchenden Substanzen auf die Herzfrequenz wurde pro Dosis an 2 Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 250-300 g untersucht. Hierzu wurden die Ratten mit Pentobarbital (50 mg/kg i.p. und 20 mg/kg s.c.) narkotisiert. Die zu untersuchenden Substanzen wurden in wäßriger Lösung in die Vena jugularis injiziert (0,1 ml/100 g).

Der Blutdruck wurde über in eine A. carotis eingebundene Kanüle gemessen und die Herzfrequenz wurde aus einem mit Nadelelektroden abgeleiteten EKG (II. oder III. Ableitung) registriert. Die Herzfrequenz der Tiere in der Kontrollperiode lagen zwischen 350 und 400 Schlägen/Minuten (S/min).

55 Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Dosis [mg/kg]	Herzfrequenzsenkung, gemessen 20 Minuten nach Substanzapplikation [S/min]
A	5,0	- 208
B	5,0	- 148
C	5,0	- 135
D	5,0	- 125

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen weisen in therapeutischen Dosen keinerlei toxische Nebenwirkungen auf. So konnten beispielsweise bei einer intravenösen Applikation der Substanz A und D auch in einer hohen Dosis von 20 mg/kg an Mäusen, außer einer geringen Sedation keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen zur Behandlung von Sinustachykardien verschiedener Genese und zur Prophylaxe und Therapie ischämischer Herzerkrankungen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderlichen Dosierung beträgt zweckmäßigerweise ein- bis zweimal täglich 0,01 bis 0,2 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,03 bis 0,15 mg/kg Körpergewicht. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltige Substanzen wie Hartfett oder deren geeignete Gemische, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Tropfen, Ampullen, Säfte oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel A

N-Benzyl-3-(hydroxymethyl)-piperidin

Ein Gemisch von 40,3 g (0,35 Mol) 3-(Hydroxymethyl)-piperidin, 97,4 ml (0,70 Mol) Triethylamin und 40,3 ml (0,35 Mol) Benzylchlorid wird innerhalb von 30 Minuten auf 95°C erhitzt und 2 Stunden bei dieser Temperatur belassen. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird in einer Mischung aus 2 molarer Natronlauge und Essigester gelöst. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 57,2 g (79,6 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,45 (Aluminiumoxid neutral, Laufmittel: 3 % Ethanol in Methylenchlorid).

Beispiel B

N-Benzyl-3-(brommethyl)-piperidin

Zu 400 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure gibt man unter starkem Rühren 55,1 g (0,268 Mol) N-Benzyl-3-(hydroxymethyl)-piperidin und erhitzt 1 Stunde unter Rückfluß. Anschließend wird bis zur Sättigung Bromwasserstoff eingeleitet (ca. 1 Stunde), eine weitere Stunde unter Rückfluß erhitzt und über Nacht stehen gelassen. Anschließend wird unter Eiskühlung mit festem Kaliumcarbonat neutralisiert und dann mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 52,0 g (72,2 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,85 (Aluminiumoxid neutral, Laufmittel: Methylenchlorid).

Beispiel C

3-[(N-Benzyl-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on

17,54 g (0,08 Mol) 7,8-Dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on werden in 150 ml Dimethylsulfoxid suspendiert und unter Rühren mit 8,98 g (0,08 Mol) Kalium-tert.butylat versetzt. Nach 45 Minuten wird zu der erhaltenen Lösung unter Rühren 21,45 g (0,08 Mol) N-Benzyl-3-(brommethyl)-piperidin, gelöst in 50 ml Dimethylsulfoxid, zugegeben. Nach 2 Stunden gießt man auf Eiswasser. Die wässrige Phase wird 3 x mit je 150 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und über 800 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 3 %) gereinigt.

Ausbeute: 14,3 g (44 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,35 (Aluminiumoxid neutral, Laufmittel: 1 % Ethanol in Methylenchlorid).

Beispiel D

3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

14,3 g (0,0352 Mol) 3-[(N-Benzyl-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on werden in 120 ml Eisessig in Anwesenheit von 1,5 g 10%iger Palladium/Kohle 4 Stunden bei 50°C und 5 bar Wasserstoff hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt, der Eisessig im Vakuum abdestilliert und der Rückstand nach Zugabe von Wasser mit Kaliumcarbonat neutralisiert. Der schmierige Niederschlag wird mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 9,3 g (83 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 152-156°C.

Beispiel E

3-[(Pyridin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on

2,2 g (0,01 Mol) 7,8-Dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on werden in 10 ml Dimethylsulfoxid suspendiert und unter Rühren mit 1,12 g (0,01 Mol) Kalium-tert.butylat versetzt. Nach 60 Minuten wird zu der erhaltenen Lösung unter Rühren 1,3 g (0,01 Mol) 3-Picolychlorid, gelöst in 10 ml Dimethylsulfoxid, zugegeben. Nach 1 Stunde gießt man auf Eiswasser. Die Wasserphase wird 2 x mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und über 200 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 0,8 %) gereinigt.

Ausbeute: 1,4 g (45,2 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 144-146°C.

Beispiel F

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyridinium-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on-bromid

Ein Gemisch von 1,1 g (0,0035 Mol) 3-[(Pyridin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethylbromid wird 6 Stunden auf 110°C erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird in wenig Methanol/Methylenchlorid gelöst und unter starkem Rühren in 200 ml Diethylether getropft. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 1,6 g (80 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 147-150°C.

Beispiel G

N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-(hydroxymethyl)-piperidin

Ein Gemisch von 2,30 g (0,02 Mol) 3-(Hydroxymethyl)-piperidin, 5,5 ml (0,04 Mol) Triethylamin und 4,90 g (0,02 Mol) 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylbromid wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird in einem Gemisch aus 2 molarer Natronlauge und Methylenchlorid gelöst. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und über 300 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen Ethanol (bis 2 %) gereinigt.

Ausbeute: 4,4 g (78,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 87,5-89°C.

Beispiel H

5

N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-(bromomethyl)-piperidin

4,4 g (0,0157 Mol) N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-(hydroxymethyl)-piperidin werden in 70 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und auf 0°C abgekühlt. Anschließend wird 1,63 ml (0,0173 Mol) Phosphortribromid zugegeben, wobei sofort ein voluminöser Niederschlag ausfällt. Man rührt 15 Stunden bei Raumtemperatur, versetzt das Gemisch mit Wasser und neutralisiert mit 2 molarer Natronlauge. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und über 310 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 5 %) gereinigt.

15 Ausbeute: 2,0 g (37,2 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,5 (Aluminiumoxid neutral, Laufmittel: 2 % Ethanol in Methylenchlorid).

Beispiel I

20

N-Benzyl-caprolactam

33,9 g (0,3 Mol) Caprolactam werden in 200 ml absolutem Dimethylsulfoxid und 100 ml absolutem Tetramethylharnstoff gelöst und mit 14,4 g (0,33 Mol) 55%iger Natriumhydrid-Öl-Dispersion portionsweise versetzt. Der entstehende gallertartige Niederschlag wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 38 g = 34,4 ml (0,3 Mol) Benzylchlorid zugetropft, 2 Stunden wird bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wird 2 mal mit Essigester ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, 4 mal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird im Vakuum destilliert.

30 Ausbeute: 49,9 g (81,8 % der Theorie),

Kp_{0,27 mm Hg}: 110-114°C

Beispiel K

35

I-Benzyl-caprolactam-3-carbonsäure

Zu 33,9 g = 47,1 ml (0,33 Mol) Diisopropylamin in 450 ml absolutem Äther werden unter Rühren und Stickstoff bei -60°C 180 ml 1,6 molare Butyllithium-Lösung in n-Hexan zugegeben. Anschließend tropft man unter weiterer Kühlung 48,8 g (0,24 Mol) N-Benzyl-caprolactam, gelöst in 150 ml absolutem Ether, zu. Nach 10-minütigem Rühren entfernt man das Kältebad und leitet 15 Minuten lang Kohlendioxid ein. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen, die ätherische Phase abgetrennt und 2 mal mit 2 molarer Natronlauge ausgeschüttelt. Die wässrig-alkoholischen Phasen werden vereinigt, mit Ether ausgeschüttelt, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und 2 mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten Methylenchlorid-Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

45 Ausbeute: 15,7 g (26,5 % der Theorie),

IR-Spektrum (Methylenchlorid): 1735 und 1600 cm⁻¹ (CO)

50

Beispiel L

I-Benzyl-3-hydroxymethyl-hexahydro-azepin

55 Zu 6,84 g (0,18 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 300 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 14,8 g (0,06 Mol) I-Benzyl-caprolactam-3-carbonsäure, gelöst in 300 ml absolutem Tetrahydrofuran, getropft. Danach wird 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt, anschließend unter Eiswasserkühlung mit 6,8 ml Wasser, 6,8 ml 2-molarer Natronlauge und 21 ml Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Tetrahydrofuran nachgewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch über Aluminiumoxid N (Aktivität II, Elutionsmittel: Methylenchlorid) gereinigt.

60 Ausbeute: 8,4 g (63,8 % der Theorie),

IR-Spektrum (Methylenchlorid): 3620 cm⁻¹ (OH)

Beispiel M

65

1-Benzyl-3-bromomethyl-hexahydro-azepin

- 8,3 g (0,038 Mol) 1-Benzyl-3-hydroxymethyl-hexahydro-azepin werden in 200 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und mit 16 ml Phosphortribromid versetzt. 6 Stunden wird bei Raumtemperatur gerührt, anschließend unter Eiswasserkühlung mit Wasser zersetzt und mit 2-molarer Natronlauge schwach alkalisch gestellt. Die wässrige Lösung wird abgetrennt und 2 mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Ausbeute: 8,9 g (82 % der Theorie).

10 Beispiel N3-[(N-Benzyl-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on

- 15 Zu einer Lösung von 4,4 g (0,02 Mol) 7,8-Dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on in 100 ml absolutem Dimethylsulfoxid gibt man 2,3 g (0,02 Mol) Kalium-tert.butylat. Nach 30-minütigem Rühren bei Raumtemperatur versetzt man mit 5,6 g (0,020 Mol) 1-Benzyl-3-bromomethyl-hexahydro-azepin und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird in Essigester gelöst und mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird säulenchromatographisch über Aluminiumoxid N (Aktivität II, Elutionsmittel: Methylenchlorid, Methylenchlorid + 0,3 % Äthanol) gereinigt. Ausbeute: 4,2 g (50 % der Theorie), IR-Spektrum (Methylenchlorid): 1655 cm⁻¹ (CO)

25 Beispiel O3-[(Hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

- 30 4,2 g (0,01 Mol) 3-[(N-Benzyl-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on werden in 100 ml Eisessig in Anwesenheit von 0,5 g 10%igem Palladium-Kohle 14 Stunden bei 50 psi und 50°C hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und der Eisessig im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, mit 2-molarer Natronlauge alkalisch gestellt und mehrmals mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Der organische Extrakt wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt über Aluminiumoxid N (Aktivität II, Elutionsmittel: Methylenchlorid + 1 % Äthanol). Ausbeute: 2,6 g (78,2 % der Theorie), IR-Spektrum (Methylenchlorid): 1650 cm⁻¹ (CO)

40 Beispiel P7-Carboethoxymethyl-caprolactam

- 45 Zu 50 ml konzentrierter Schwefelsäure werden bei 0°C 9,2 g = 9 ml (0,05 Mol) Cyclohexanon-2-essigsäureethylester getropft. Anschließend werden 3,25 g (0,05 Mol) Natriumazid portionsweise zugegeben. Nach 10-stündigem Rühren bei 0°C wird das Reaktionsgemisch auf Eiswasser gegossen und mit konzentriertem Ammoniak unter weiterer Kühlung neutralisiert. Nach Sättigung der Lösung mit Natriumchlorid wird mehrmals mit n-Butanol, dem 10 % Methylenchlorid zugesetzt werden, extrahiert. Der Extrakt wird im Vakuum eingeeengt und der Rückstand über Aluminiumoxid N (Aktivität II, Elutionsmittel: Methylenchlorid + 0,5 % Äthanol) säulenchromatographisch getrennt. Ausbeute: 5,7 g (56,6 % der Theorie), Schmelzpunkt: 108-109°C.

55 Beispiel Q2-(2-Hydroxyethyl)-hexahydro-azepin-hydrochlorid

- 60 Zu 2,6 g (0,06 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml absolutem Dioxan werden unter Rühren und Rückfluß 5,6 g (0,028 Mol) 7-Carboethoxymethyl-caprolactam, gelöst in 50 ml absolutem Dioxan, getropft. 18 Stunden wird unter Rückfluß gekocht und anschließend unter Eiswasserkühlung mit 2,3 ml Wasser, 2,3 ml 15%iger Natronlauge und 6,9 ml Wasser versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Ether gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Ether gelöst und mit etherischer Salzsäure gefällt.

Ausbeute: 3 g (59,6 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 75°C.

Beispiel R

N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-2-(2-hydroxyethyl)-hexahydro-azepin

2,9 g (0,016 Mol) 2-(2-Hydroxyethyl)-hexahydro-azepin-hydrochlorid werden mit konzentrierter Natronlauge freigesetzt, in Methylenchlorid aufgenommen und nach Trocknung über Magnesiumsulfat eingengt. Der Rückstand wird mit 3,9 g (0,016 Mol) 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylbromid in 10 ml Triethylamin 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch mit 2-molarer Natronlauge/Methylenchlorid versetzt. Die abgetrennte alkalische Phase wird 2 mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand säulenchromatographisch über Aluminiumoxid N (Aktivität II, Elutionsmittel: Methylenchlorid) gereinigt.
Ausbeute: 3,7 g (75,2 % der Theorie)

Beispiel S

2-(2-Bromethyl)-1-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-hexahydro-azepin

Zu 2,9 g (9,4 mMol) N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-2-(2-hydroxyethyl)-hexahydro-azepin in 100 ml Tetrachlorkohlenstoff werden unter Eiswasserkühlung 4 ml Phosphortribromid getropft und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird unter Eiswasserkühlung mit Wasser zersetzt und mit 2-molarer Natronlauge schwach alkalisch gestellt. Die wässrig-alkalische Lösung wird abgetrennt und 2 mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Lösungen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingengt.
Ausbeute: 3,6 g (100 % der Theorie).

Beispiel T

3-[(Pyridin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on

a.) (Pyridin-3-yl)-methylamino-N-acetaldehyd-dimethylacetal

5,36 g (0,050 Mol) Pyridin-3-aldehyd und 5,26 g (0,050 Mol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal werden in 80 ml Ethanol in Anwesenheit von 0,8 g 10%igem Palladium/Aktivkohle 2 Stunden bei 20°C und 5 bar hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Ethanol im Vakuum abdestilliert.
Ausbeute: 9,4 g (96 % der Theorie),
Rf-Wert: 0,25 (Aluminiumoxid, Laufmittel: 2% Ethanol in Methylenchlorid).

b.) 3,4-Dimethoxy-phenylelessigsäure-N-(acetaldehyd-dimethylacetal)-N-[(pyridin-3-yl)-methyl]-amid

7,85 g (0,040 Mol) (Pyridin-3-yl)-methylamino-N-acetaldehyd-dimethylacetal und 4,4 g (0,044 Mol) Triethylamin werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst. Unter Eiskühlung werden zu dieser Mischung 8,58 g (0,040 Mol) 3,4-Dimethoxy-phenylelessigsäurechlorid zugetropft und 1 Stunde bei 20°C gerührt. Anschließend extrahiert man 3 mal mit Wasser und trocknet die organische Phase über Magnesiumsulfat, welche anschließend eingengt wird.
Ausbeute: 12,6 g (84 % der Theorie)
Rf-Wert: 0,5 (auf Kieselgel, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

c.) 3-[(Pyridin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on

3,74 g (0,010 Mol) 3,4-Dimethoxy-phenylelessigsäure-N-(acetaldehyd-dimethylacetal)-N-[(pyridin-3-yl)-methyl]-amid werden in 10 ml konzentrierter Salzsäure und 10 ml Eisessig gelöst und 60 Stunden bei 20°C gerührt. Anschließend wird auf Eiswasser gegossen, mit 25%iger Natronlauge neutralisiert und 2 mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und einrotiert.
Ausbeute: 1,85 g (60 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 144-146°C (aus Aceton).

Beispiel UN-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-tosyloxymethyl-pyrrolidina) N-Benzyl-2-pyrrolidon

Zu 25,5 g (0,3 Mol) 2-Pyrrolidon in 300 ml absolutem Dimethylsulfoxid werden portionsweise 14,4 g (0,33 Mol) 50%ige Natriumhydrid-Dispersion in Öl eingetragen. Anschließend wird 5 Stunden bei 40 bis 50°C gerührt und bei 25-30°C 56,4 g = 39,2 ml (0,33 Mol) Benzylbromid zugetropft. Nach 10-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 500 ml Essigester gelöst und mehrmals mit Wasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird abgetrennt über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird über 900 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) mit Methylenchlorid und 0,1 % Ethanol gereinigt.

Ausbeute: 35,6 g (67,7 % der Theorie),
Rf-Wert: 0,77 (Aluminiumoxid, neutral, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

b) N-Benzyl-2-pyrrolidon-3-carbonsäure

Zu 28,3 g = 39,3 ml (0,28 Mol) Diisopropylamin in 400 ml absolutem Ether werden unter Rühren und unter Stickstoff bei -60°C 150 ml 1,6 molare Butyllithium-Lösung in n-Hexan gegeben. Hierzu tropft man 35,1 g (0,2 Mol) N-Benzyl-2-pyrrolidon, gelöst in 150 ml absolutem Ether, bei -60°C. Man entfernt das Kältebad und leitet 15 Minuten trockenes Kohlendioxid ein. Nach 10-minütigem Rühren wird auf Eis gegossen, die organische Phase abgetrennt und 2 mal mit 2 molarer Natronlauge ausgeschüttelt. Die vereinigten wässrigen Phasen werden einmal mit Ether ausgeschüttelt und anschließend unter Kühlung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die wässrige Phase wird 2 mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und nach dem Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 35 g (79,8 % der Theorie),
Rf-Wert: 0,42 (Kieselgel, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

c) N-Benzyl-3-hydroxymethyl-pyrrolidin

Zu 12,2 g (0,32 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 350 ml absolutem Tetrahydrofuran tropft man unter Rühren 35 g (0,16 Mol) N-Benzyl-2-pyrrolidon-3-carbonsäure, gelöst in 250 ml absolutem Tetrahydrofuran. Nach 6-stündigem Erhitzen unter Rückfluß versetzt man unter Eiswasserkühlung mit 18,2 ml Wasser, 12,2 ml 15%iger Natronlauge und 36,6 ml Wasser. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Rückstand über 900 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 2 %) gereinigt.

Ausbeute: 16 g (52,3 % der Theorie),
Rf-Wert: 0,42 (Aluminiumoxid, neutral, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

d) 3-Hydroxymethyl-pyrrolidin

14 g (0,073 Mol) N-Benzyl-3-hydroxymethyl-pyrrolidin werden 7 Stunden lang bei 50°C und 5 bar in Gegenwart von 1,5 g 20%igem Palladiumhydroxid/Aktivkohle hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 7,3 g (99 % der Theorie),
Massenspektrum: Molpeak 101

e) N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-hydroxymethyl-pyrrolidin

3 g (0,03 Mol) 3-Hydroxymethyl-pyrrolidin und 7,5 g 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylbromid werden in 20 ml Triethylamin 7 Stunden bei 100°C erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Triethylamin im Vakuum abdestilliert und der erhaltene Rückstand in Methylenchlorid und 6 molarer Natronlauge gelöst. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Anschließend wird der erhaltene Rückstand über 400 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) mit Methylenchlorid und mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 1 %) gereinigt.

Ausbeute: 5,4 g (67,8 % der Theorie),
Rf-Wert: 0,41 (Aluminiumoxid, neutral, Laufmittel: 5 % Ethanol in Methylenchlorid).

f) N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-tosyloxymethyl-pyrrolidin

1,3 g (0,005 Mol) N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-hydroxymethyl-pyrrolidin werden in 10 ml Pyri-

5 din gelöst, mit 1,05 g (0,0055 Mol) p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das überschüssige Pyridin im Vakuum abdestilliert, der erhaltene Rückstand in Methylenchlorid gelöst und die organische Phase mit Eiswasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wird im Vakuum eingeeengt.

Ausbeute: 1,4 g (66,7 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,40 (Aluminiumoxid, neutral, Laufmittel: 2 % Ethanol in Methylenchlorid).

Beispiel 1

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

15 Ein Gemisch von 6,37 g (0,020 Mol) 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on, 5,6 ml (0,040 Mol) Triethylamin und 4,90 g (0,020 Mol) 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylbromid wird 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die anfängliche Suspension geht in eine klare Lösung über und beginnt nach etwa 30 Minuten gallertartig auszufallen. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird in einem Gemisch aus 2 molarer Natronlauge und Methylenchlorid gelöst. Die organische Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und über 20 800 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 2 %) gereinigt. Aus einer Lösung in Aceton wird mit methanolischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 6,2 g (59,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 218-219°C

Ber.: C64,79H7,57N5,40

Gef.: 64,887,555,21

Beispiel 2

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrobromid

35 3,7 g (0,0067 Mol) 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyridinium-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on-bromid werden in 70 ml Methanol in Anwesenheit von 0,7 g Platindioxid 3 Stunden bei Raumtemperatur und 5 bar hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, das Methanol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in wenig Methanol gelöst und mit Aceton versetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 2,7 g (71,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 225-227°C

Ber.: C59,68H6,98N4,97

Gef.: 59,457,105,00

Beispiel 3

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

50 1,01 g (0,005 Mol) 7,8-Dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on werden in 10 ml Dimethylsulfoxid suspendiert und unter Rühren mit 0,56 g (0,005 Mol) Kalium-tert.butylat versetzt. Nach 45 Minuten wird zu der erhaltenen Lösung unter Rühren 1,7 g (0,005 Mol) N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-(bromomethyl)-piperidin, gelöst in 5 ml Dimethylsulfoxid, zuge tropft. Nach 40 Minuten gießt man auf Eiswasser. Die wässrige Phase wird 3 mal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und über 55 200 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 0,5 %) gereinigt. Aus einer Lösung in Aceton wird mit methanolischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 0,62 g (23,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 117-121°C

Ber.: C65,04H7,21N5,42

Gef.: 64,867,185,35

Beispiel 4

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-dihydrochlorid

Eine Lösung von 0,96 g (0,002 Mol) 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on in 20 ml Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff zu einer Lösung von 0,24 ml (0,002 Mol) Bortrifluoridetherat und 0,3 ml (0,003 Mol) Borandimethylsulfidkomplex (10 molare Lösung in Toluol) zutropft und anschließend 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird tropfenweise mit Methanol versetzt. Dann werden 2 ml methanolische Salzsäure zugegeben und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Methanol und Tetrahydrofuran wird abdestilliert und der Rückstand nach Zugabe von Wasser mit 2 molarer Natronlauge neutralisiert. Der schmierige Niederschlag wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und über 50 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 0,5 %) gereinigt. Aus einer Lösung in Aceton wird mit methanolischer Salzsäure das Dihydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 0,28 g (27,7 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 238-240°C
Ber.: C62,09H7,81N5,17
Gef.: 61,887,845,42

Beispiel 53-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-thion-hydrochlorid

1,4 g (0,0029 Mol) 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 0,41 g (0,0018 Mol) Phosphorpentasulfid werden in 20 ml Pyridin 3 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach Einengung im Vakuum wird der erhaltene Rückstand über 120 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Essigester-Cyclohexan (80/20) gereinigt. Aus einer Lösung in Aceton wird mit methanolischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 0,47 g (30,3 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 206-207°C
Ber.: C62,84H7,35N5,24S5,99
Gef.: 62,547,435,356,15

Beispiel 63-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-1,2-dion

3,8 g (0,0079 Mol) 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on werden bei 70°C zu einer Suspension von 1,4 g (0,0128 Mol) Selendioxid und 0,8 g Kieselgur in Dioxan/Wasser gegeben und 16 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit wenig Ethanol verdünnt und abgesaugt. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und über 310 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid und steigenden Anteilen von Ethanol (bis 1 %) gereinigt.

Ausbeute: 2,15 g (54,8 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 130-132°C
Ber.: C67,72H7,31N5,64
Gef.: 67,537,145,65

Beispiel 73-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1-hydroxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

0,70 g (0,0014 Mol) 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-1,2-dion werden in einem Gemisch aus Methanol-Wasser (95:5) gelöst, mit 0,060 g (0,0016 Mol) Natriumborhydrid versetzt und bei Raumtemperatur 20 Minuten gerührt. Danach wird mit 2 molarer Salzsäure angesäuert, mit Ammoniak neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und der erhaltene Rückstand über 100 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 15 %) gereinigt. Aus einer Lösung in Aceton wird mit metha-

nolischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 0,47 g (62,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 118-124°C

Ber.: C62,85H7,35N5,24

Gef.: 62,607,395,30

Beispiel 8

3-[(N-(2-(4-Amino-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-dihydrochlorid

1,7 g (0,0036 Mol) 3-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on werden in 40 ml Methanol in Anwesenheit von 0,3 g 10%iger Palladium/Kohle 2 Stunden bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoff hydriert. Anschließend wird der Katalysator abgesaugt und das Methanol im Vakuum abdestilliert. Aus einer Lösung des erhaltenen Rückstandes in Aceton wird mit methanolischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 1,1 g (59,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 236-240°C

Ber.: C61,17H7,31N8,23

Gef.: 60,857,638,12

Beispiel 9

3-[(N-(2-(4-Acetamino-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

0,88 g (0,002 Mol) 3-[(N-(2-(4-Amino-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 0,3 ml (0,0022 Mol) Triethylamin werden in ml Methylenchlorid gelöst und unter Rühren 0,16 ml (0,0022 Mol) Acetylchlorid zugegeben. Nach 30 Minuten versetzt man mit Wasser. Die wässrige Phase wird 3 x mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Aus einer Lösung des erhaltenen Rückstandes in Aceton wird mit methanolischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 0,61 g (59,1 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 187-192°C

Ber.: C65,16H7,42N8,14

Gef.: 64,957,457,94

Beispiel 10

3-[(N-(3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy)-propylchlorid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 20,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: > 95°C (Zers.)

Ber.: C49,00H5,48N6,35Br24,15

Gef.: 49,125,805,8324,00

Beispiel 11

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 31,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 142-143°C

Ber.: C64,47H7,01N5,57

Gef.: 64,367,175,42

Beispiel 12

5 3-[(N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 3,4-Dimethoxy-benzylchlorid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 30,7 % der Theorie,

10 Schmelzpunkt: 135°C (Zers.)

Ber.: C63,68H6,80N5,73

Gef.: 63,457,025,41

Beispiel 13

15 3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

20 Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-Phenylethylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 43,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 241-243°C

Ber.: C68,03H7,69N6,10

25 Gef.: 67,897,896,36

Beispiel 14

30 3-[(N-(2-(3-Nitro-4-acetamino-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3-Nitro-4-acetamino-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.

35 Ausbeute: 22,3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: > 173°C (Zers.)

Ber.: C59,94H6,65N9,99

Gef.: 59,926,779,98

Beispiel 15

40 3-[(N-(2-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

45 Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 22,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 135-137°C

50 Ber.: C63,53H7,53N5,10

Gef.: 63,507,825,09

Beispiel 16

55 3-[(N-(3-(4-Methoxy-phenyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

60 Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 3-(4-Methoxy-phenyl)-propylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 29,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 215-218°C

Ber.: C66,85H7,81N5,57

65 Gef.: 66,677,655,53

Beispiel 173-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-benzazepin

Eine Suspension von 0,06 g (0,0016 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran wird mit 0,31 g (0,00065 Mol) 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on versetzt und anschließend 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiswasserkühlung wird mit 10%iger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt und der gebildete Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand über 30 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid gereinigt.

Ausbeute: 0,05 g (16,5 % der Theorie),

Rf-Wert: 0,5 (Aluminiumoxid, Laufmittel: 2 % Ethanol in Methylenchlorid)

Ber.: C₂₂H₂₈N₂O₄

Gef.: 71,908, 395, 89

Beispiel 183-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(4-Methoxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 19,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 227-230°C

Ber.: C₂₂H₂₈N₂O₄

Gef.: 66,467, 575, 73

Beispiel 193-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(4-Nitro-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 66,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 239-245°C

Ber.: C₂₂H₂₆N₄O₆

Gef.: 62,256, 668, 23

Beispiel 203-[(N-(2-(3-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3-Methyl-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 38,1 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 234-237°C

Ber.: C₂₃H₂₈N₂O₄

Gef.: 68,687, 876, 14

Beispiel 213-[(N-(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3-Methoxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 23,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 199-202°C
 Ber.: C₆₆H₇N₅O₂
 Gef.: 66,617,595,91

5 Beispiel 22

3-[(N-(2-(4-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

10 Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(4-Methyl-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 34,7 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 233-236°C
 15 Ber.: C₆₈H₇N₅O₂
 Gef.: 68,307,895,84

Beispiel 23

20 3-[(N-(3-(4-Brom-phenyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 3-(4-Brom-phenyl)-propylbromid analog Beispiel 1.
 25 Ausbeute: 34,8 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 100-104°C
 Ber.: C₅₈H₆N₅O₂
 Gef.: 58,406,664,7914,21

30 Beispiel 24

35 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 7,8-Methylenedioxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on und N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-(brom-methyl)-piperidin analog Beispiel 3.
 Ausbeute: 8,6 % der Theorie,
 40 Schmelzpunkt: 199-201°C
 Ber.: C₆₄H₆N₅O₂
 Gef.: 64,776,555,57

Beispiel 25

45 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 23,8 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 113-115°C
 50 Ber.: C₆₅H₇N₅O₂
 Gef.: 65,117,675,04

Beispiel 26

60 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

660 mg (2 mMol) 3-[(Hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 540 mg (2,2 mMol) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethylbromid werden in 3 ml Triethylamin 1
 Stunde unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, in Methylenchlorid und 2-mola-

rer Natronlauge aufgenommen. Die alkalische Phase wird abgetrennt und 2 mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die säulenchromatographische Reinigung erfolgt über 100 g Aluminiumoxid (Aktivität II, Elutionsmittel: Methylenchlorid + 0,3 % Äthanol). Die erhaltenen Fraktionen werden im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in Aceton gelöst und mit etherischer Salzsäure wird das Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 600 mg (56,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 164-165°C

Ber.: C₆₅,33H₇,75N₅,25

Gef.: 65,127,595,22

Beispiel 27

3-[(N-(3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1,2 g (3,6 mMol) 3-[(Hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 1,36 g (3,96 mMol) 3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy)-propylchlorid in 5 ml Triethylamin analog Beispiel 26.

Ausbeute: 350 mg (13,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 134-136°C

Ber.: C₄₇,22H₅,52Br₂,42N₅,36

Gef.: 47,405,8622,225,49

Beispiel 28

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on

Hergestellt aus 3,6 g (9,4 mMol) 2-(2-Bromethyl)-1-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-hexahydro-azepin und 2,06 g (9,4 mMol) 7,8-Dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on analog Beispiel 3.

Ausbeute: 1,3 g (27,2 % der Theorie),

Öl, IR-Spektrum (Methylenchlorid): 1655 cm⁻¹ (CO)

Ber.: C₇₀,83H₇,93N₅,51

Gef.: 70,567,805,27

Beispiel 29

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

1,2 g (2,36 mMol) 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on werden in 80 ml Eisessig und 4 Stunden bei 45°C und 5 bar in Anwesenheit von 1 g 10%igem Palladium/Aktivkohle (10 %) hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt, das Filtrat im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in 100 ml Methylenchlorid gelöst und einmal mit 50 ml 2 n Natronlauge ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch über 100 g Aluminiumoxid (neutral, Elutionsmittel: Methylenchlorid + 1 % Äthanol).

Ausbeute: 200 mg (17 % der Theorie),

Ber.: C₇₀,56H₈,29N₅,49

Gef.: 70,608,345,37

IR-Spektrum (Methylenchlorid): 1650 cm⁻¹ (CO)

Beispiel 30

3-[(N-(2-(3,4-Methylenedioxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3,4-Methylenedioxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 85,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 234-235°C

Ber.:C66,73H6,03N5,99
Gef.:66,586,315,94

Beispiel 31

3-[(N-(3,4-Dichlor-benzyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 3,4-Dichlor-benzylchlorid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 80 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 240-242°C

Ber.:C57,90H5,47N5,63

Gef.:57,775,355,46

Beispiel 32

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

0,79 g (3,6 mMol) 7,8-Dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on werden in 30 ml absolutem Dimethylsulfoxid suspendiert und mit 160 ml (3,6 mMol) 55%iger Natriumhydrid-Dispersion in Öl versetzt. Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur und 1/2-stündigem Rühren bei 40°C versetzt man mit 1,3 g (3 mMol) N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-tosyloxy-methyl-pyrrolidin und erwärmt 3 Stunden lang auf 50 bis 55°C. Anschließend wird die abgekühlte Reaktionsmischung in Essigester gelöst, mehrmals mit Wasser und anschließend 2 mal mit 25%iger Essigsäure ausgeschüttelt. Der erhaltene saure Extrakt wird mit 6 molarer Natronlauge alkalisch gestellt und 2 mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand über 100 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II) mit Methylenchlorid und anschließend mit steigenden Anteilen von Ethanol (bis 2 %) gereinigt.

Ausbeute: 270 mg (19,3 % der Theorie),

IR-Spektrum (Methylenchlorid): 1655 cm⁻¹ (CO)

Ber.:C69,50H7,35N6,00

Gef.:69,377,386,12

Beispiel 33

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

Hergestellt aus 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-on analog Beispiel 29.

Ausbeute: 21,7 % der Theorie,

IR-Spektrum (Methylenchlorid): 1650 cm⁻¹ (CO)

Ber.:C69,29H7,75N5,98

Gef.:69,207,845,92

Beispiel 34

3-[(N-(3-(3-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 3-(3-Methoxy-phenoxy)-propylchlorid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 42 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 135-138°C

Ber.:C64,46H7,01N5,57

Gef.:64,467,025,57

Beispiel 35

3-[(N-(3-(3-Methyl-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 3-(3-Methyl-phenoxy)-propylchlorid analog Beispiel I.
Ausbeute: 34 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 122-124°C
Ber.: C65,36H7,32N5,65
Gef.: 65,017,615,64

Beispiel 36

3-[(N-(2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
Ausbeute: 60 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 137-140°C
Ber.: C57,03H5,58N6,98
Gef.: 57,275,826,59

Beispiel 37

3-[(N-(3-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 3-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-propylchlorid analog Beispiel I.
Ausbeute: 39,9 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 127-129°C
Ber.: C62,92H6,43N5,42
Gef.: 62,986,415,05

Beispiel 38

3-[(N-(4-(4-Methoxy-phenyl)-butyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 4-(4-Methoxy-phenyl)-butylbromid analog Beispiel I.
Ausbeute: 42 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 158-163°C
Ber.: C67,12H7,44N5,59
Gef.: 66,987,275,51

Beispiel 39

3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(4-Methoxy-phenyl)-ethylchlorid in Dimethylformamid/Kaliumcarbonat bei 120°C analog Beispiel I.
Ausbeute: 55,6 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 226-228°C
Ber.: C66,02H7,03N5,92
Gef.: 66,187,035,87

Beispiel 40

3-[(N-(2-(Phenoxy)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-Phenoxy-ethylbromid analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 55,7 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 124-127°C
 Ber.: C64,16H6,98N6,10
 Gef.: 64,427,026,14

Beispiel 413-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(4-Methoxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 34,6 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 110-115°C
 Ber.: C66,58H7,24N5,75
 Gef.: 66,507,185,70

Beispiel 423-[(N-(4-Methoxy-phenyl)-methyl)-piperidin-2-yl)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 4-Methoxy-benzylbromid analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 52 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 148-152°C
 Ber.: C66,02H7,03N5,92
 Gef.: 65,907,105,98

Beispiel 433-[(N-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-methyl)-piperidin-2-yl)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrobromid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 3,4-Dimethoxy-benzylbromid analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 27 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 138-140°C
 Ber.: C59,23H6,42N5,11
 Gef.: 59,406,495,23

Beispiel 443-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(4-Nitro-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.
 Ausbeute: 22 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 130-132°C
 Ber.: C62,20H6,43N8,37
 Gef.: 62,166,578,32

Beispiel 45

3-[(N-(2-(3-Trifluormethylphenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

- Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3-Trifluormethylphenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 32 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: ab 150°C (Zers.)
 Ber.: C₆₁H₅₃N₅O₂
 Gef.: 61,706,425,27
 Rf-Wert: 0,36 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10/1)

Beispiel 463-[(N-(3-(3,5-Dimethoxy-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

- Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 3-(3,5-Dimethoxy-phenoxy)-propylchlorid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 46,4 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 102-107°C
 Ber.: C₆₃H₅₉N₅O₅
 Gef.: 62,966,865,50

Beispiel 473-[(N-(2-Phenyl-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

- Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-on und 2-Phenyl-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 37 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 130-132°C
 Ber.: C₆₈H₅₅N₅O₂
 Gef.: 68,427,975,75

Beispiel 483-[(N-(3-(4-Methoxy-phenyl)-propyl)-piperidin-2-yl)-ethyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

- Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-on und 3-(4-Methoxy-phenyl)-propylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 43 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 109-112°C
 Ber.: C₆₇H₅₇N₅O₃
 Gef.: 67,197,885,38

Beispiel 493-[(N-(2-(3-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

- Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3-Methyl-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 31 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 124-126°C
 Ber.: C₆₉H₆₁N₅O₂
 Gef.: 68,917,695,72

Beispiel 50

3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(4-Methoxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 48 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 112-114°C
 Ber.: C66,85H7,81N5,57
 Gef.: 66,697,865,65

Beispiel 513-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(4-Nitro-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 8 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 126-128°C
 Ber.: C62,59H7,00N8,11
 Gef.: 62,566,918,16

Beispiel 523-[(N-(2-(4-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(4-Methyl-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 23 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 109-111°C
 Ber.: C69,04H8,07N5,75
 Gef.: 68,847,906,03

Beispiel 533-[(N-(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3-Methoxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 25 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 125-127°C
 Ber.: C66,85H7,81N5,57
 Gef.: 65,687,675,20

Beispiel 543-[(N-(2-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(3,4,5-Tri-methoxyphenyl)-ethylbromid analog Beispiel I.
 Ausbeute: 15 % der Theorie,
 Schmelzpunkt: 138-140°C
 Ber.: C63,98H7,70N4,97
 Gef.: 63,747,554,65

Beispiel 55

3-[(N-(2-(3-Methoxy-4-methansulfonyloxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(N-(2-(3-Methoxy-4-hydroxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid und Methansulfonsäurechlorid analog Beispiel 9.
Ausbeute: 66 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 202-204°C
Ber.: C57,67H6,74N4,80S5,50
Gef.: 57,726,914,876,31

Beispiel 56

3-[(N-(2-(3-Methoxy-4-hydroxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

a) 3-[(N-(2-(4-Benzoyloxy-3-methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(4-Benzoyloxy-3-methoxy-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.
Ausbeute: 56 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 216-217°C
Ber.: C68,61H7,28N4,71
Gef.: 68,807,384,73

b) 3-[(N-(2-(3-Methoxy-4-hydroxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

Hergestellt aus 3-[(N-(2-(4-Benzoyloxy-3-methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on in Eisessig analog Beispiel 8.
Ausbeute: 77 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 173-175°C
Ber.: C69,21H7,74N5,98
Gef.: 69,077,796,06

Beispiel 57

3-[(N-(2-(2-Fluorphenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(2-Fluorphenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.
Ausbeute: 49 % der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 210°C
Ber.: C60,82H6,87N5,46
Gef.: 60,886,735,60
Rf-Wert: 0,33 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10/1)

Beispiel 58

3-[(N-(2-(4-Fluorphenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on und 2-(4-Fluorphenyl)-ethylbromid analog Beispiel 1.
Ausbeute: 56 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 245°C (Zers.)
Ber.: C65,47H7,18N5,87
Gef.: 65,787,255,99

Rf-Wert: 0,31 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10/1)

Beispiel I

5 Tabletten zu 7,5 mg 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz	7,5 mg
Maisstärke	59,5 mg
Milchzucker	48,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	120,0 mg

Herstellungsverfahren

25 Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Mischung wird durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gedrückt und bei ca. 45°C getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein Sieb mit 1,0 mm-Maschenweite geschlagen und mit Magnesiumstearat vermischt. Die fertige Mischung preßt man auf einer Tablettenpresse mit Stempeln von 7 mm Durchmesser, die mit einer Teilerbe versehen sind, zu Tabletten. Tablettengewicht: 120 mg

Beispiel II

35 Dragées zu 5 mg 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Maisstärke	41,5 mg
Milchzucker	30,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,0 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
	80,0 mg

Herstellungsverfahren

50 Der Wirkstoff, Maisstärke, Milchzucker und Polyvinylpyrrolidon werden gut gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse drückt man durch ein Sieb mit 1 mm-Maschenweite, trocknet bei ca. 45°C und schlägt das Granulat anschließend durch dasselbe Sieb. Nach dem Zumischen von Magnesiumstearat werden auf einer Tablettiermaschine gewölbte Dragéekerne mit einem Durchmesser von 6 mm gepreßt. Die so hergestellten Dragéekerne werden auf bekannte Weise mit einer Schicht überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und Talkum besteht. Die fertigen Dragées werden mit Wachs poliert.

Beispiel III

Amullen zu 5 mg 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

1 Ampulle enthält:

Wirksubstanz	5,0 mg
Sorbit	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	2,0 mg

Herstellungsverfahren

In einem geeigneten Ansatzgefäß wird der Wirkstoff in Wasser für Injektionszwecke gelöst und die Lösung mit Sorbit isotonisch gestellt.

Nach Filtration über einem Membranfilter wird die Lösung unter N₂-Begasung in gereinigte und sterilisierte Ampullen abgefüllt und 20 Minuten im strömenden Wasserdampf autoklaviert.

Beispiel IV

Suppositorien zu 10 mg 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

1 Zäpfchen enthält:

Wirksubstanz	0,010 g
Hartfett (z.B. Witepsol H 19 und W 45)	1,690 g
	1,700 g

Herstellungsverfahren:

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 38°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 35°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Beispiel V

Tropfenlösung mit 10 mg 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-on

100 ml Lösung enthalten:

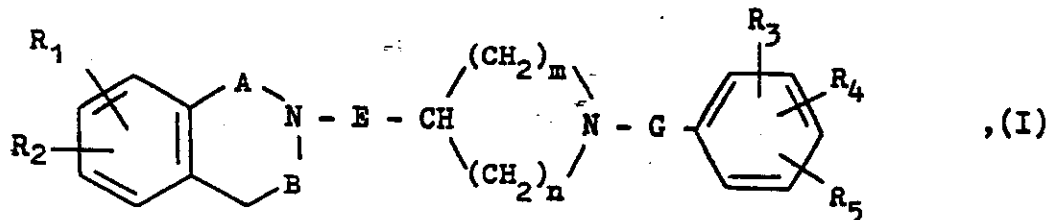
Wirksubstanz	0,2 g
Hydroxyethylcellulose	0,15 g
Weinsäure	0,1 g
Sorbitlösung 70% Trockensubstanz	30,0 g
Glycerin	10,0 g
Benzoessäure	0,15 g
Dest. Wasser	ad 100 ml

Herstellungsverfahren:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren Hydroxyethylcellulose, Benzoessäure und Weinsäure gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und hierbei das Glycerin und die Sorbitlösung unter Rühren zugegeben. Bei Raumtemperatur wird der Wirkstoff zugegeben und bis zur völligen Auflösung gerührt. Anschließend wird zur Entlüftung des Saftes unter Rühren evakuiert.

Patentansprüche für die Vertragsstaaten: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Neue cyclische Aminderivate der allgemeinen Formel



in der

A eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ oder $-\text{NH}-\text{CO}-$ Gruppe und

B eine Methylen-, Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe oder

OH

A eine $-\text{CO}-\text{CO}-$ oder $-\text{CH}-\text{CO}-$ Gruppe und B eine Methylengruppe

wobei das mit x gekennzeichnete Atom jeweils mit dem Phenylkern verknüpft ist,

E eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

G eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wobei die zu dem Phenylkern benachbarte Methylen-Gruppe einer gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierten geradkettigen Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, Methylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

R₁ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy- oder Phenylalkoxygruppe, wobei jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

R₂ ein Wasserstoffatom oder Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy- oder Alkylgruppe, wobei jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder

R₁ und R₂ zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

R₃ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine Hydroxy-, Nitro-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkoxy-, Alkansulfonyloxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil, oder eine Alkanoylaminogruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil oder

R₃ und R₄ zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

R₅ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

m die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 und

n die Zahl 0, 1 oder 2, wobei jedoch n + m die Zahl 3, 4 oder 5 darstellen muß, bedeuten, deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Säureadditionssalze.

2. Neue cyclische Aminderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der A, B, m und n wie im Anspruch 1 definiert sind, wobei jedoch m + n die Zahl 3, 4 oder 5 darstellen muß,

E eine Methylen- oder Ethylengruppe,

G eine n-Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die zu dem Phenylkern benachbarte Methylen-Gruppe einer n-Propylen- oder n-Butylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, Methylimino-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

R₁ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Hydroxy-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Me-

thylamino- oder Dimethylaminogruppe,

R₂ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methoxygruppe oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe,

R₃ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Hydroxy-, Methoxy- oder Nitro-

gruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom, eine Methoxy-, Methansulfonyloxy-, wino- oder Acetylaminogruppe oder

R₃ und R₄ zusammen eine Methylendioxygruppe und

R₅ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methoxygruppe bedeuten, deren Enantiome-

ren, deren Diastereomeren und deren Säureadditionssalze.

3. Neue cyclische Aminderivate der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

m und n wie im Anspruch 1 definiert sind, wobei jedoch m+ n die Zahl 3, 4 oder 5 darstellen muß,

A eine -CH₂-CH₂- oder -CH=CH-Gruppe und B eine Methylene- oder Carbonylgruppe oder

A eine -CO-CO-Gruppe und B eine Methylengruppe,

E eine Methylene- oder Ethylengruppe,

G eine n-Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die zu dem Phenylkern benachbarte Me-

thylengruppe einer n-Propylen- oder n-Butylengruppe durch ein Sauerstoffatom ersetzt sein kann,

R₁ ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe oder

R₁ und R₂ zusammen eine Methylendioxygruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Hydroxy- oder Methoxygruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe oder

R₃ und R₄ zusammen eine Methylendioxygruppe und

R₅ ein Wasserstoffatom bedeuten, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren und deren Säureaddi-

tionssalze.

4. 3-[(N-(2-(3, 4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)methyl]-7, 8-dimethoxy-1, 3, 4, 5-tetrahy-

dro-2H-3-benzazepin-2-on, dessen Enantiomere und dessen Säureadditionssalze.

4. 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-

2H-3-benzazepin-2-on, dessen Enantiomere und dessen Säureadditionssalze.

5. 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl]-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-

2H-3-benzazepin-2-on, dessen Enantiomere und dessen Säureadditionssalze.

6. Physiologisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen I bis 5 mit anorganischen oder organischen Säuren.

7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen I bis 5 oder dessen physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 6 neben einem oder mehr-

eren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

8. Arzneimittel gemäß Anspruch 7 geeignet zur Behandlung von Sinustachykardien und ischämischen

Herzkrankungen.

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß den Ansprüchen 7 und 8, dadurch gekenn-

zeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung gemäß den Ansprüchen I bis 5 oder dessen

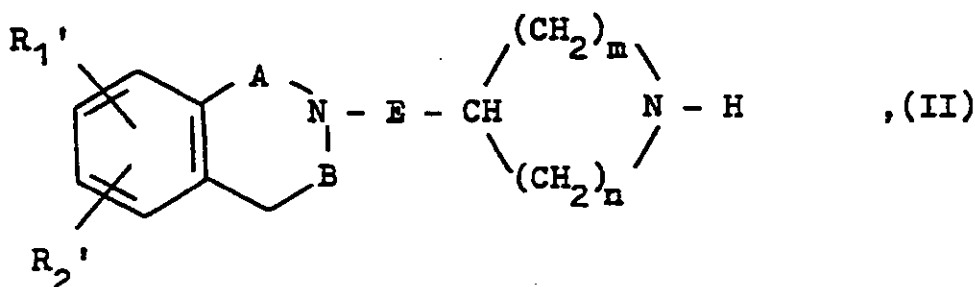
physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehreren inerten Trä-

gerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln eingearbeitet wird.

10. Verfahren zur Herstellung von neuen cyclischen Aminderivaten gemäß den Ansprüchen I bis 6,

dadurch gekennzeichnet, daß

a.) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

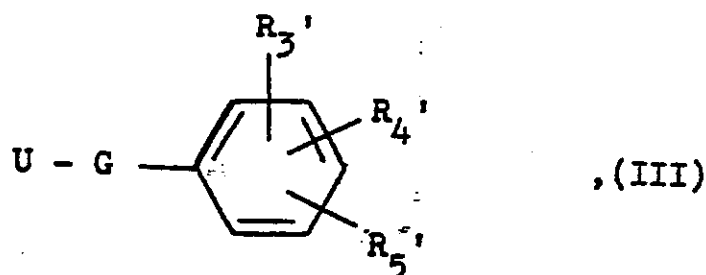
A, B, E, m und n wie in den Ansprüchen I bis 5 definiert sind,

R₁' einen durch einen Schutzrest geschützte Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppe darstellt oder

die für R₁ in den Ansprüchen I bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt und

R₂' einen durch einen Schutzrest geschützte Hydroxygruppe darstellt oder die für R₂ in den Ansprü-

chen I bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

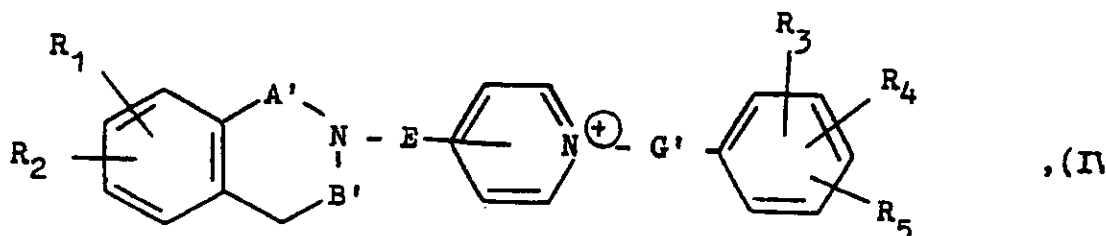


in der

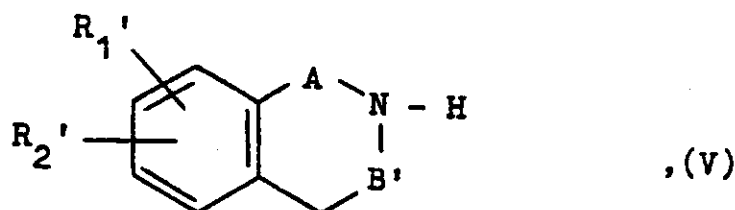
R_3' , R_4' und R_5' die für R_3 , R_4 und R_5 in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch die in den Resten R_3 bis R_5 enthaltenen Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen durch einen Schutzrest geschützt sein können, und

U eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, umge-
 15 b.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der G mit Ausnahme der eine Sul-
 fenyli-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten

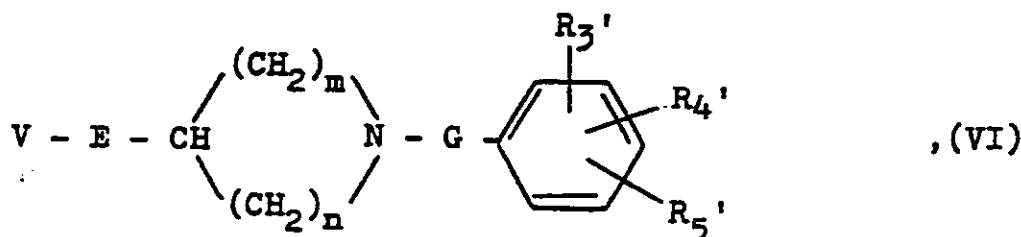
20 Bedeutungen besitzt, A die $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ Gruppe, B die Methylen- oder Carbonylgruppe und $m + n$ die Zahl 4 darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_1 bis R_5 und E wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, G, mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt, A, die $-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ Gruppe und B, die Methylen- oder Carbonylgruppe darstellen, in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch hydriert wird oder
 35 c.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der B die Carbonyl- oder Methylen-
 gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der A wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert ist, R_1' eine durch einen Schutzrest geschützte Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppe darstellt oder die für R_1 in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt, R_2' eine durch einen Schutzrest geschützte Hydroxygruppe darstellt oder die für R_2 in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt, und B' eine Carbonyl- oder Methylen-
 50 gruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

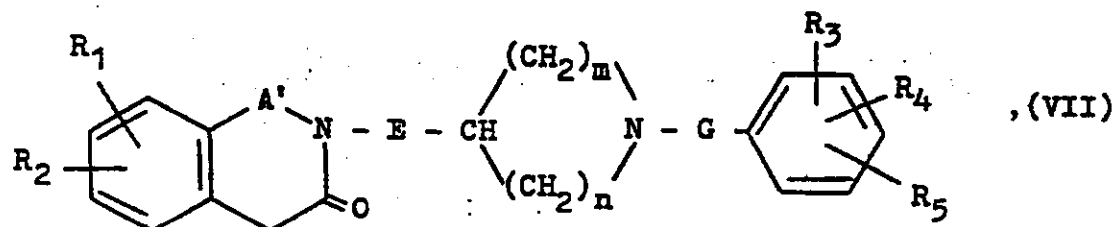
E, G, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind,

R_3' , R_4' und R_5' die für R_3 , R_4 und R_5 in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzen, wo-
 65

bei jedoch den Resten R_3 bis R_5 enthaltenen Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen durch einen Schutzrest geschützt sein können, und

V eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe und B eine Thiocarbonylgruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

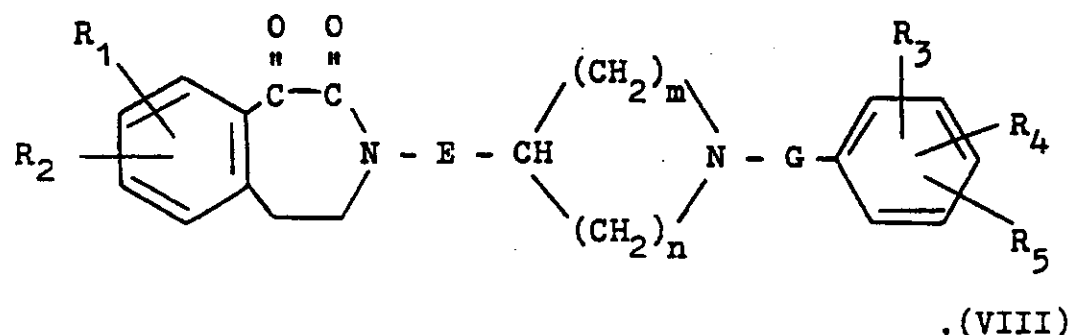
R_1 bis R_5 , E, G, m und n wie in den Ansprüchen I bis 5 definiert sind und

A' eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe darstellt, mit einem schwefeleinführenden Mittel umgesetzt wird oder

e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,

OH

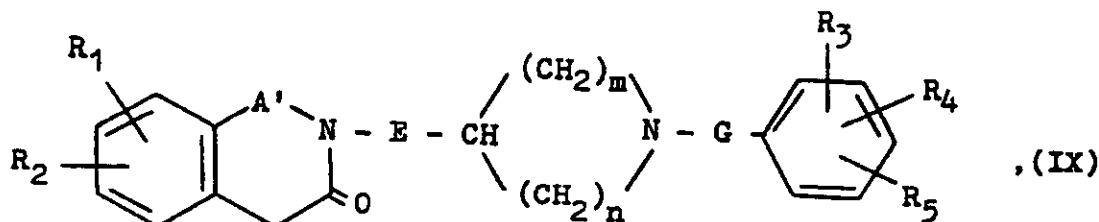
in der A eine $-\text{CH}-\text{CO}-$ Gruppe und B eine Methylengruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_5 , E, G, m und n wie in den Ansprüchen I bis 5 definiert sind, reduziert wird oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ und B eine Methylengruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

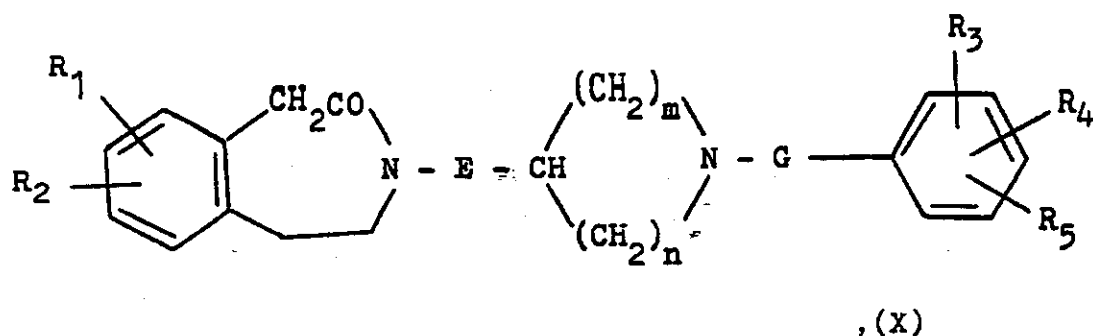


in der

R_1 bis R_5 , E, G, m und n wie in den Ansprüchen I bis 5 definiert sind und

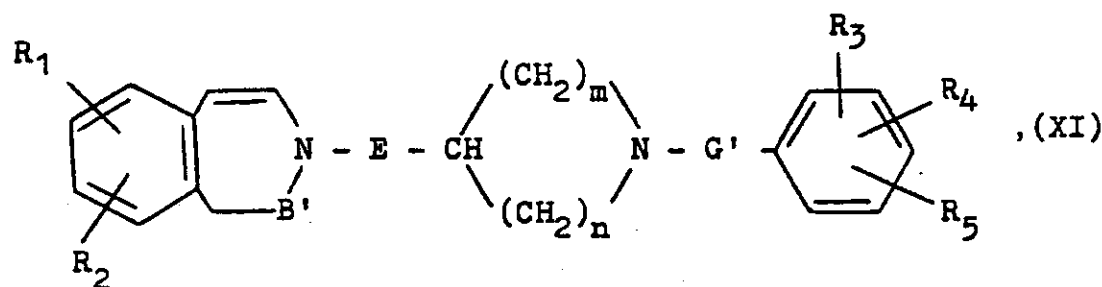
A' eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe darstellt, reduziert wird oder

g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A die $-\text{COCO}-$ Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

15 R₁ bis R₅, E, G, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, oxidiert wird oder
h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der G mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt, A die -CH₂-CH₂-Gruppe und B die Methylen- oder Carbonylgruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R₁ bis R₅, E, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind,

G' mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt und B' die Methylen- oder Carbonylgruppe darstellt, hydriert wird

und anschließend gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ und/oder R₃ eine Nitrogruppe darstellt, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine Hydroxy- oder Aminogruppe darstellt, mittels Acylierung in eine entsprechende Alkansulfonyloxy- oder Alkanoylaminoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, welche mindestens ein chirales Zentrum enthält, in ihre Diastereomeren oder in ihre Enantiomeren aufgetrennt wird und/oder

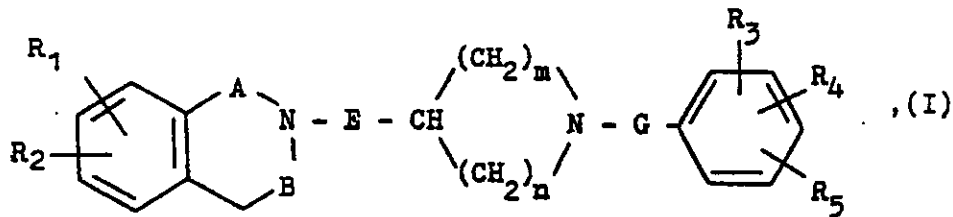
eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Säureadditionssalze, insbesondere in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt wird.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.

12. Verfahren nach den Ansprüchen 10a oder 10c, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel und in Gegenwart eines säurebindenden Mittels durchgeführt wird.

Patentansprüche für die Vertragsstaaten : AT, ES, GR

I. Verfahren zur Herstellung von neuen cyclischen Aminderivaten der allgemeinen Formel



in der

A eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ oder $-\text{NH}-\text{CO}-$ Gruppe und

B eine Methylen-, Carbonyl- oder Thiocarbonylgruppe oder

OH

A eine $-\text{CO}-\text{CO}-$ oder $-\text{CH}-\text{CO}-$ Gruppe und B eine Methylengruppe,

wobei das mit x gekennzeichnete Atom jeweils mit dem Phenylkern verknüpft ist,

E eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

G eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wobei eine zu einem Phenylkern benachbarte Methylen-
gruppe einer gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituierten geradkettigen Alkylengruppe mit 3
bis 5 Kohlenstoffatomen durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Imino-, Methylimino-, Sulfinyl-
oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

R₁ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-,
Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy- oder Phenylalkoxygruppe, wobei jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffato-
me enthalten kann,

R₂ ein Wasserstoffatom oder Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy-, Phenylalkoxy- oder Alkylgruppe,
wobei jeder Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, oder

R₁ und R₂ zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

R₃ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffato-
men im Alkylteil, eine Hydroxy-, Nitro-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom, eine Alkoxy-, Alkansulfonyloxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogrup-
pe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil, oder eine Alkanoylaminogruppe mit 2 oder 3
Kohlenstoffatomen im Alkanoylteil oder

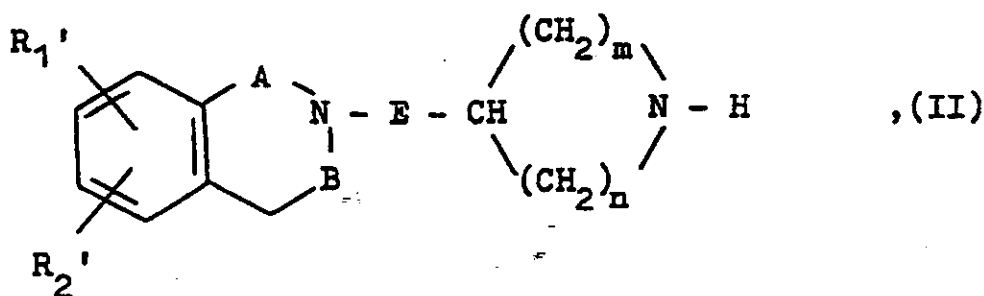
R₃ und R₄ zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen,

R₅ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1 bis 3 Koh-
lenstoffatomen im Alkylteil,

m die Zahl 1, 2, 3, 4 oder 5 und

n die Zahl 0, 1 oder 2, wobei jedoch $n + m$ die Zahl 3, 4 oder 5 darstellen muß, bedeuten, von deren Enan-
tiomeren, von deren Diastereomeren und von deren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet,
daß

a.) eine Verbindung der allgemeinen Formel

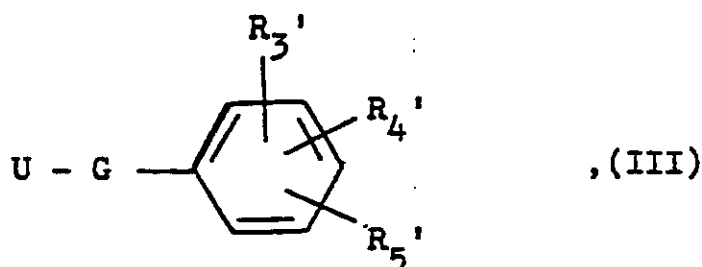


in der

A, B, E, m und n wie eingangs definiert sind,

R₁' einen durch einen Schutzrest geschützte Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppe darstellt oder die für R₁ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und

R₂' einen durch einen Schutzrest geschützte Hydroxygruppe darstellt oder die für R₂ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

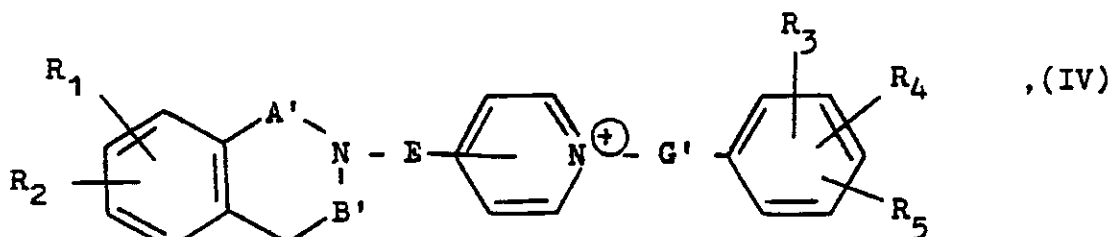


in der

R₃', R₄' und R₅' die für R₃, R₄ und R₅ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch die in den Resten R₃ bis R₅ enthaltenen Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen durch einen Schutzrest geschützt sein können, und

U eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

b.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der G mit Ausnahme der eine Sulfonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, A die -CH₂-CH₂-Gruppe, B die Methylen- oder Carbonylgruppe und m + n die Zahl 4 darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

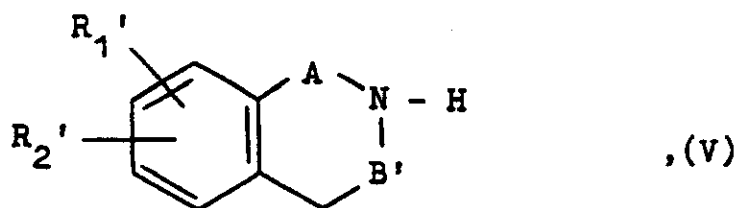
R₁ bis R₅ und E wie eingangs definiert sind,

G' mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt,

A' die -CH=CH- oder -CH₂CH₂-Gruppe und

B' die Methylen- oder Carbonylgruppe darstellen, hydriert wird oder

c.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der B die Carbonyl- oder Methylen-Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

A wie eingangs definiert ist,

R₁' eine durch einen Schutzrest geschützte Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppe darstellt oder die für R₁ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,

R₂', eine durch einen Schutzrest geschützte Hydroxygruppe darstellt oder die für R₂ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, und

B' eine Carbonyl- oder Methylengruppe darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

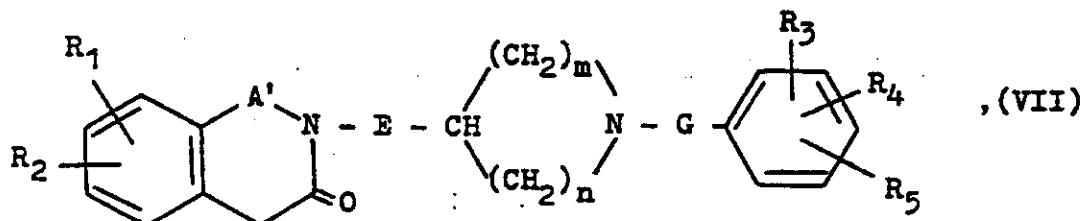
in der

E, G, m und n wie eingangs definiert sind,

R₃', R₄' und R₅' die für R₃, R₄ und R₅ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen, wobei jedoch die in den Resten R₃ bis R₅ enthaltenen Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen durch einen Schutzrest geschützt sein können, und

V eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine -CH₂-CH₂- oder -CH=CH-Gruppe und B eine Thiocarbonylgruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

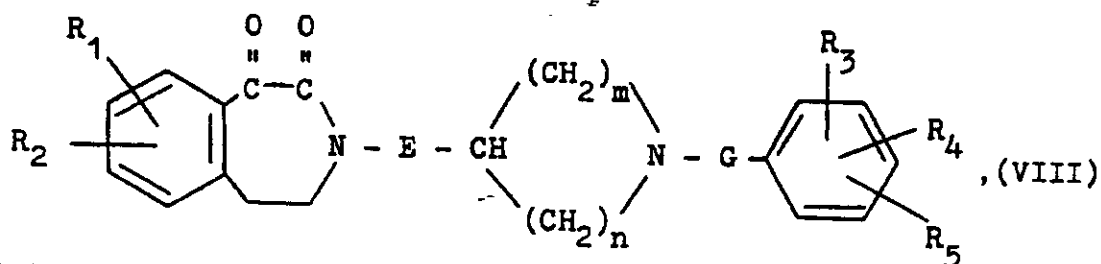
R₁ bis R₅, E, G, m und n wie eingangs definiert sind und

A' eine -CH₂-CH₂- oder -CH=CH-Gruppe darstellt, mit einem schwefeleinführenden Mittel umgesetzt wird oder

e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,

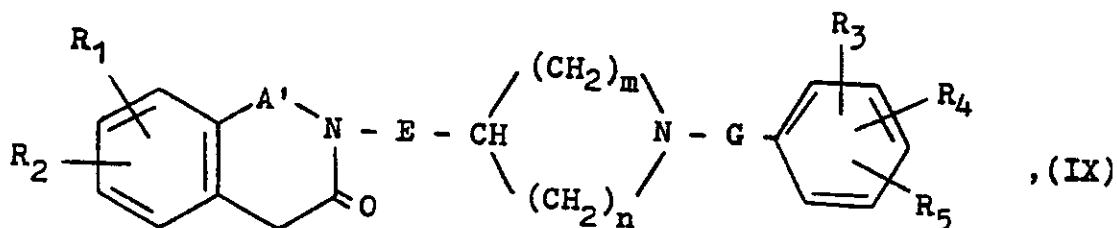
OH

in der A eine $-\text{CH}-\text{CO}-$ Gruppe und B eine Methylengruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



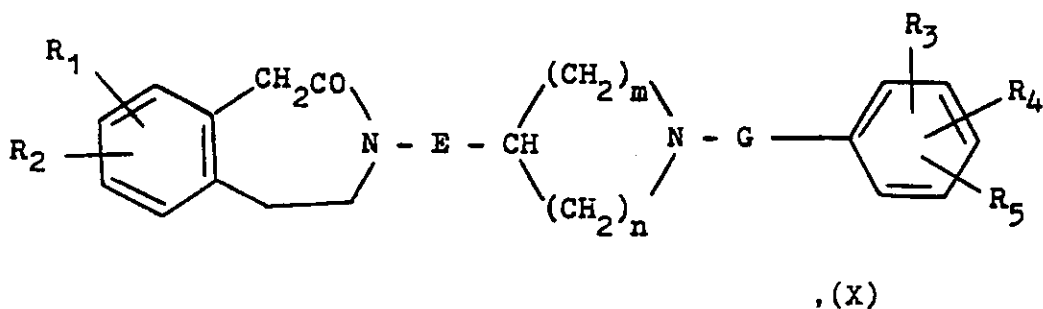
in der R_1 bis R_5 , E, G, m und n wie eingangs definiert sind, in einem geeigneten Lösungsmittel reduziert wird oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ und B eine Methylengruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



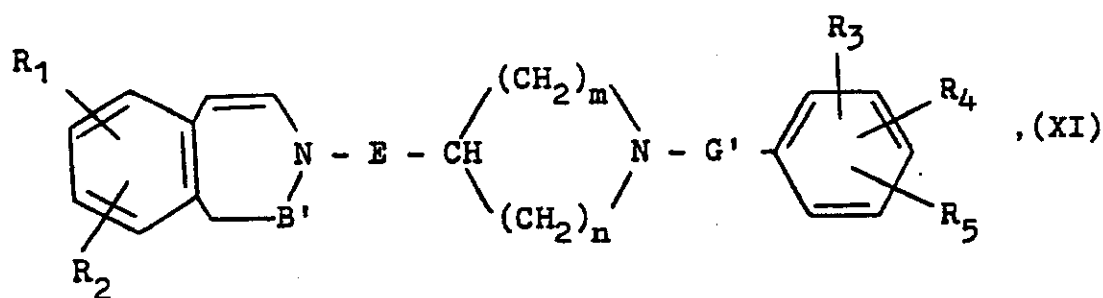
in der R_1 bis R_5 , E, G, m und n wie eingangs definiert sind und A' eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe darstellt, reduziert wird oder

g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A die $-\text{COCO}-$ Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R_1 bis R_5 , E, G, m und n wie eingangs definiert sind, oxidiert wird oder

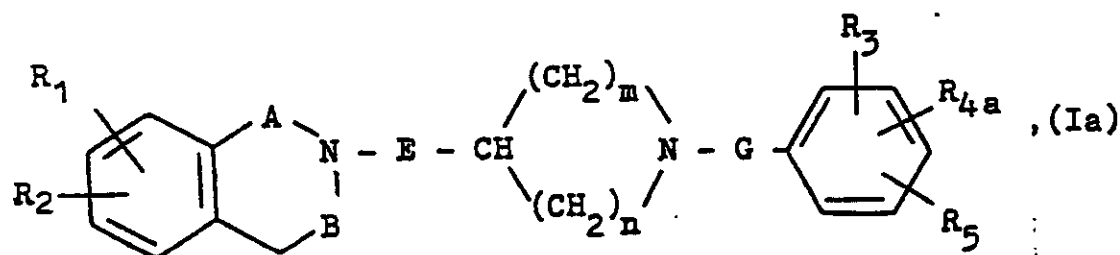
h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der G mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, A die $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ Gruppe und B die Methylene- oder Carbonylgruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_5 , E, m und n wie eingangs definiert sind,
 G' mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für
 G eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und
 B' die Methylen- oder Carbonylgruppe darstellt, hydriert wird
 und anschließend gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_1
 und/oder R_3 eine Nitrogruppe darstellt, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung der
 allgemeinen Formel I übergeführt wird oder
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine Hydroxy- oder Aminogruppe
 darstellt, mittels Acylierung in eine entsprechende Alkansulfonyloxy- oder Alkanoylaminoverbindung
 der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, welche mindestens ein chirales Zentrum ent-
 hält, in ihre Diastereomeren oder in ihre Enantiomeren aufgetrennt wird und/oder
 eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Säureadditionssalze, insbesondere in ih-
 re physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren
 übergeführt wird.

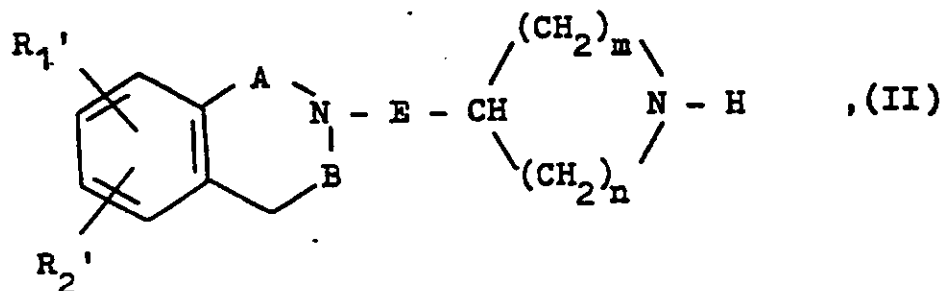
2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von neuen cyclischen Aminderivaten der allgemeinen
 Formel



in der

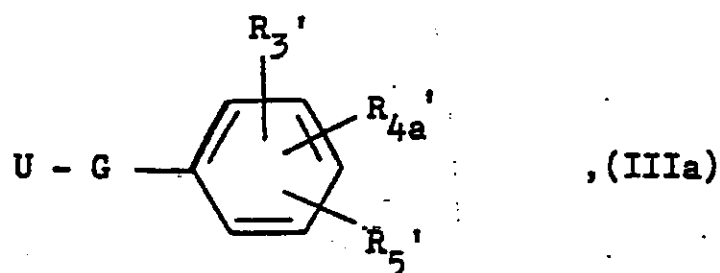
R_1 bis R_3 , R_5 , A, B, E, G, m und n wie im Anspruch 1 definiert sind und
 R_{4a} ein Wasserstoffatom, eine Alkoxy-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 3
 Kohlenstoffatomen in jedem Alkylteil, oder eine Alkanoylaminogruppe mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen im
 Alkanoylteil oder
 R_3 und R_{4a} zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen bedeuten, von deren
 Enantiomeren, von deren Diastereomeren und von deren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeich-
 net, daß

a.) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1' , R_2' , A, B, E, m und n wie im Anspruch 1 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

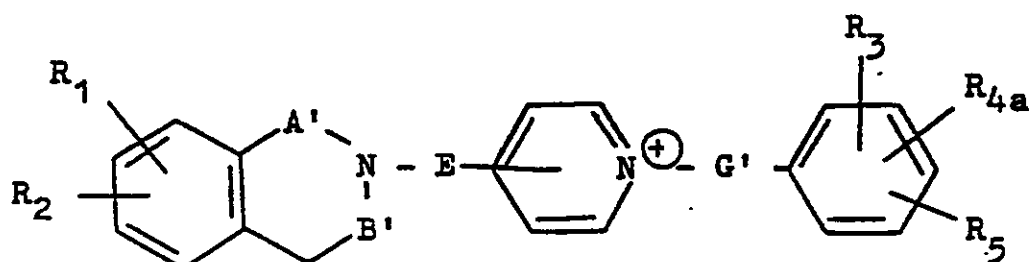


in der

R₃', R₅', G und U wie im Anspruch 1 definiert sind und

R_{4a}' die für R_{4a} eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch die in den Resten R₃, R_{4a} und R₅ enthaltenen Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen durch einen Schutzrest geschützt sein können, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

b.) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der G mit Ausnahme der eine Sulfinyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, A die -CH₂-CH₂-Gruppe, B die Methyl- oder Carbonylgruppe und m + n die Zahl 4 darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



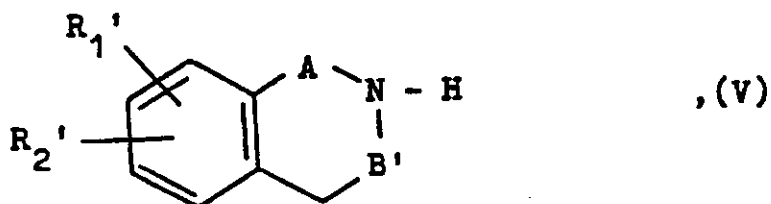
, (IVa)

in der

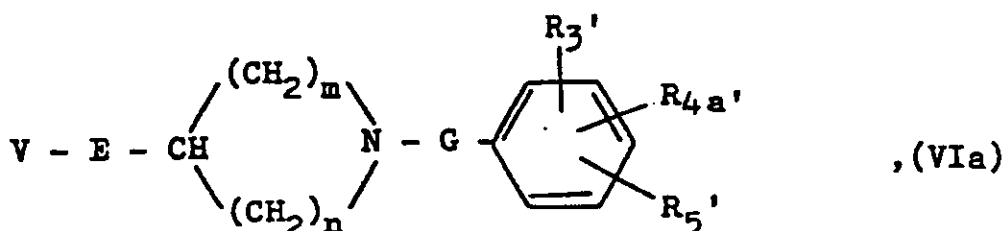
R₁ bis R₃, R₅, A', B', E und G, wie im Anspruch 1 definiert sind und

R_{4a} wie eingangs definiert ist, in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch hydriert wird oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der B die Carbonyl- oder Methylengruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



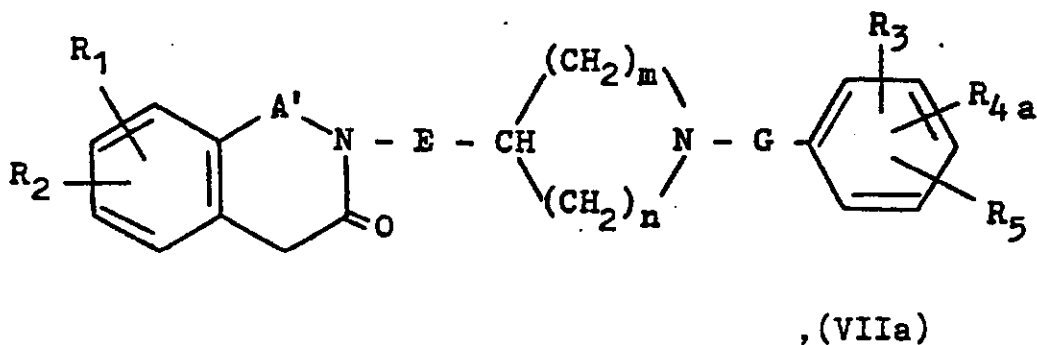
in der R₁', R₂', A und B, wie im Anspruch 1 definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₃', R₅', E, G, V, m und n wie im Anspruch 1 definiert sind und

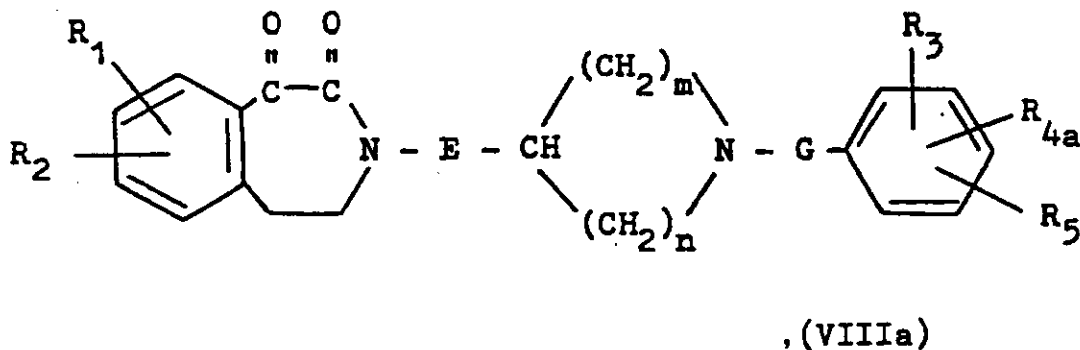
R_4 die für R_4 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, wobei jedoch die in den Resten R_3 , R_{4a} und R_5 enthaltenen Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen durch einen Schutzrest geschützt sein können, umgesetzt und gegebenenfalls anschließend ein verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder
 d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia,
 in der A eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ Gruppe und B eine Thiocarbonylgruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



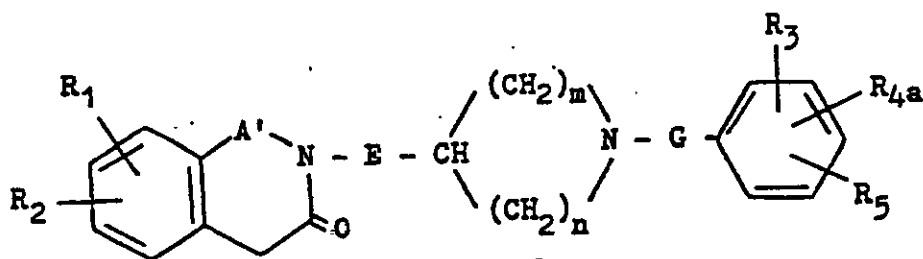
in der
 R_1 bis R_5 , A' , E , G , m und n wie im Anspruch 1 definiert sind und
 R_{4a} wie eingangs definiert ist, mit einem schwefeleinführenden Mittel umgesetzt wird oder
 e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia,

OH

in der A eine $-\text{CH}-\text{CO}-$ Gruppe und B eine Methylengruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

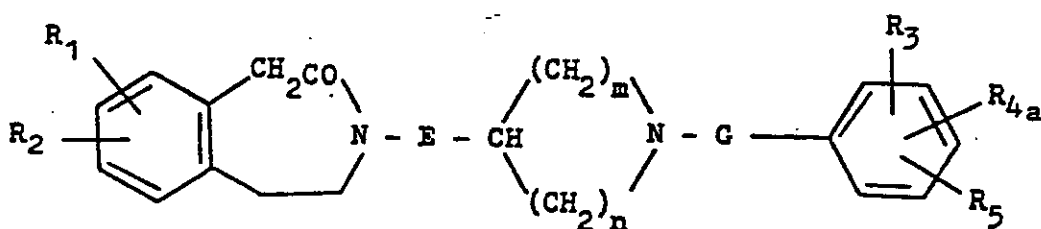


in der
 R_1 bis R_5 , E , G , m und n wie im Anspruch 1 definiert sind und
 R_{4a} wie eingangs definiert ist, in einem geeigneten Lösungsmittel reduziert wird oder
 f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der A eine $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ und B eine Methylengruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



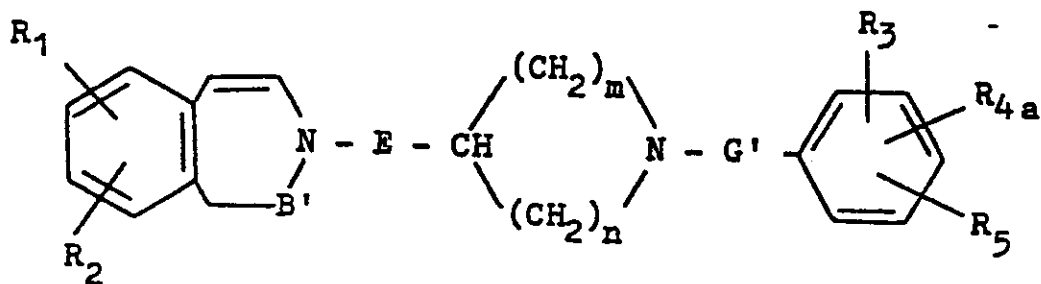
, (IXa)

in der R_1 bis R_3 , R_5 , A' , E , G , m und n wie im Anspruch 1 definiert sind und R_{4a} wie eingangs definiert ist, in einem geeigneten Lösungsmittel reduziert wird oder g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der A die $-\text{COCO}-$ Gruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (Xa)

in der R_1 bis R_3 , R_5 , E , G , m und n wie im Anspruch 1 definiert sind und R_{4a} wie eingangs definiert ist, in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch oxidiert wird oder h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, in der G mit Ausnahme der ein Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe enthaltenden Reste die für G eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, A die $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ Gruppe und B die Methylene- oder Carbonylgruppe darstellen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



, (XIa)

in der R_1 bis R_3 , R_5 , B' , E , G' , m und n wie im Anspruch 1 definiert sind und R_{4a} wie eingangs definiert ist, in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch hydriert wird und anschließend gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ia, in der R_1 und/oder R_3 eine Nitrogruppe darstellt, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung der allgemeinen Formel Ia übergeführt wird oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ia, in der R_{4a} eine Aminogruppe darstellt, mittels Alkanoylierung in eine entsprechende Alkanoylaminoverbindung der allgemeinen Formel Ia übergeführt wird oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ia, welche mindestens ein chirales Zentrum enthält, in ihre Diastereomeren oder in ihre Enantiomeren wird und/oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ia in ihre Säureadditionssalze, insbesondere in

ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt wird.

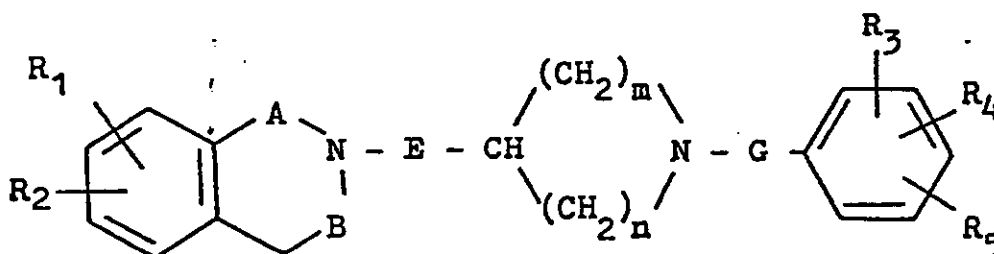
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1e, 2e und 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit einem Metallhydrid wie Natriumborhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 15 und 40°C, durchgeführt wird.

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1f, 2f und 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit einem Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid oder Diboran oder mit einem Komplex aus Boran und einem Thioäther, z.B. mit dem Komplex aus Diboran und Dimethylsulfid, bei Temperaturen zwischen 0 und 25°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 10 und 25°C, durchgeführt wird.

6. Verfahren nach den Ansprüchen 1g, 2g und 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Oxidation mit Kaliumpermanganat, Selendioxid oder Natriumdichromat bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C durchgeführt wird.

7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß auf nicht-chemischem Wege eine Verbindung der allgemeinen Formel

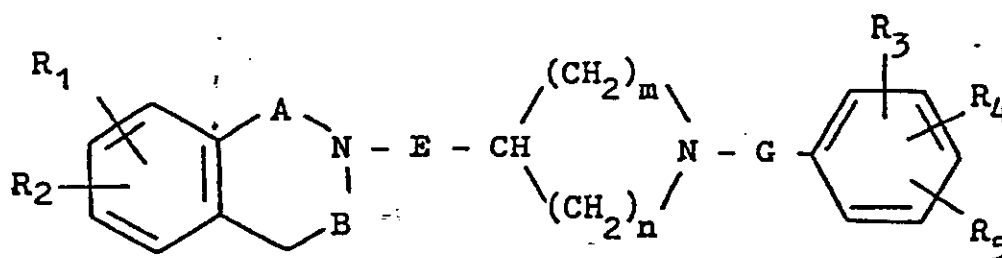


wherein

in der
R₁ bis R₅, A, B, E, G, m und n wie im Anspruch 1 definiert sind, oder dessen physiologisch verträgliches Säureadditionssalz in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

Claims for the contracting states: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. New cyclic amine derivatives of general formula



wherein

A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ or $-\text{NH}-\text{CO}-$ group and x

B represents a methylene, carbonyl or thiocarbonyl group or

A represents a $-\text{CO}-\text{CO}-$ or $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}-$ group and B represents a methylene group, whilst the atom marked x is linked to the phenyl nucleus,

E represents a straight-chained alkylene group with 1 to 3 carbon atoms optionally substituted by an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms,

G represents a straight-chained alkylene group with 1 to 5 carbon atoms optionally substituted by an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms, whilst a methylene group, adjacent to a phenyl nucleus, of a straight-chained alkylene group with 3 to 5 carbon atoms optionally substituted by an alkyl group may be replaced by an oxygen or sulphur atom or by an imino, methylimino, sulphinyl or sulphonyl group,

R_1 represents a hydrogen or halogen atom, a trifluoromethyl, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, hydroxy, alkoxy or phenylalkoxy group, whilst each alkyl moiety may contain from 1 to 3 carbon atoms,

R_2 represents a hydrogen or halogen atom, a hydroxy, alkoxy, phenylalkoxy or alkyl group, whilst each alkyl moiety may contain from 1 to 3 carbon atoms, or

R_1 and R_2 together represent an alkylenedioxy group with 1 or 2 carbon atoms,

R_3 represents a hydrogen or halogen atom, an alkyl or alkoxy group with 1 to 3 carbon atoms in the alkyl moiety, or a hydroxy, nitro, cyano or trifluoromethyl group,

R_4 represents a hydrogen atom, an alkoxy, alkanesulphonyloxy, amino, alkylamino or dialkylamino group with 1 to 3 carbon atoms in each alkyl moiety or an alkanoylamino group with 2 or 3 carbon atoms in the alkanoyl moiety or

R_3 and R_4 together represent an alkylenedioxy group with 1 or 2 carbon atoms,

R_5 represents a hydrogen or halogen atom, a hydroxy, alkyl or alkoxy group with 1 to 3 carbon atoms in the alkyl moiety,

m represents the number 1, 2, 3, 4 or 5 and

n represents the number 0, 1 or 2, but $n + m$ must represent the number 3, 4 or 5, the enantiomers, diastereomers and acid addition salts thereof.

2. New cyclic amine derivatives of general formula I as claimed in claim 1, wherein

A, B, m and n are defined as hereinbefore but $m + n$ must represent the number 3, 4 or 5,

E represents a methylene or ethylene group,

G represents an n -alkylene group with 1 to 4 carbon atoms, whilst a methylene group of an n -propylene or n -butylene group adjacent to a phenyl nucleus may be replaced by an oxygen or sulphur atom or an imino, methylimino, sulphinyl or sulphonyl group,

R_1 represents a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom, or a hydroxy, methoxy, trifluoromethyl, methylamino or dimethylamino group,

R_2 represents a hydrogen, chlorine or bromine atom or a methoxy group or

R₁ and R₂ together represent a methylenedioxy group,

R₃ represents a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom or a methyl, hydroxy, methoxy or nitro group,

R₄ represents a hydrogen atom or a methoxy, methanesulphonyloxy, amino or acetylamino group or

R₃ and R₄ together represent a methylenedioxy group and

R₅ represents a hydrogen, chlorine or bromine atom or a methoxy group, and the enantiomers, diastereomers and acid addition salts thereof.

3. New cyclic amine derivatives of general formula I as claimed in claim 1, wherein m and n are defined as in claim 1 but m + n must represent the number 3, 4 or 5,

A represents a -CH₂CH₂- or -CH=CH- group and B represents a methylene or carbonyl group or

A represents a -CO-CO- group and B represents a methylene group,

E represents a methylene or ethylene group,

G represents an n-alkylene group with 2 to 4 carbon atoms, whilst a methylene group of an n-propylene or n-butylene group adjacent to a phenyl nucleus may be replaced by an oxygen atom,

R₁ represents a hydrogen atom or a methoxy group,

R₂ represents a hydrogen atom or a methoxy group or

R₁ and R₂ together represent a methylenedioxy group,

R₃ represents a hydrogen atom or a methyl, hydroxy or methoxy group,

R₄ represents a hydrogen atom or a methoxy group or

R₃ and R₄ together represent a methylenedioxy group and

R₅ represents a hydrogen atom,

and the enantiomers, diastereomers and acid addition salts thereof.

4. 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one, the enantiomers and the acid addition salts thereof.

5. 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one, the enantiomers and the acid addition salts thereof.

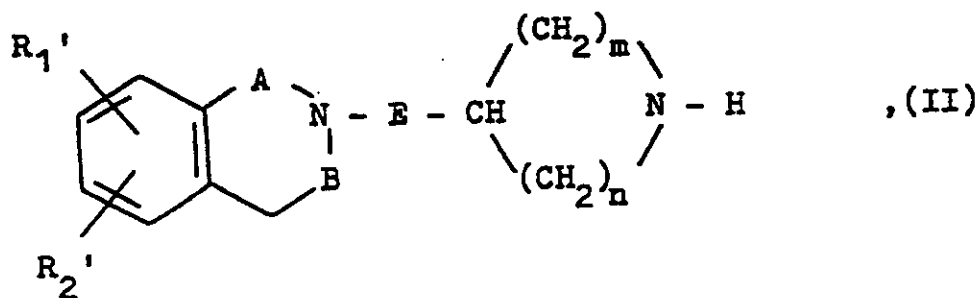
6. Physiologically acceptable acid addition salts of the compounds as claimed in claims 1 to 5 with inorganic or organic acids.

7. Pharmaceutical compositions containing a compound of general formula I as claimed in claims 1 to 5 or a physiologically acceptable acid addition salt thereof as claimed in claim 6 together with one or more inert carriers and/or diluents.

8. Pharmaceutical compositions as claimed in claim 7 suitable for the treatment of sinus tachycardia and ischaemic heart disease.

9. Process for preparing a pharmaceutical composition as claimed in claims 7 and 8, characterised in that a compound as claimed in claims 1 to 5 or a physiologically acceptable acid addition salt thereof as claimed in claim 6 is incorporated in one or more inert carriers and/or diluents by a non-chemical method.

10. Process for preparing new cyclic amine derivatives as claimed in claims 1 to 6, characterised in that a) a compound of general formula

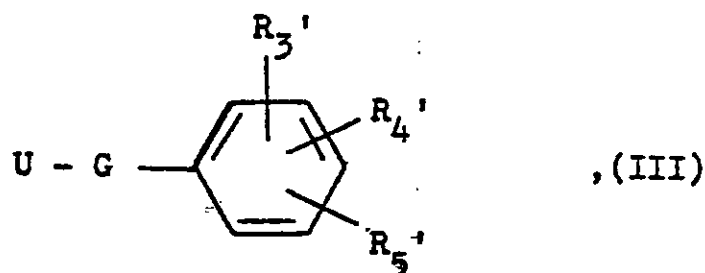


wherein

A, B, E, m and n are defined as in claims 1 to 5,

R₁' represents a hydroxy, amino or alkylamino group protected by a protecting group or has the meanings given for R₁ in claims 1 to 5 and

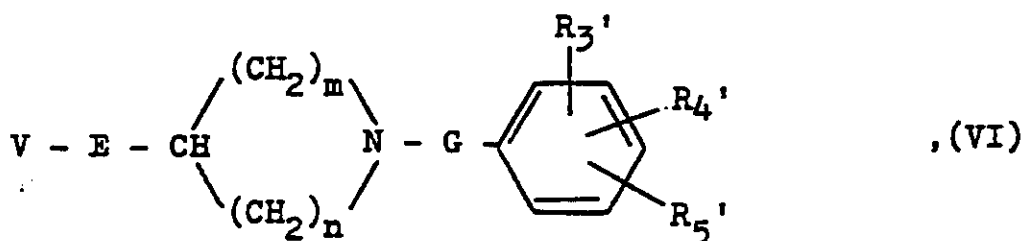
R₂' represents a hydroxy group protected by a protecting group or has the meanings given for R₂ in claims 1 to 5, is reacted with a compound of general formula



wherein

15 R_3' , R_4' and R_5' have the meanings given for R_3 , R_4 and R_5 in claims 1 to 5 but the hydroxy, amino or alkylamino groups contained in the groups R_3 to R_5 may be protected by a protecting group, and U represents a nucleophilic leaving group such as a halogen atom or a sulphonyloxy group, and optionally any protecting group used is subsequently split off, or

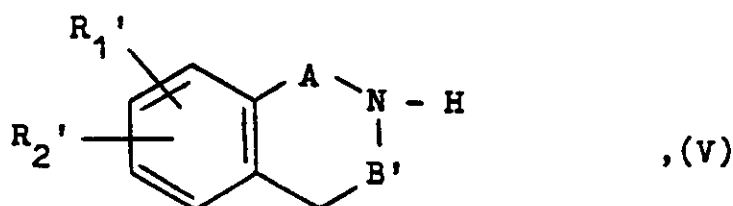
20 b) in order to prepare compounds of general formula I wherein G has the meanings given for G in claims 1 to 5, with the exception of the groups containing a sulphenyl, sulphinyl or sulphonyl group, A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ group, B represents a methylene or carbonyl group and $m + n$ represent the number 4, a compound of general formula



wherein

35 R_1 to R_5 and E are defined as in claims 1 to 5, G' has the meanings given for G in claims 1 to 5 with the exception of the radicals containing a sulphur atom or a sulphinyl or sulphonyl group, A' represents a $-\text{CH}=\text{CH}-$ or $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ group and B' represents a methylene or carbonyl group, is hydrogenated in a solvent or mixture of solvents, or

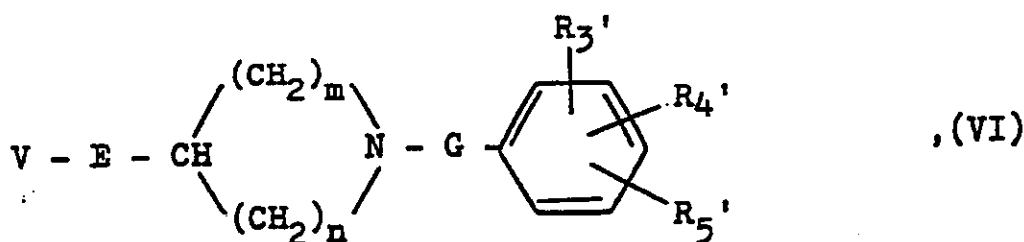
40 c) in order to prepare compounds of general formula I wherein B represents a carbonyl or methylene group, a compound of general formula



wherein

50 A is defined as in claims 1 to 5, R_1' represents a hydroxy, amino or alkylamino group protected by a protecting group or has the meanings given for R_1 in claims 1 to 5, R_2' represents a hydroxy group protected by a protecting group or has the meanings given for R_2 in claims 1 to 5, and

55 B' represents a carbonyl or methylene group, is reacted with a compound of general formula

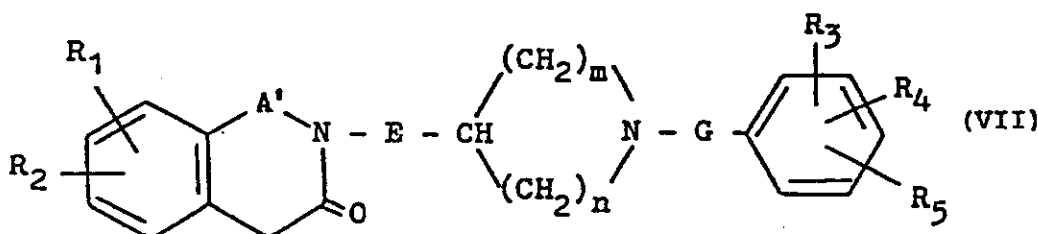


wherein

E, G, m and n are defined as in claims 1 to 5,

R_3' , R_4' and R_5' have the meanings given for R_3 , R_4 and R_5 in claims 1 to 5, but the hydroxy, amino or alkylamino groups contained in the groups R_3 to R_5 may be protected by a protecting group, and V represents a nucleophilically exchangeable group such as a halogen atom or a sulphonyloxy group, and optionally any protecting group used is subsequently split off, or

d) in order to prepare compounds of general formula I wherein A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group and B represents a thiocarbonyl group, a compound of general formula



wherein

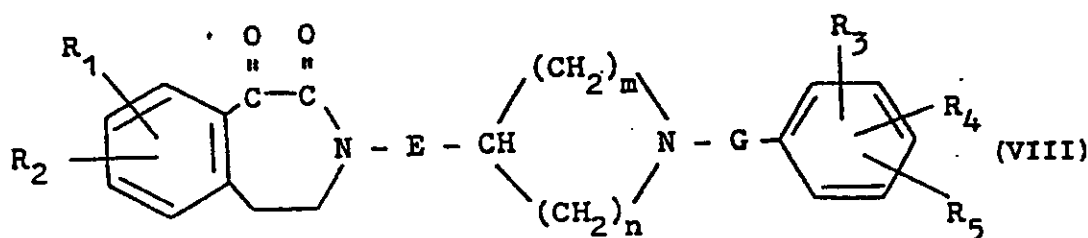
R_1 to R_5 , E, G, m and n are defined as in claims

1 to 5 and A' represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group, is reacted with a sulphurising agent, or

e) in order to prepare compounds of general formula

I wherein A represents a $-\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CO}-$ group and B represents a methylene group,

a compound of general formula

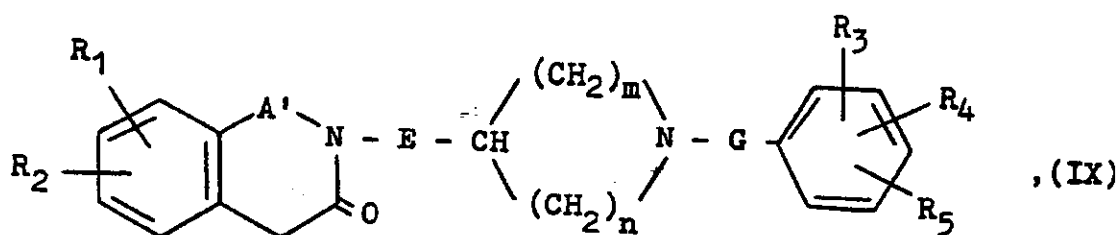


wherein

R_1 to R_5 , E, G, m and n are defined as in claims 1 to 5, is reduced in a suitable solvent, or

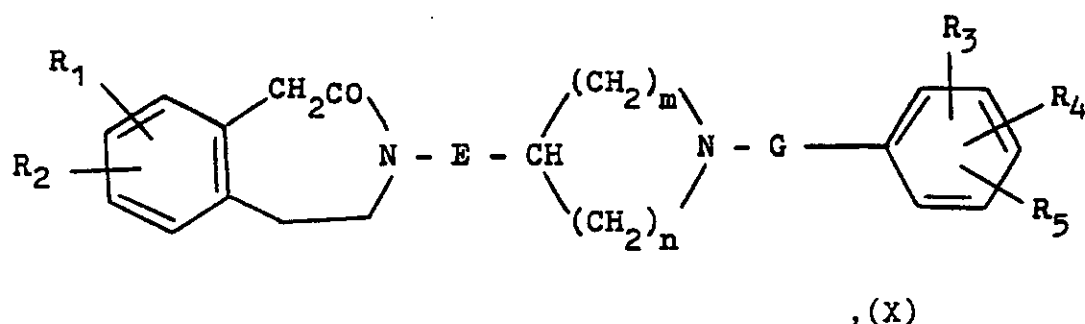
f) in order to prepare compounds of general formula I wherein A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group and B represents a methylene group,

a compound of general formula



wherein

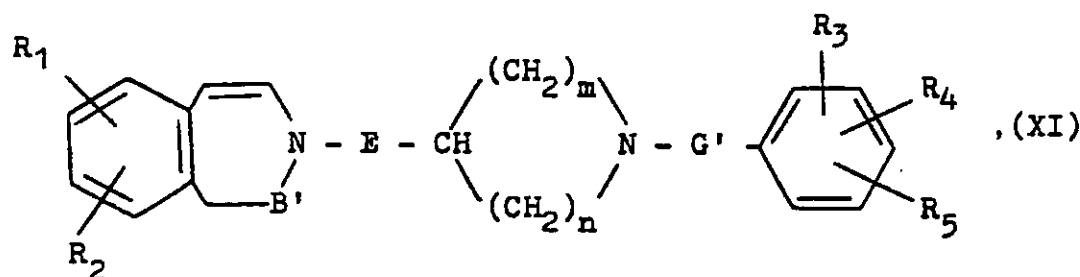
15 R_1 to R_5 , E, G, m and n are defined as in claims 1 to 5 and A' represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group, is reduced in a suitable solvent, or
g) in order to prepare compounds of general formula I wherein A represents a $-\text{COCO}-$ group, a compound of general formula



wherein

35 R_1 to R_5 , E, G, m and n are defined as in claims 1 to 5, is oxidised in a suitable solvent or mixture of solvents, or

h) in order to prepare compounds of general formula I wherein G has the meanings given for G in claims 1 to 5 with the exception of the radicals containing a sulphur atom or a sulphinyl or sulphonyl group, A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ group and B represents a methylene or carbonyl group, a compound of general formula



wherein

55 R_1 to R_5 , E, m and n are defined as in claims 1 to 5,

G' has the meanings given for G in claims 1 to 5, with the exception of the radicals containing a sulphur atom or a sulphinyl or sulphonyl group and

B' represents a methylene or carbonyl group, is hydrogenated in a solvent or mixture of solvents and subsequently, if desired, a compound of general formula I thus obtained wherein R_1 and/or R_3 represents a nitro group is converted by reduction into a corresponding amino compound of general formula I, or

a compound of general formula I thus obtained wherein R_4 represents a hydroxy or amino group is converted by acylation into a corresponding alkanesulphonyloxy or alkanoylamino compound of general formula I, or

a compound of general formula I thus obtained which contains at least one chiral centre is resolved into its diastereomers or into its enantiomers and/or

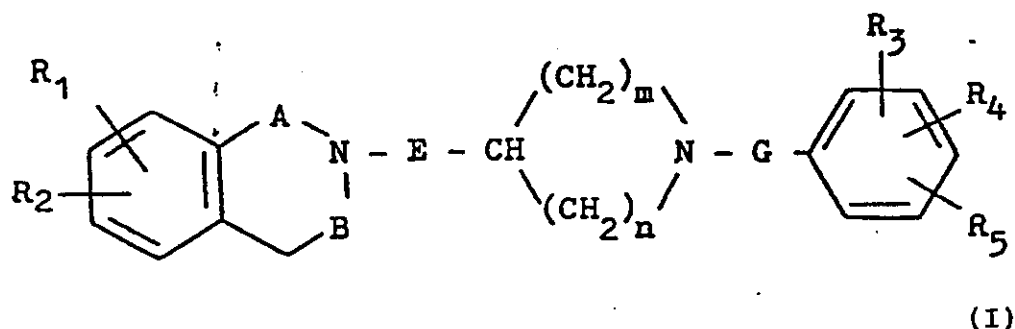
a compound of general formula I thus obtained is converted into the acid addition salts thereof, particularly its physiologically acceptable acid addition salt with inorganic or organic acids.

11. Process as claimed in claim 10, characterised in that the reaction is carried out in a solvent.

12. Process as claimed in claims 10a or 10c, characterised in that the reaction is carried out in a solvent and in the presence of an acid-binding agent.

Claims for the contracting states: AT, ES, GR

1. Process for preparing new cyclic amine derivatives of general formula



wherein

A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ or $-\text{NH}-\text{CO}-$ group and
 x

B represents a methylene, carbonyl or thiocarbonyl group or

A represents a $-\text{CO}-\text{CO}-$ or $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}-$ group and B represents a methylene group, whilst the atom marked x is linked to the phenyl nucleus,

a methylene group, whilst the atom marked x is linked to the phenyl nucleus,

E represents a straight-chained alkylene group with 1 to 3 carbon atoms optionally substituted by an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms,

G represents a straight-chained alkylene group with 1 to 5 carbon atoms optionally substituted by an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms, whilst a methylene group, adjacent to a phenyl nucleus, of a straight-chained alkylene group with 3 to 5 carbon atoms optionally substituted by an alkyl group may be replaced by an oxygen or sulphur atom or by an imino, methylimino, sulphinyl or sulphonyl group,

R₁ represents a hydrogen or halogen atom, a trifluoromethyl, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, hydroxy, alkoxy or phenylalkoxy group, whilst each alkyl moiety may contain from 1 to 3 carbon atoms,

R₂ represents a hydrogen or halogen atom, a hydroxy, alkoxy, phenylalkoxy or alkyl group, whilst each alkyl moiety may contain from 1 to 3 carbon atoms, or

R₁ and R₂ together represent an alkylenedioxy group with 1 or 2 carbon atoms,

R₃ represents a hydrogen or halogen atom, an alkyl or alkoxy group with 1 to 3 carbon atoms in the alkyl moiety, or a hydroxy, nitro, cyano or trifluoromethyl group,

R₄ represents a hydrogen or halogen atom, an alkoxy, alkanesulphonyloxy, amino, alkylamino or dialkylamino group with 1 to 3 carbon atoms in each alkyl moiety or an alkanoylamino group with 2 or 3 carbon atoms in the alkanoyl moiety or

R₃ and R₄ together represent an alkylenedioxy group with 1 or 2 carbon atoms,

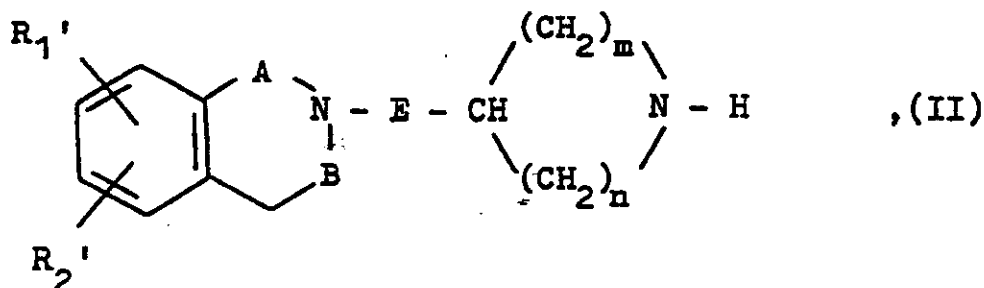
R₅ represents a hydrogen or halogen atom, a hydroxy, alkyl or alkoxy group with 1 to 3 carbon atoms in the alkyl moiety,

m represents the number 1, 2, 3, 4 or 5 and

n represents the number 0, 1 or 2, but n + m must represent the number 3, 4 or 5,

the enantiomers, diastereomers and acid addition salts thereof, characterised in that

a) a compound of general formula

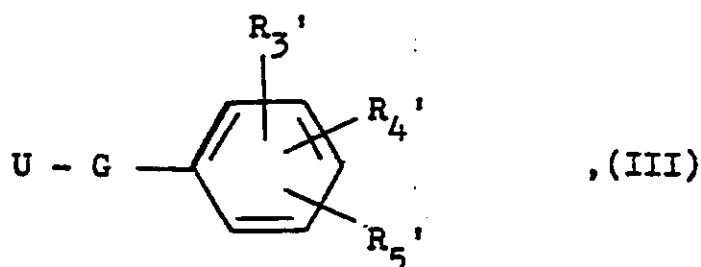


wherein

A, B, E, m and n are defined as hereinbefore,

R₁' represents a hydroxy, amino or alkylamino group protected by a protecting group or has the meanings given for R₁ hereinbefore and

R₂' represents a hydroxy group protected by a protecting group or has the meanings given for R₂ hereinbefore, is reacted with a compound of general formula

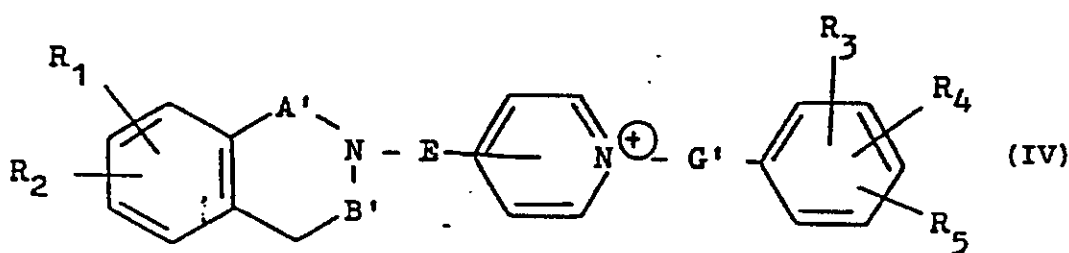


wherein

R₃', R₄' and R₅' have the meanings given for R₃, R₄ and R₅ hereinbefore but the hydroxy, amino or alkylamino groups contained in the groups R₃ to R₅ may be protected by a protecting group, and

U represents a nucleophilic leaving group such as a halogen atom or a sulphonyloxy group, and optionally any protecting group used is subsequently split off, or

b) in order to prepare compounds of general formula I wherein G has the meanings given for G in claims 1 to 5, with the exception of the groups containing a sulphenyl, sulphinyl or sulphonyl group, A represents a -CH₂-CH₂- group, B represents a methylene or carbonyl group and m + n represent the number 4, a compound of general formula



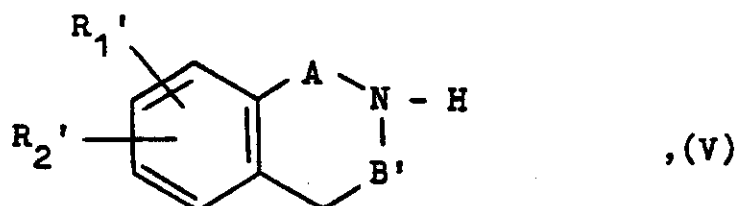
wherein

R₁ to R₅ and E are defined as hereinbefore,

G' has the meanings given for G hereinbefore with the exception of the radicals containing a sulphur atom or a sulphinyl or sulphonyl group,

A' represents a -CH=CH- or -CH₂CH₂- group and

B' represents a methylene or carbonyl group, is hydrogenated in a solvent or mixture of solvents, or c) in order to prepare compounds of general formula I wherein B represents a carbonyl or methylene group, a compound of general formula



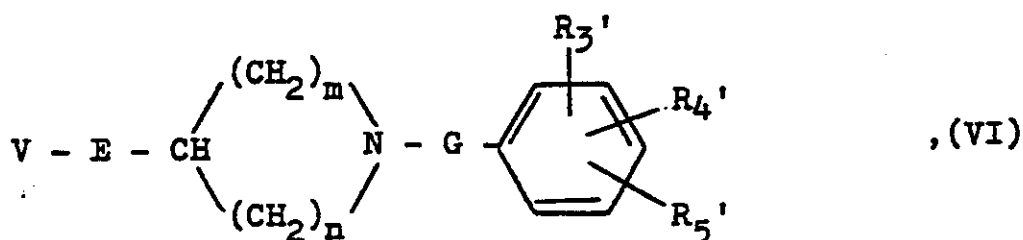
10 wherein

A is defined as hereinbefore,

R₁' represents a hydroxy, amino or alkylamino group protected by a protecting group or has the meanings given for R₁ hereinbefore,

R₂' represents a hydroxy group protected by a protecting group or has the meanings given for R₂ hereinbefore, and

B' represents a carbonyl or methylene group, is reacted with a compound of general formula

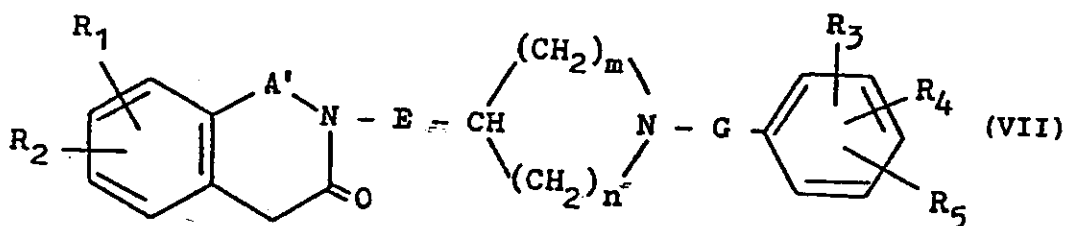


30 wherein

E, G, m and n are defined as hereinbefore,

R₃', R₄' and R₅' have the meanings given for R₃, R₄ and R₅ hereinbefore, but the hydroxy, amino or alkylamino groups contained in the groups R₃ to R₅ may be protected by a protecting group, and V represents a nucleophilically exchangeable group such as a halogen atom or a sulphonyloxy group, and optionally any protecting group used is subsequently split off, or

d) in order to prepare compounds of general formula I wherein A represents a -CH₂-CH₂- or -CH=CH- group and B represents a thiocarbonyl group, a compound of general formula



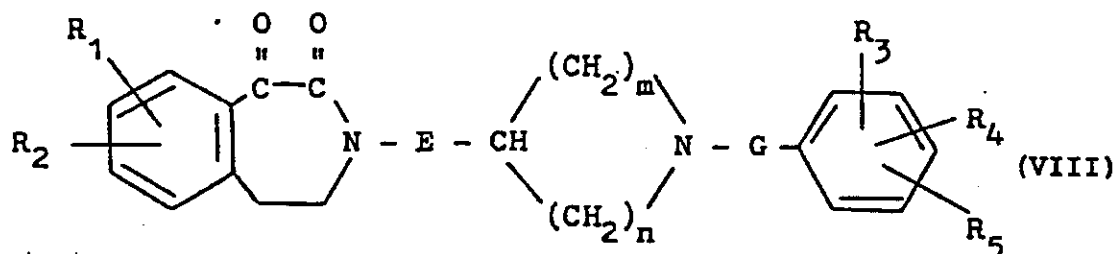
wherein

15 R_1 to R_5 , E, G, m and n are defined as hereinbefore and A' represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group, is reacted with a sulphurising agent, or

20 e) in order to prepare compounds of general formula

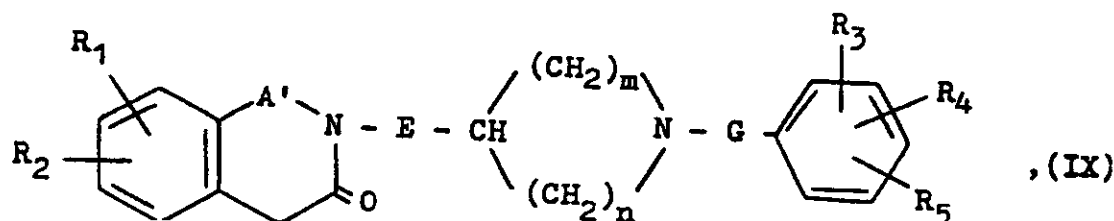
25 I wherein A represents a $-\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CO}-$ group and B represents a methylene group,

30 a compound of general formula



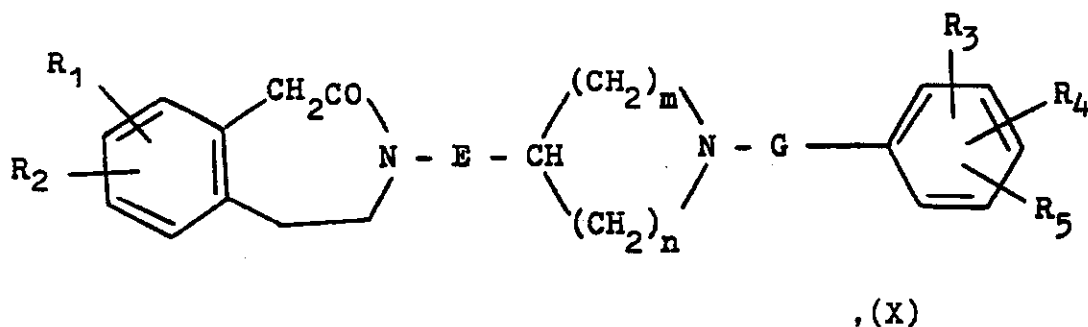
wherein

45 R_1 to R_5 , E, G, m and n are defined as hereinbefore is reduced in a suitable solvent, or
f) in order to prepare compounds of general formula I wherein A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group and B represents a methylene group, a compound of general formula



wherein

60 R_1 to R_5 , E, G, m and n are defined as hereinbefore and A, represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group, is reduced in a suitable solvent, or
g) in order to prepare compounds of general formula I wherein A represents a $-\text{COCO}-$ group, a compound of general formula

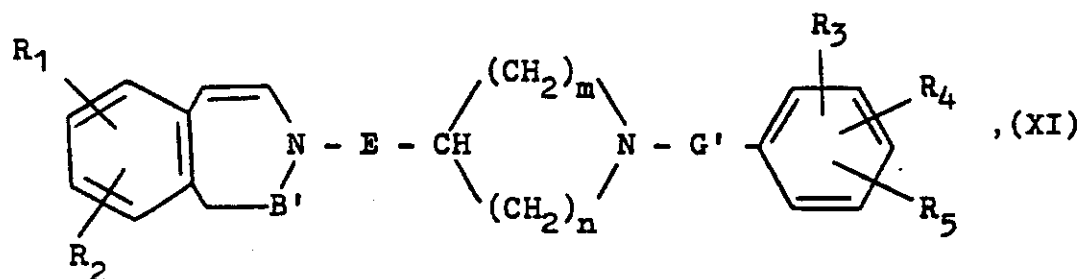


wherein

R₁ to R₅, E, G, m and n are defined as hereinbefore is oxidised in a suitable solvent or mixture of solvents, or

h) in order to prepare compounds of general formula I wherein G has the meanings given for G hereinbefore with the exception of the radicals containing a sulphur atom or a sulphonyl or sulfonyl group, A represents a -CH₂-CH₂- group and B represents a methylene or carbonyl group,

a compound of general formula



wherein

R₁ to R₅, E, m and n are defined as hereinbefore,

G' has the meanings given for G hereinbefore, with the exception of the radicals containing a sulphur atom or a sulphonyl or sulfonyl group and

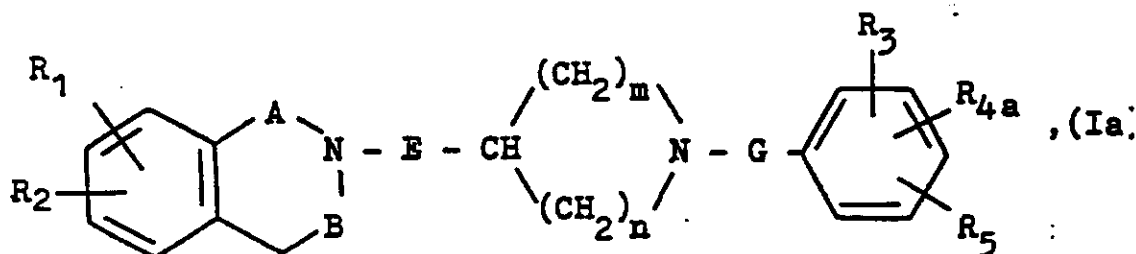
B' represents a methylene or carbonyl group, is hydrogenated in a solvent or mixture of solvents and subsequently, if desired, a compound of general formula I thus obtained wherein R₁ and/or R₃ represents a nitro group is converted by reduction into a corresponding amino compound of general formula I, or

a compound of general formula I thus obtained wherein R₄ represents a hydroxy or amino group is converted by acylation into a corresponding alkanesulphonyloxy or alkanoylamino compound of general formula I, or

a compound of general formula I thus obtained which contains at least one chiral centre is resolved into its diastereomers or into its enantiomers and/or

a compound of general formula I thus obtained is converted into the acid addition salts thereof, particularly its physiologically acceptable acid addition salts with inorganic or organic acids.

2. Process according to claim 1 for preparing new cyclic amine derivative of general formula



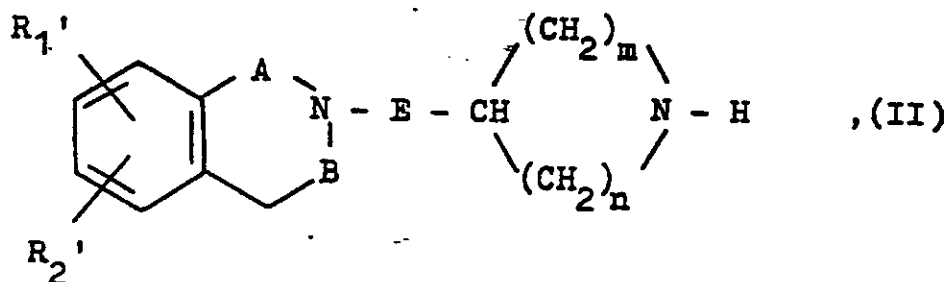
wherein

R₁ to R₅, R₅, A, B, E, G, m and n are defined as in claim 1 and

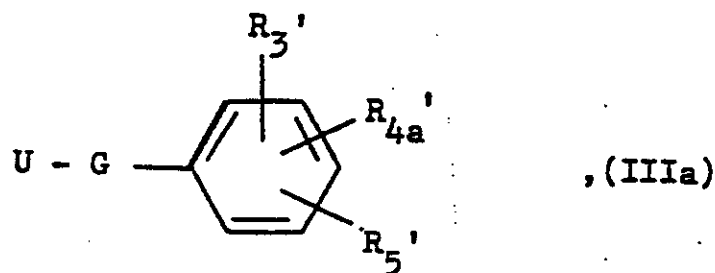
R_{4a} represents a hydrogen atom, an alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino group each having 1 to 3 carbon atoms in each alkyl moiety, or an alkanoylamino group having 2 or 3 carbon atoms in the alkanoyl moiety or

R_3 and R_{4a} together represent an alkylendioxy group having 1 or 2 carbon atoms, the enantiomers, diastereomers and acid addition salts thereof, characterised in that

a) a compound of general formula



wherein R_1' , R_2' , A, B, E, m and n are defined as in claim 1, is reacted with a compound of general formula

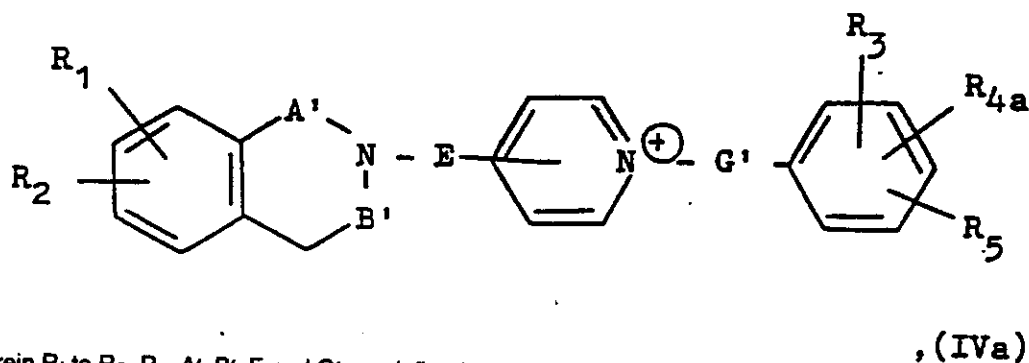


wherein

R_3' , R_5' , G and U are defined as in claim 1 and

R_{4a}' has the meanings given for R_{4a} hereinbefore, except that the hydroxy, amino or alkylamino groups contained in the groups R_3 , R_{4a} and R_5 may be protected by a protecting group, and subsequently, if desired, a protecting group used is split off or

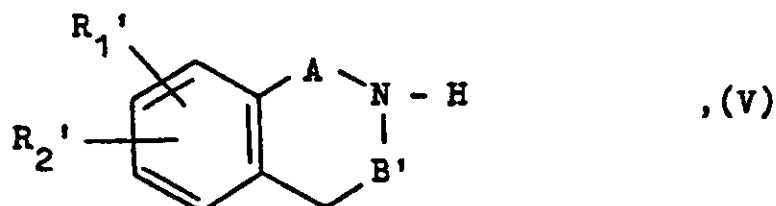
b) in order to prepare compounds of general formula Ia wherein G has the meanings given for G hereinbefore, with the exception of the radicals containing a sulphenyl, sulphonyl or sulfonyl group, A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ group, B represents a methylene or carbonyl group and m + n represent the number 4, d compound of general formula



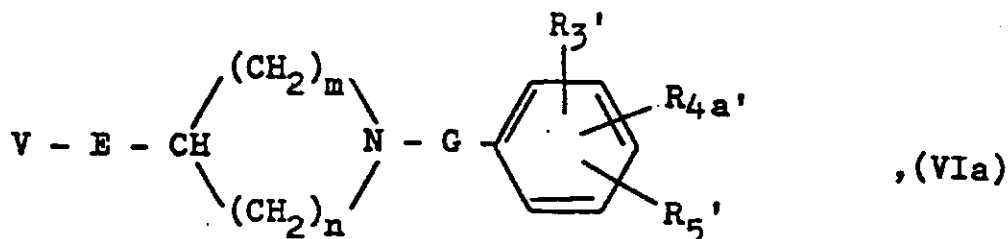
wherein R_1 to R_5 , A' , B' , E and G' are defined as in claim 1 and

R_{4a} is defined as hereinbefore, is hydrogenated in a solvent or mixture of solvents or

c) in order to prepare compounds of general formula Ia wherein B represents a carbonyl or methylene group, a compound of general formula



wherein R_1' , R_2' , A and B, are defined as in claim 1, is reacted with a compound of general formula

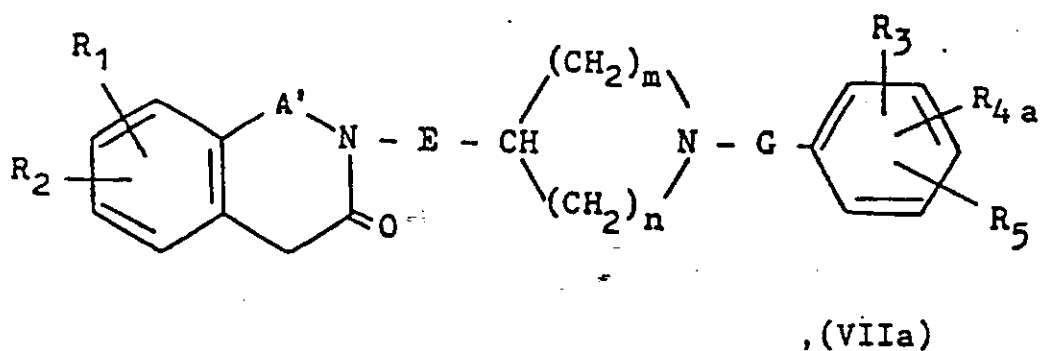


wherein R_3' , R_5' , E, G, V, m and n are defined as in claim 1 and R_4' has the meanings given for R_4 hereinbefore, except that the hydroxy, amino or alkylamino groups contained in the radicals R_3 , R_{4a} and R_5 may be protected by a protecting group and any protecting group used is subsequently split off or

25

d) in order to prepare compounds of general formula Ia wherein A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group and B represents a thiocarbonyl group, a compound of general formula

30



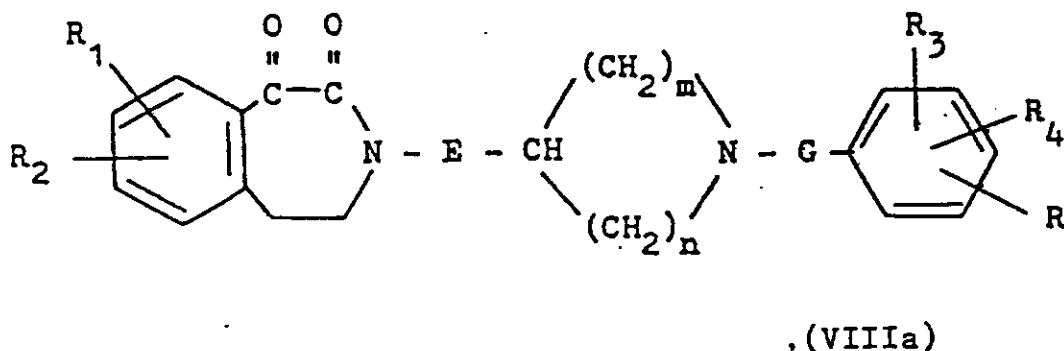
15 wherein

20 R_1 to R_3 , R_5 , A' , E , G , m and n are defined as in claim 1 and

25 R_{4a} is defined as hereinbefore, is reacted with a sulphurising agent or

30 e) in order to prepare compounds of general formula Ia wherein

35 A represents a $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}-\text{CO}- \end{array}$ group and B represents a methylene group, a compound of general formula

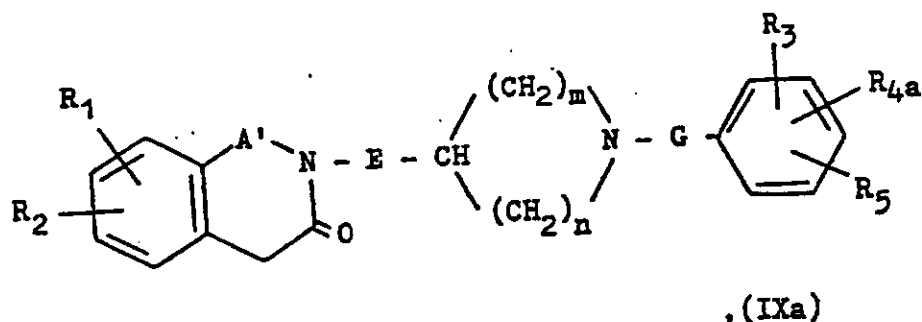


55 wherein

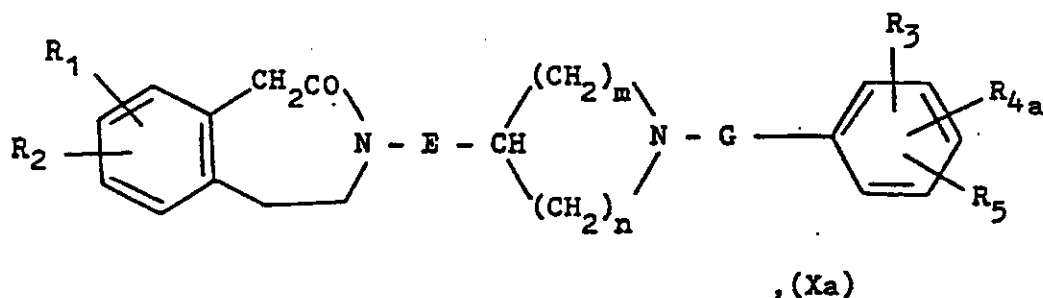
R_1 to R_3 , R_5 , E , G , m and n are defined as in claim 1 and R_{4a} is defined as hereinbefore, is reduced in a suitable solvent or

60 f) in order to prepare compounds of general formula Ia wherein A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group and B represents a methylene group, a compound of general formula

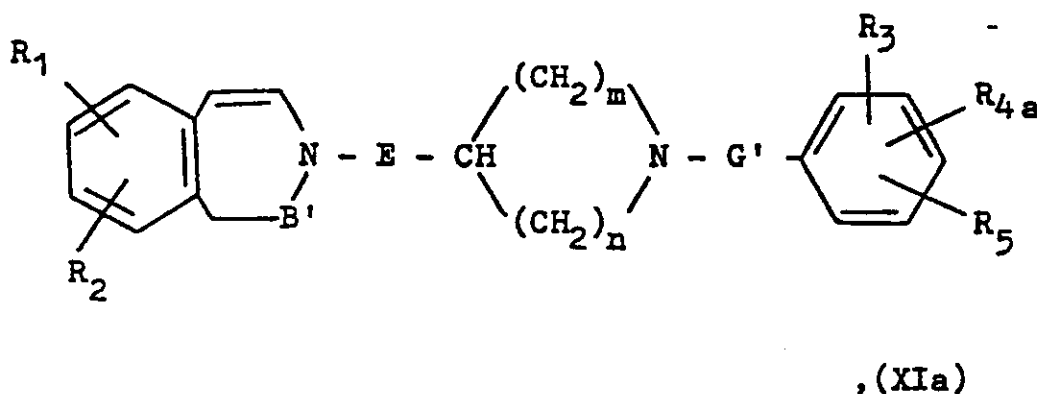
65



wherein R_1 to R_3 , R_5 , A' , E , G , m and n are defined as in claim 1 and R_{4a} is defined as hereinbefore, is reduced in a suitable solvent or g) in order to prepare compounds of general formula Ia wherein A represents a $-\text{COCO}$ group, a compound of general formula



wherein R_1 to R_3 , R_5 , E , G , m and n are defined as in claim 1 and R_{4a} is defined as hereinbefore, is oxidised in a suitable solvent or mixture of solvents or h) in order to prepare compounds of general formula Ia wherein G has the meanings given for G hereinbefore, with the exception of the radicals containing a sulphur atom or a sulphonyl or sulphonyl group, A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ group and B represents a methylene or carbonyl group, a compound of general formula



wherein R_1 to R_3 , R_5 , B' , E , G' , m and n are defined as in claim 1 and R_{4a} is defined as hereinbefore, is hydrogenated in a solvent or mixture of solvents and subsequently, if desired, a compound of general formula Ia thus obtained wherein R_1 and/or R_3 represents a nitro group, is converted by reduction into a corresponding amino compound of general formula Ia or a compound of general formula Ia thus obtained wherein R_{4a} represents an amino group, is converted by alkanoylation into a corresponding alkanoylamino compound of general formula Ia or a compound of general formula Ia thus obtained which contains at least one chiral centre, is resolved into the diastereomers or enantiomers thereof and/or a compound of general formula Ia thus obtained is converted into the acid addition salts thereof, more

particularly the physiologically acceptable acid addition salts with organic or inorganic acids.

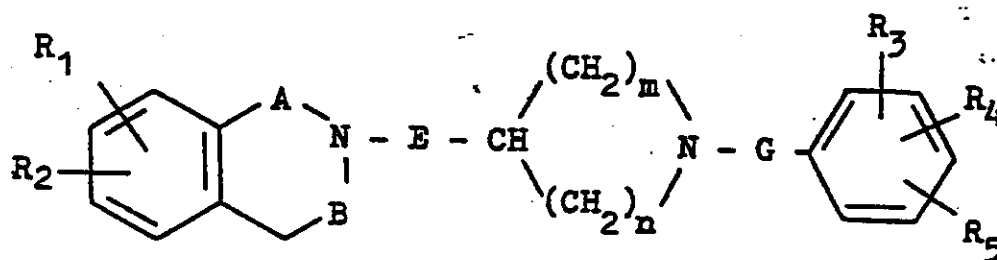
3. Process according to claims 1 and 2, characterised in that the reaction is carried out in a solvent.

4. Process according to claims 1e, 2e and 3, characterised in that the reaction is carried out with a metal hydride such as sodium borohydride at temperatures of between 0 and 80°C, preferably at temperatures of between 15 and 40°C.

5. Process according to claims 1f, 2f and 3, characterised in that the reaction is carried out with a metal hydride such as lithium aluminium hydride or diboran or with a complex of boran and a thioether, e.g. with a complex of diboran and dimethylsulphide, at temperatures of between 0 and 25°C, but preferably at temperatures of between 10 and 25°C.

6. Process according to claims 1g, 2g and 3, characterised in that the oxidation is carried out with potassium permanganate, selenium dioxide or sodium dichromate at temperatures of between 0 and 100°C.

7. Process for preparing a pharmaceutical composition, characterised in that, by a non-chemical method, a compound of general formula



, (I)

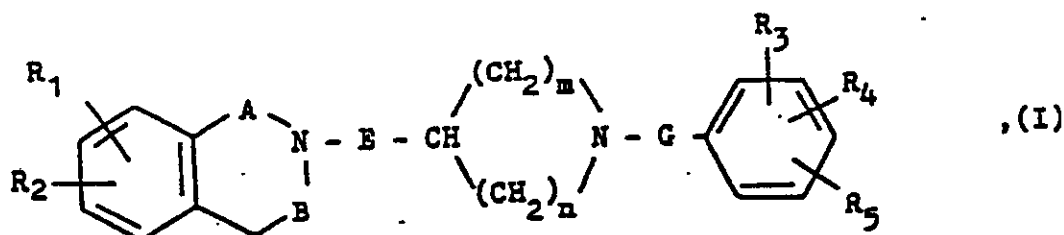
wherein, (I)

R₁ to R₅, A, B, E, G, m and n are defined as in claim 1, or a physiologically acceptable acid addition salt thereof is incorporated in one or more inert carriers and/or diluents.

Revendications pour les Etats contractants: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

pour les états contractants: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Nouveaux dérivés amines cycliques de formule générale



dans laquelle

A représente un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ou $-\text{NH}-\text{CO}-$ et

B représente un groupe méthylène, carbonyle ou thiocarbonyle ou

A représente un groupe $-\text{CO}-\text{CO}-$ ou $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}-$ et B un groupe

méthylène, l'atome marqué de x étant dans chaque cas relié au noyau phényle, E représente un groupe alcoylène avec 1 à 3 atomes de carbone, rectiligne, éventuellement substitué par un groupe alcoyl avec 1 à 3 atomes de carbone,

G représente un groupe alcoylène avec 1 à 5 atomes de carbone, rectiligne, éventuellement substitué par un groupe alcoyle avec 1 à 3 atomes de carbone, le groupe méthylène voisin du noyau phényle, d'un groupe alcoylène avec 3 à 5 atomes de carbone, éventuellement substitué par un groupe alcoyle pouvant être remplacé par un atome d'oxygène ou de soufre, un groupe imino, méthylimino, sulfinyloxy ou sulfonyloxy, R₁ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe trifluorométhyle, nitro, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoyle, hydroxy, alcoxy ou phénylcoxy, chaque partie alcoyle pouvant chacune contenir 1 à 3 atomes de carbone,

R₂ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe hydroxy, alcoxy, phénylcoxy ou alcoyle, chaque partie alcoyle pouvant contenir dans chaque cas 1 à 3 atomes de carbone, ou

R₁ et R₂ représentent ensemble un groupe alcoylènedioxy avec 1 ou 2 atomes de carbone,

R₃ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alcoyle ou alcoxy avec chacun 1 à 3 atomes de carbone dans la partie alcoyle, un groupe hydroxy, nitro, cyano ou trifluorométhyle,

R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy, alcanesulfonyloxy, amino, alcoylamino ou dialcoylamino avec chacun 1 à 3 atomes de carbone dans chaque partie alcoyle, ou un groupe alcanoylamino avec 2 ou 3 atomes de carbone dans la partie alcanoyloxy ou

R₃ et R₄ représentent ensemble un groupe alcoylènedioxy avec 1 ou 2 atomes de carbone,

R₅ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe hydroxy, alcoyle ou alcoxy avec chacun 1 à 3 atomes de carbone dans la partie alcoyle,

m représente le nombre 1, 2, 3, 4 ou 5 et

n représente le nombre 0, 1 ou 2, n + m devant toutefois représenter le nombre 3, 4 ou 5, leurs énantiomères, leurs diastéréoisomères et leurs sels d'addition d'acides.

2. Nouveaux dérivés amines cycliques de formule générale I selon la revendication 1, dans laquelle A, B, m et n sont définis comme dans la revendication 1, m + n devant toutefois représenter le nombre 3, 4 ou 5,

E représente un groupe méthylène ou éthylène,

G représente un groupe n-alcoylène avec 1 à 4 atomes de carbone, le groupe méthylène voisin du noyau phényle d'un groupe n-propylène ou n-butylène pouvant être remplacé par un atome d'oxygène ou de soufre, un groupe imino, méthylimino, sulfinyloxy ou sulfonyloxy,

R₁ représente un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou de brome, un groupe hydroxy, méthoxy, trifluorométhyle, méthylamino ou diméthylamino,

R₂ représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, ou un groupe méthoxy ou

R₁ et R₂ représentent ensemble un groupe méthylènedioxy,

R₃ représente un atome d'hydrogène, de fluor, de chlore ou de brome, un groupe méthyle, hydroxy, méthoxy ou nitro,

R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe méthoxy, méthanesulfonyloxy, amino ou acétylamino ou R₃ et R₄ représentent ensemble un groupe méthylènedioxy et

R₅ représente un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome ou un groupe méthoxy, leurs énantiomères, leurs diastéréoisomères et leurs sels d'addition d'acides.

3. Nouveaux dérivés amines cycliques de formule générale I selon la revendication 1, dans laquelle m et n sont définis comme dans la revendication 1, m + n devant toutefois représenter le nombre 3, 4 ou 5, A représente un groupe -CH₂-CH₂- ou -CH=CH- et B un groupe méthylène ou carbonyle, ou A représente un groupe -CO-CO- et B un groupe méthylène, E représente un groupe méthylène ou éthylène,

G représente un groupe n-alcoylène avec 2 à 4 atomes de carbone, le groupe méthylène voisin du noyau phényle d'un groupe n-propylène ou n-butylène pouvant être remplacé par un atome d'oxygène

R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy,

R₂ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy ou

R₁ et R₂ représentent ensemble un groupe méthylènedioxy,

R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupe méthyle, hydroxy ou méthoxy,

R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthoxy ou

R₃ et R₄ représentent ensemble un groupe méthylènedioxy et

R₅ représente un atome d'hydrogène, leurs énantiomères, leurs diastéréoisomères et leurs sels d'addition d'acides.

4. La 3-[(N-(2-(3,4-diméthoxy-phényl)-éthyl)-pipéridine-3-yl)-méthyl]-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépine-2-one, ses énantiomères et ses sels d'addition d'acides.

5. La 3-[(N-(2-(3,4-diméthoxy-phényl)-éthyl)-pipéridine-2-yl)-éthyl]-7,8-diméthoxy-1,3,4,5-tétrahydro-2H-3-benzazépine-2-one, ses énantiomères et ses sels d'addition d'acides.

6. Sels d'addition d'acides physiologiquement supportables des composés selon les revendications 1 à 5 avec des acides non organiques ou organiques.

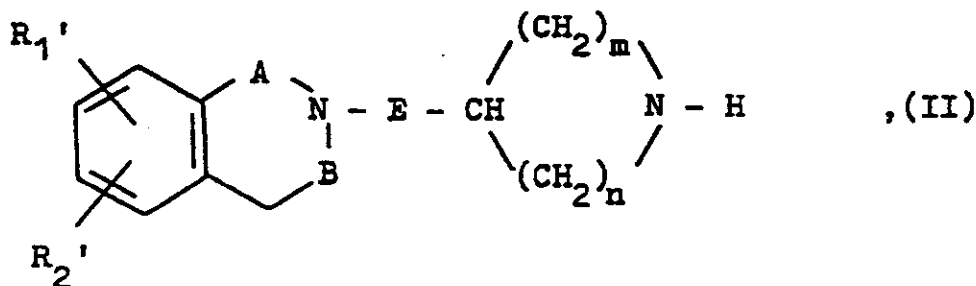
7. Médicament contenant un composé de formule générale I selon les revendications 1 à 5 ou son sel d'addition d'acide physiologiquement supportable selon la revendication 6, conjointement à un ou plusieurs excipients et/ou diluants inertes.

8. Médicament selon la revendication 7 convenant au traitement des tachycardies sinusales et des maladies cardiaques ischémiques.

9. Procédé pour la fabrication d'un médicament selon les revendications 7 et 8, caractérisé en ce que l'on introduit, par voie non chimique, un composé selon les revendications 1 à 5 ou son sel d'addition d'acide physiologiquement supportable selon la revendication 6 dans un ou plusieurs excipients et/ou diluants inertes.

10. Procédé pour la fabrication des nouveaux dérivés amines cycliques selon les revendications 1 à 6, caractérisé en ce que

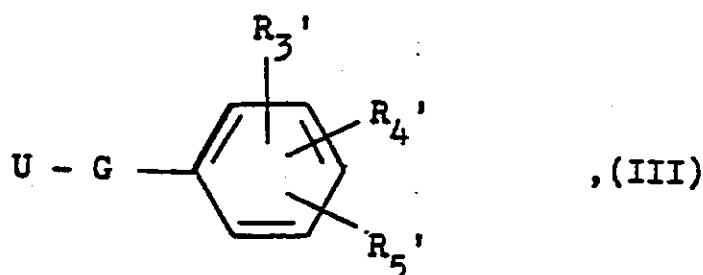
a) on fait réagir un composé de formule générale



dans laquelle A, B, E, m et n sont définis comme dans les revendications 1 à 5,

R₁' représente un groupe hydroxy, amino ou alcoylamino, protégé par un radical protecteur ou possède les significations mentionnées pour R₁ dans les revendications 1 à 5, et

R₂' représente un groupe hydroxy protégé par un groupe protecteur ou possède les significations mentionnées pour R₂ dans les revendications 1 à 5, avec un composé de formule générale

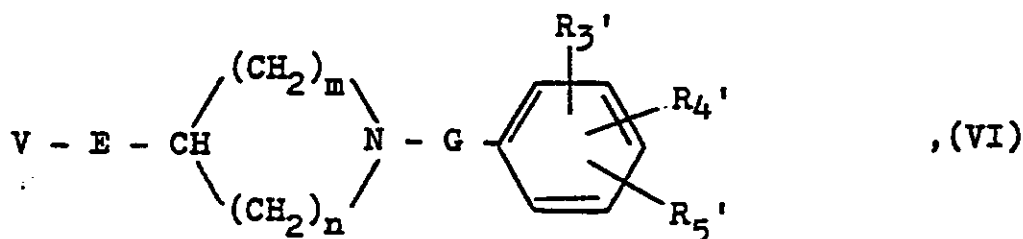


dans laquelle

R3', R4' et R5' possèdent les significations mentionnées pour R3, R4 et R5 dans les revendications 1 à 5, les groupes hydroxy, amino ou alcoylamino contenus dans les radicaux R3 à R5 pouvant toutefois être protégés par un groupe protecteur, et

U représente un groupe partant nucléophile tel qu'un atome d'halogène ou un groupe sulfonyloxy, et en ce qu'éventuellement ensuite un groupe protecteur utilisé est clivé, ou

b) pour la fabrication des composés de formule générale I dans laquelle G possède les significations mentionnées pour G dans les revendications 1 à 5 à l'exception des radicaux contenant un groupe sulfényle, sulfinyle ou sulfonyle, A représente le groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, B représente le groupe méthylène ou carbonyle et m + n représentent le nombre 4, on hydrogène un composé de formule générale

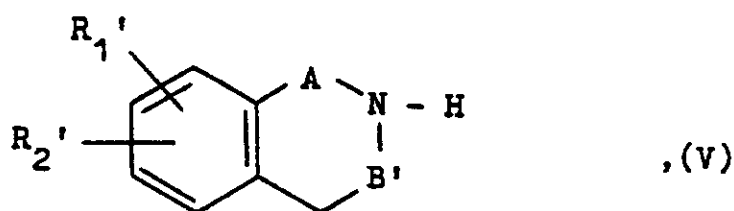


dans laquelle R1 à R5 et E sont définis comme dans les revendications 1 à 5,

G' possède les significations mentionnées pour G dans les revendications 1 à 5, à l'exception des radicaux contenant un atome de soufre, un groupe sulfinyle ou sulfonyle,

A' représente le groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ et B' représente le groupe méthylène ou carbonyle, dans un solvant ou mélange de solvants ou

c) pour la fabrication des composés de formule générale I dans laquelle B représente le groupe carbonyle ou méthylène, on fait réagir un composé de formule générale



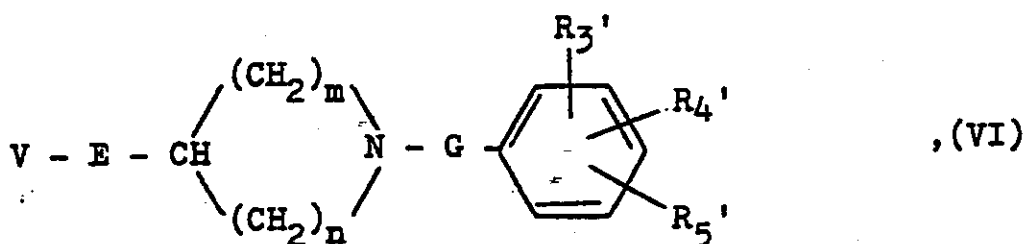
dans laquelle

A est défini comme dans les revendications 1 à 5,

R1' représente un groupe hydroxy, amino ou alcoylamino protégé par un radical protecteur ou possède les significations mentionnées pour R1 dans les revendications 1 à 5,

R2' représente un groupe hydroxy protégé par un radical protecteur ou possède les significations mentionnées pour R2 dans les revendications 1 à 5, et

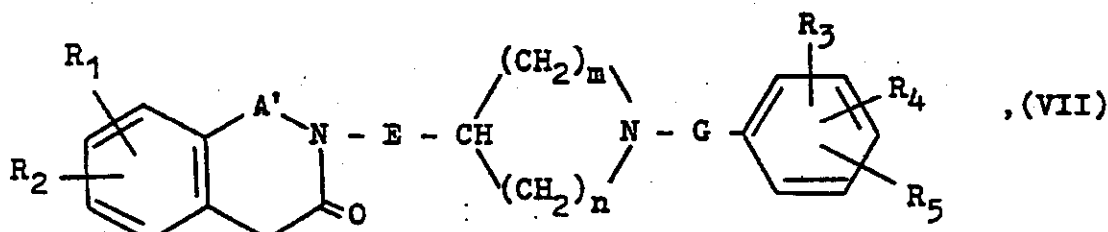
B' représente un groupe carbonyle ou méthylène, avec un composé de formule générale



10 dans laquelle

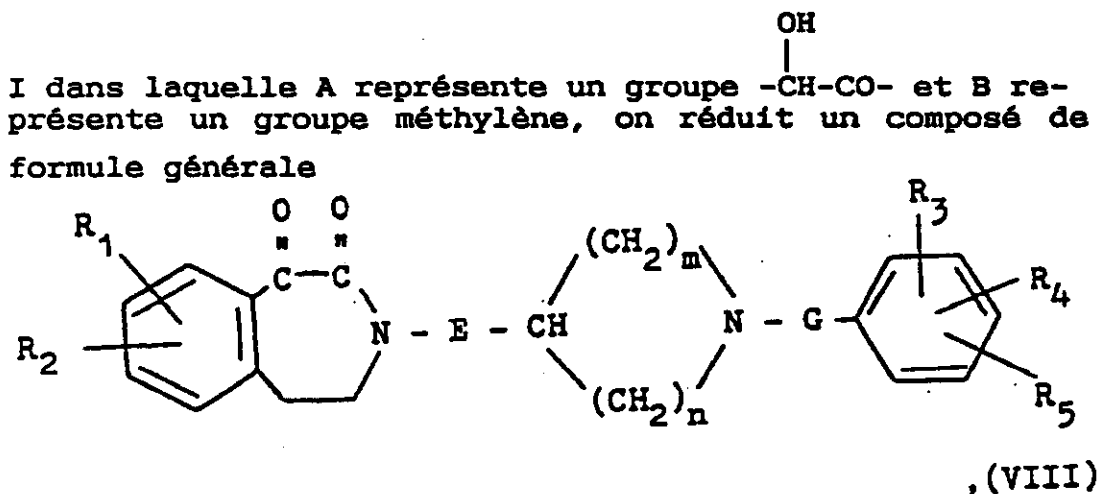
E, G, m et n sont définis comme dans les revendications 1 à 5, R_3' , R_4' et R_5' possèdent les significations mentionnées pour R_3 , R_4 et R_5 dans les revendications 1 à 5, les groupes hydroxy, amino ou alcoylamino contenus dans les radicaux R_3 à R_5 pouvant toutefois être protégés par un radical protecteur, et V représente un groupe partant nucléophile tel qu'un atome d'halogène ou un groupe sulfonyloxy, et éventuellement, on clive ensuite un radical protecteur utilisé ou

d) pour la fabrication des composés de formule générale I dans laquelle A représente un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-$ et B un groupe thiocarbonyle, on fait réagir un composé de formule générale



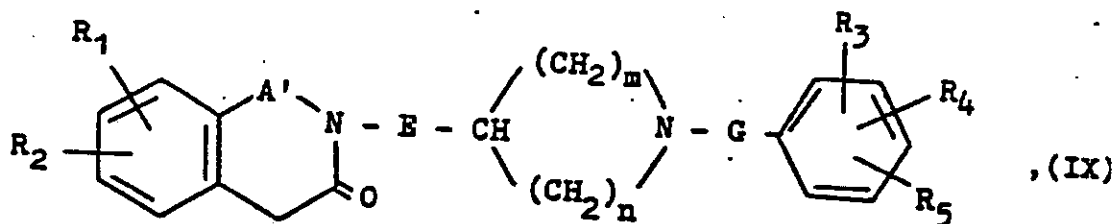
30 dans laquelle

R_1 à R_5 , E, G, m et n sont définis comme dans les revendications 1 à 5 et A' représente un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-$, avec un agent introduisant du soufre ou e) pour la fabrication des composés de formule générale



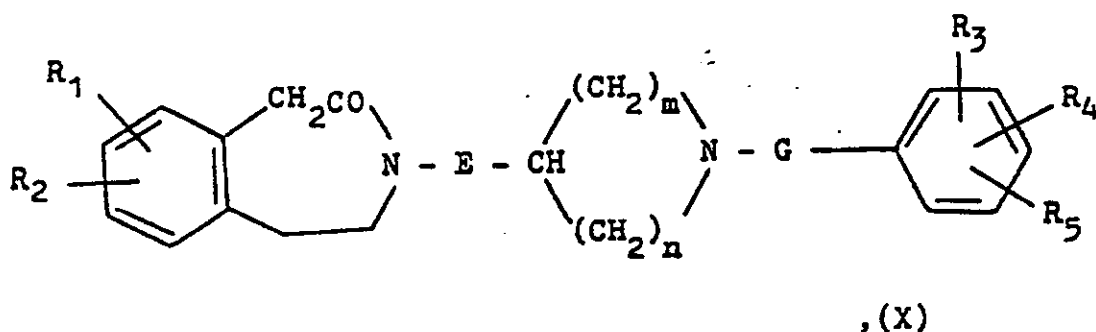
55 dans laquelle

R_1 à R_5 , E, G, m et n sont définis comme dans les revendications 1 à 5, dans un solvant approprié ou f) pour la fabrication des composés de formule générale I dans laquelle A représente un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-$ et B représente un groupe méthylène, on réduit un composé de formule



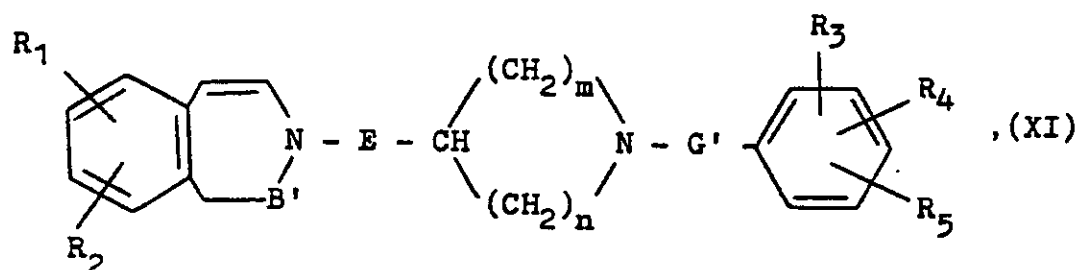
dans laquelle

R_1 à R_5 , E, G, m et n sont définis comme dans les revendications 1 à 5, et A' représente un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}=\text{CH}-$, dans un solvant approprié ou g) pour la fabrication des composés de formule I dans laquelle A représente le groupe $-\text{COCO}-$, on oxyde un composé de formule générale



dans laquelle

R_1 à R_5 , E, G, m et n sont définis comme dans les revendications 1 à 5, dans un solvant ou mélange de solvants approprié ou h) pour la fabrication des composés de formule générale I dans laquelle G possède les significations mentionnées dans les revendications 1 à 5 pour G, à l'exception des radicaux contenant un atome de soufre, un groupe sulfinyle ou sulfonyle, A représente le groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ et B le groupe méthylène ou carbonyle, on hydrogène un composé de formule générale



dans laquelle

R_1 à R_5 , E, m et n sont définis comme dans les revendications 1 à 5,

G' possède les significations mentionnées pour G dans les revendications 1 à 5, à l'exception des radicaux contenant un atome de soufre, un groupe sulfinyle ou sulfonyle, et B' représente le groupe méthylène, ou carbonyle, dans un solvant ou mélange de solvants,

et ensuite, si on le désire, on transforme un composé ainsi obtenu de formule générale I, dans laquelle R_1 et/ou R_3 représente un groupe nitro, au moyen d'une réduction, en un composé amino correspondant de formule générale I ou

on transforme un composé ainsi obtenu de formule générale I, dans laquelle R_4 représente un groupe hydroxy ou amino, au moyen d'une acylation en un composé alcanesulfonyloxy ou alcanoylamino correspondant de formule générale I ou

on sépare un composé ainsi obtenu de formule générale I qui contient au moins un centre chiral, en ses diastéréoisomères ou en ses énantiomères et/ou

on transforme un composé ainsi obtenu de formule générale I en ses sels d'addition d'acides, en particulier en ses sels d'addition d'acides physiologiquement supportables avec des acides non organiques ou organiques.

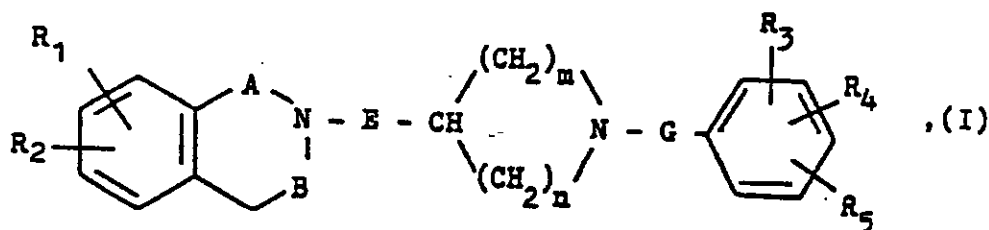
11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que la réaction est effectuée dans un solvant.

12. Procédé selon les revendications 10a ou 10c, caractérisé en ce que la réaction est effectuée dans

un solvant et en présence d'un agent fixant les acides.

Revendications pour les Etats contractants: AT, ES, GR

1. Procédé pour la fabrication de nouveaux dérivés amines cycliques de formule générale



dans laquelle

A représente un groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ ou $-\text{NH}-\text{CO}-$ et

B représente un groupe méthylène, carbonyle ou thiocarbonyle ou

A représente un groupe $-\text{CO}-\text{CO}-$ ou $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}-$ et B un groupe méthylène, l'atome marqué par x étant dans chaque cas relié au noyau phényle,

E représente un groupe alcoylène rectiligne avec 1 à 3 atome de carbone, éventuellement substitué par un groupe alcoyle avec 1 à 3 atomes de carbone,

G représente un groupe alcoylène rectiligne, avec 1 à 5 atomes de carbone, éventuellement substitué par un groupe alcoyle avec 1 à 3 atomes de carbone, le groupe méthylène voisin du noyau phényle d'un groupe alcoylène rectiligne avec 3 à 5 atomes de carbone, éventuellement substitué par un groupe alcoyle pouvant être remplacé par un atome d'oxygène ou de soufre, un groupe imino, méthylimino, sulfinyle ou sulfonyle,

R₁ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe trifluorométhyle, nitro, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoyle, hydroxy, alcoxy ou phénylcoxy, chaque partie alcoyle pouvant contenir chacune 1 à 3 atomes de carbone,

R₂ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe hydroxy, alcoxy, phénylcoxy ou alcoyle, chaque partie alcoyle pouvant contenir à chaque fois 1 à 3 atomes de carbone, ou

R₁ et R₂ représentent ensemble un groupe alcoylènedioxy avec 1 ou 2 atomes de carbone,

R₃ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alcoyle ou alcoxy avec chacun 1 à 3 atomes de carbone dans la partie alcoyle, un groupe hydroxy, nitro, cyano ou trifluorométhyle,

R₄ représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy, alcanesulfonyloxy, amino, alcoylamino ou dialcoylamino avec chacun 1 à 3 atomes de carbone dans chaque partie alcoyle, ou un groupe alcanoylamino avec 2 ou 3 atomes de carbone dans la partie alcanoyloyle ou

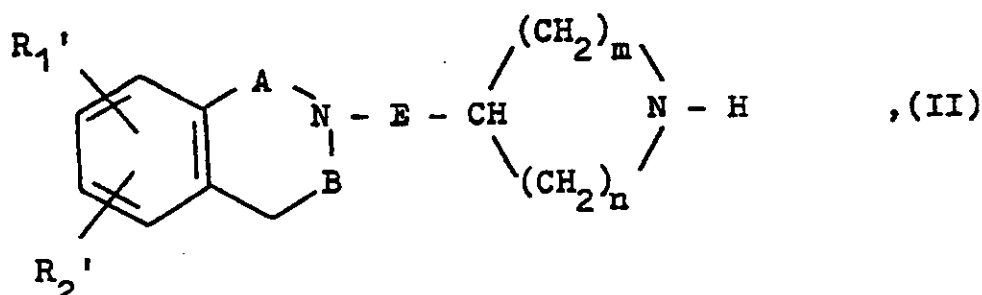
R₃ et R₄ représentent ensemble un groupe alcoylènedioxy avec 1 ou 2 atomes de carbone,

R₅ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe hydroxy, alcoyle ou alcoxy avec chacun 1 à 3 atomes de carbone dans la partie alcoyle,

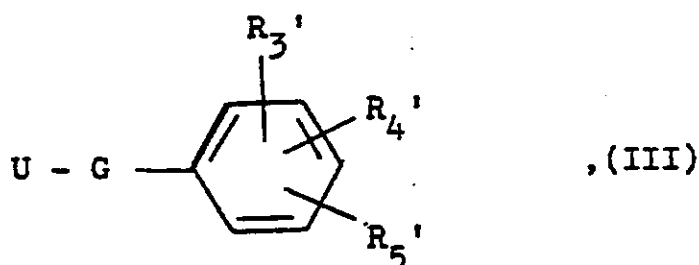
m représente le nombre 1, 2, 3, 4 ou 5 et

n représente le nombre 0, 1 ou 2, n + m devant toutefois représenter le nombre 3, 4 ou 5, de leurs énantiomères,

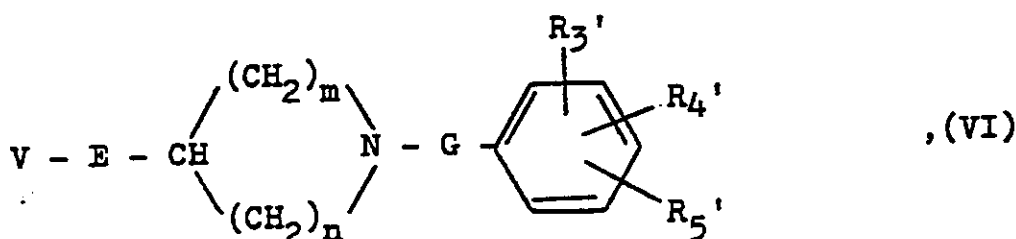
de leurs diastéréoisomères et de leurs sels d'addition d'acides, caractérisé en ce que a) on fait réagir un composé de formule générale



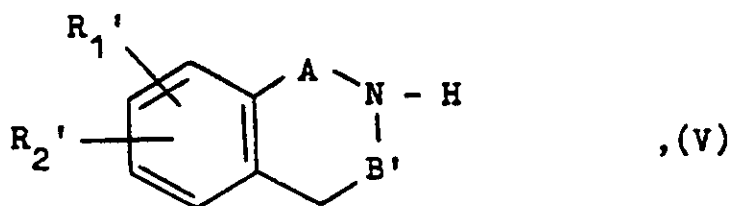
dans laquelle A, B, E, m et n sont définis comme au début,
 R_1' représente un groupe hydroxy, amino ou alcoylamino, protégé par un radical protecteur ou possède les significations mentionnées au début pour R_1 , et
 R_2' représente un groupe hydroxy protégé par un radical protecteur ou possède les significations mentionnées au début pour R_2 , avec un composé de formule générale



dans laquelle
 R_3' , R_4' et R_5' possèdent les significations mentionnées au début pour R_3 , R_4 et R_5 , les groupes hydroxy, amino ou alcoylamino contenus dans les radicaux R_3 à R_5 pouvant toutefois être protégés par un radical protecteur, et U représente un groupe partant nucléophile tel qu'un atome d'halogène ou un groupe sulfonyloxy, et éventuellement ensuite on clive un groupe protecteur utilisé, ou
 b) pour la fabrication des composés de formule générale I dans laquelle G est définis comme au début, à l'exception des radicaux contenant un groupe sulfényle, sulfinyle ou sulfonyle, A représente le groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, B représente le groupe méthylène ou carbonyle et $m + n$ représentent le nombre 4, on hydrogène un composé de formule générale



dans laquelle R_1 à R_5 et E sont définis comme au début,
 G' possède les significations mentionnées dans les revendications 1-5 pour G, à l'exception des radicaux contenant un atome de soufre, un groupe sulfinyle ou sulfonyle,
 A' représente le groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ et
 B' représente le groupe méthylène ou carbonyle, dans un solvant ou mélange de solvants ou
 c) pour la fabrication des composés de formule générale I dans laquelle B représente le groupe carbonyle ou méthylène, on fait réagir un composé de formule générale



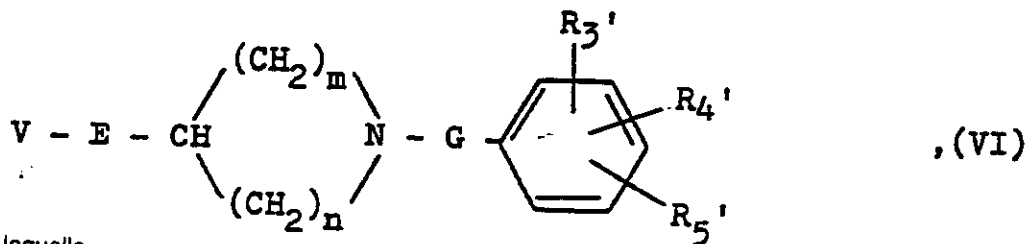
dans laquelle

A est défini comme au début,

R₁' représente un groupe hydroxy, amino ou alcoylamino protégé par un radical protecteur ou possède de les significations mentionnées au début pour R₁,

R₂' représente un groupe hydroxy protégé par un radical protecteur ou possède les significations mentionnées au début pour R₂, et

B' représente un groupe carbonyle ou méthylène, avec un composé de formule générale

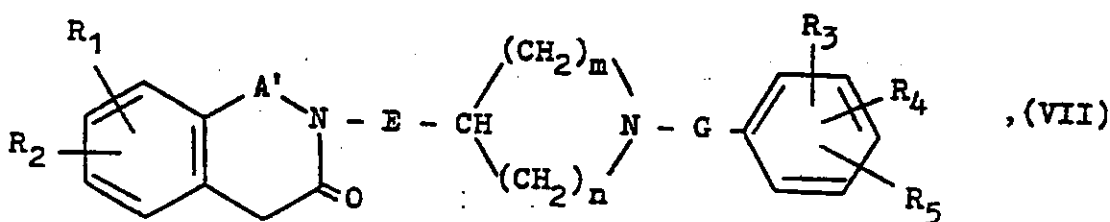


dans laquelle

E, G, met n sont définis comme au début,

R₃', R₄' et R₅' possèdent les significations mentionnées au début pour R₃, R₄ et R₅, les groupes hydroxy, amino ou alcoylamino contenus dans les radicaux R₃ à R₅ pouvant toutefois être protégés par un radical protecteur, et V représente un groupe partant nucléophile tel qu'un atome d'halogène ou un groupe sulfonyloxy, et éventuellement ensuite, on clive un radical protecteur utilisé ou

d) pour la fabrication de composés de formule générale I dans laquelle A représente un groupe -CH₂-CH₂- ou -CH=CH- et B un groupe thiocarbonyle, on fait réagir un composé de formule générale

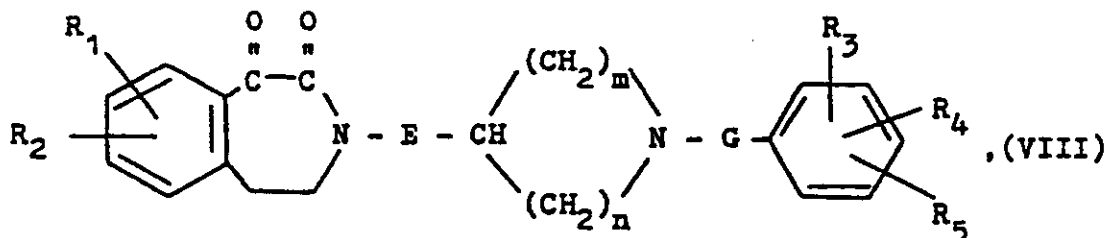


dans laquelle

R₁ à R₅, E, G, met n sont définis comme au début, et

A' représente un groupe -CH₂-CH₂- ou -CH=CH-, avec un agent introduisant du soufre ou e) pour la fabrication des composés de formule générale

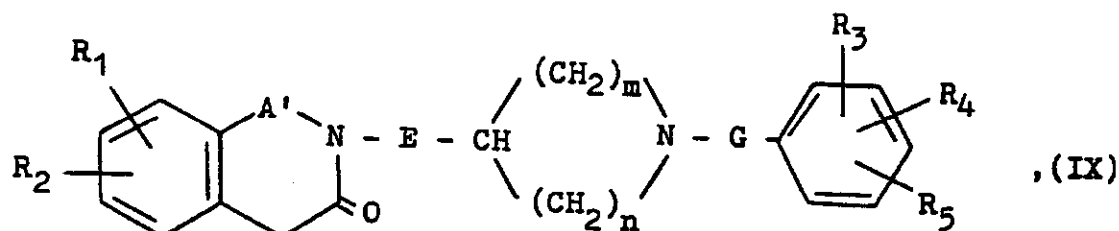
I dans laquelle A représente un groupe $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}-\text{CO}- \end{array}$ et B représente un groupe méthylène, on réduit un composé de formule générale



dans laquelle

R₁ à R₅, E, G, met n sont définis comme au début, dans un solvant approprié ou

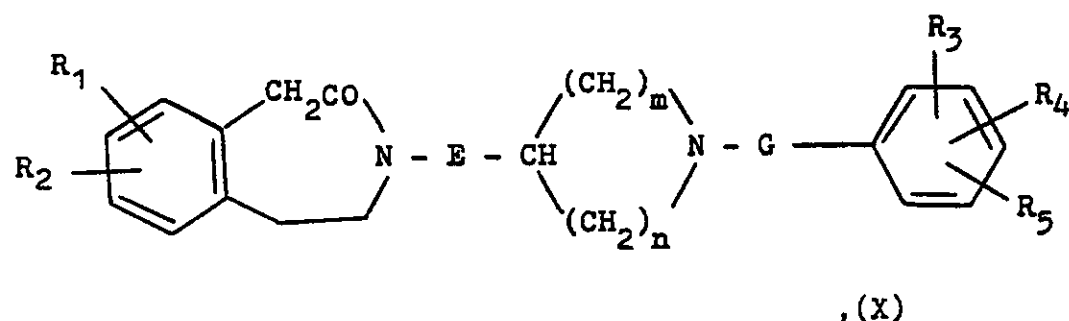
f) pour la fabrication des composés de formule générale I dans laquelle A représente un groupe -CH₂-CH₂- ou -CH=CH- et B représente un groupe méthylène, on réduit un composé de formule générale



dans laquelle

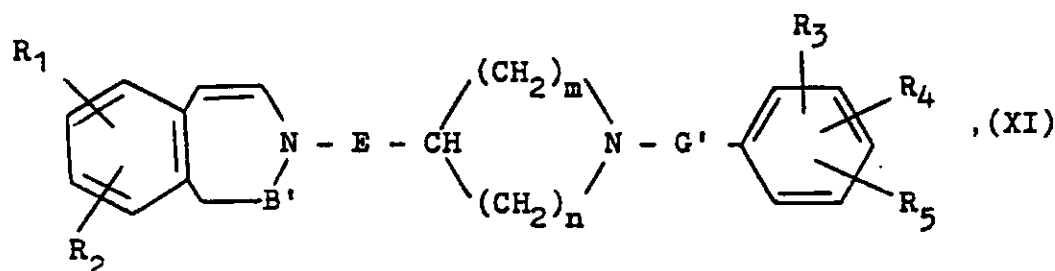
R_1 à R_5 , E , G , met n sont définis comme au début, et A , représente un groupe $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH=CH-$, dans un solvant approprié ou

g) pour la fabrication des composés de formule générale I dans laquelle A représente le groupe $-CO-CO-$, on oxyde un composé de formule générale



dans laquelle

R_1 à R_5 , E , G , met n sont définis comme au début, dans un solvant ou mélange de solvants approprié ou h) pour la fabrication des composés de formule générale I dans laquelle G possède les significations mentionnées au début pour G , à l'exception des radicaux contenant un atome de soufre, un groupe sulfinyle ou sulfonyle, A représente le groupe $-CH_2-CH_2-$ et B représente le groupe méthylène ou carbonyle, on hydrogène un composé de formule générale



dans laquelle

R_1 à R_5 , E , met n sont définis comme au début,

G' possède les significations mentionnées au début pour G , à l'exception des radicaux contenant un atome de soufre, un groupe sulfinyle ou sulfonyle, et

B' représente le groupe méthylène ou carbonyle, dans un solvant ou mélange de solvants,

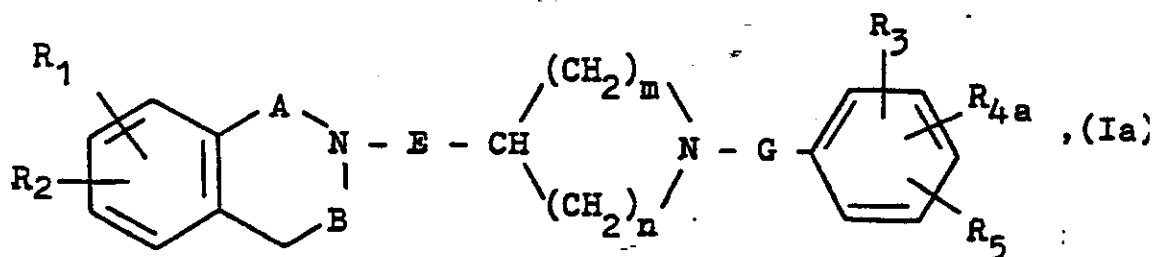
et ensuite, si on le désire, on transforme un composé ainsi obtenu de formule générale I, dans laquelle R_1 et/ou R_3 représente un groupe nitro, au moyen d'une réduction en un composé amino correspondant de formule générale I ou

on transforme un composé ainsi obtenu de formule générale I, dans laquelle R_4 représente un groupe hydroxy ou amino, au moyen d'une acylation en un composé alcanesulfonyloxy ou alcanoylamino correspondant de formule générale I ou

on sépare un composé ainsi obtenu de formule générale I

qui contient au moins un centre chiral, en ses diastéréoisomères ou en ses énantiomères et/ou on transforme un composé ainsi obtenu de formule générale I en ses sels d'addition d'acides, en particulier en ses sels d'addition d'acides physiologiquement supportables avec des acides non organiques ou organiques.

2. Procédé selon la revendication 1 pour la fabrication des nouveaux dérivés amines cycliques de formule générale,



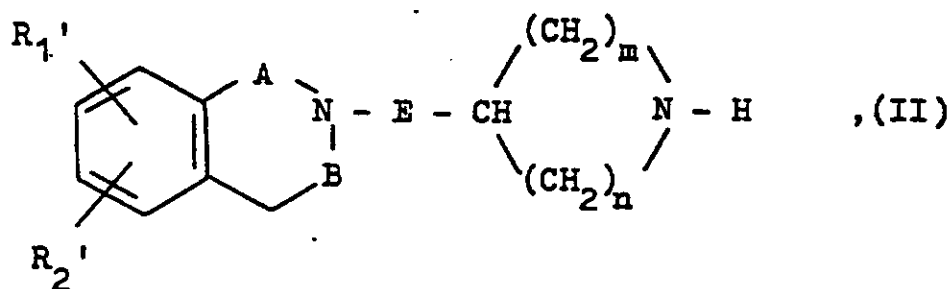
dans laquelle

R_1 à R_5 , A, B, E, G, met n sont définis comme dans la revendication 1 et

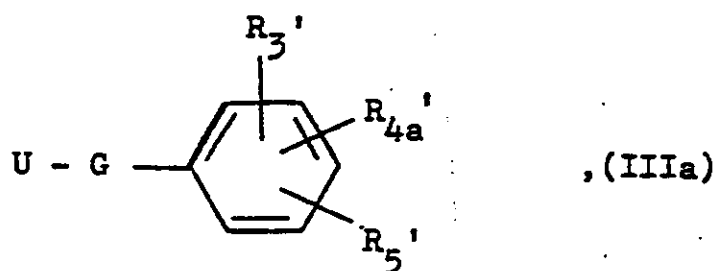
R_{4a} représente un atome d'hydrogène, un groupe alcoxy, amino, alcoylamino ou dialcoylamino avec chacun 1 à 3 atomes de carbone dans chaque partie alcoyle, ou un groupe alcanoylamino avec 2 ou 3 atomes de carbone dans la partie alcanoyle, ou

R_3 et R_{4a} représentent ensemble un groupe alcoylènedioxy avec 1 ou 2 atomes de carbone, de leurs énantiomères, de leurs diastéréoisomères et de leurs sels d'addition d'acides, caractérisé en ce que

a) on fait réagir un composé de formule générale



dans laquelle R_1' , R_2' , A, B, E, met n sont définis comme dans la revendication 1, avec un composé de formule générale

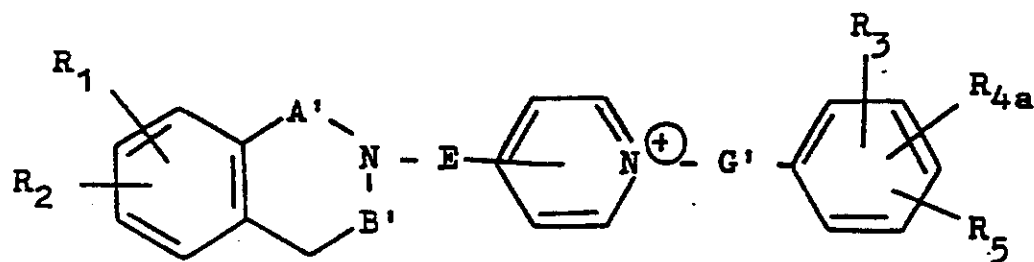


dans laquelle

R_3' , R_5' , G et U sont définis comme dans la revendication 1, et

R_{4a}' possède les significations mentionnées au début pour R_{4a} , les groupes hydroxy, amino ou alcoylamino contenus dans les radicaux R_3 , R_{4a} et R_5 pouvant toutefois être protégés par un radical protecteur et éventuellement, on clive ensuite un radical protecteur utilisé ou

b) pour la fabrication des composés de formule générale la dans laquelle G possède les significations mentionnées au début pour G à l'exception des radicaux contenant un groupe sulfényle, sulfinyle ou sulfonyle, A représente le groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, B représente le groupe méthylène ou carbonyle et m + n représentent le nombre 4, on hydrogène un composé de formule générale

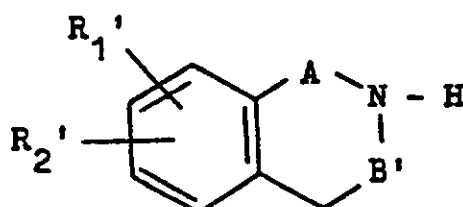


, (IVa)

dans laquelle

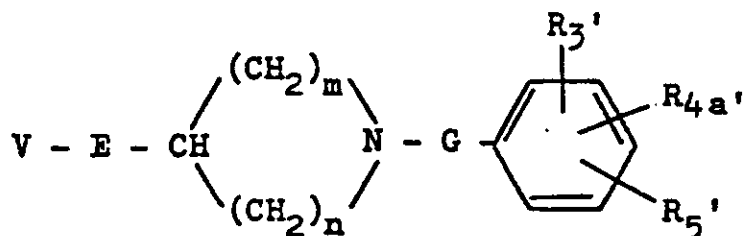
R_1 à R_5 , A' , B' , E et G' sont définis comme dans la revendication 1, et R_{4a} est défini comme au début, dans un solvant ou mélange de solvants ou

c) pour la fabrication des composés de formule générale la dans laquelle B représente le groupe carbonyle ou méthylène, on fait réagir un composé de formule générale



, (V)

dans laquelle R_1' , R_2' , A et B' sont définis comme dans la revendication 1, avec un composé de formule générale



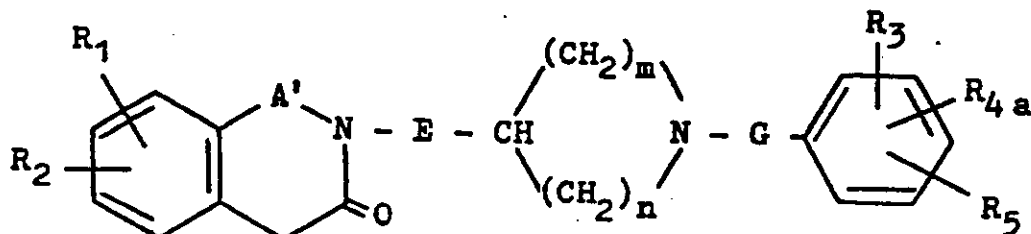
, (VIa)

dans laquelle

R_3' , R_5' , E , G , V , met n sont définis comme dans la revendication 1, et

R_4' possède les significations mentionnées au début pour R_4 , les groupes hydroxy, amino ou alcoylamino contenus dans les radicaux R_3 , R_{4a} et R_5 pouvant toutefois être protégés par un radical protecteur, et éventuellement ensuite on clive un radical protecteur utilisé ou

d) pour la fabrication des composés de formule générale la dans laquelle A représente un groupe $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH=CH-$ et B un groupe thiocarbonyle, on fait réagir un composé de formule générale



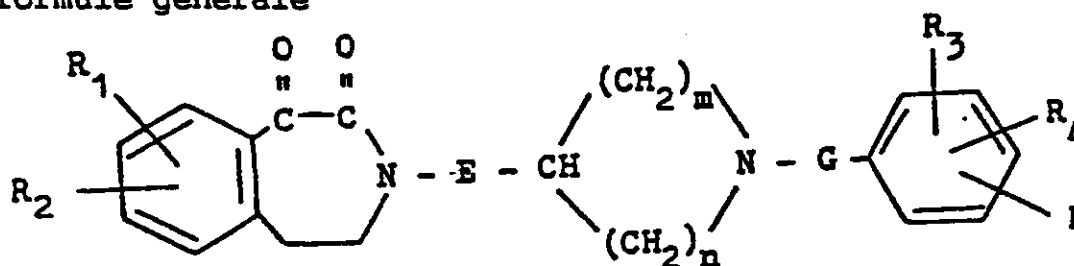
, (VIIa)

dans laquelle

R_1 à R_5 , A' , E , G , m et n sont définis comme dans la revendication 1, et

R_{4a} est défini comme au début, avec un agent introduisant du soufre ou e) pour la fabrication des composés de formule générale

Ia dans laquelle A représente un groupe -CH-CO- et B représente un groupe méthylène, on réduit un composé de formule générale

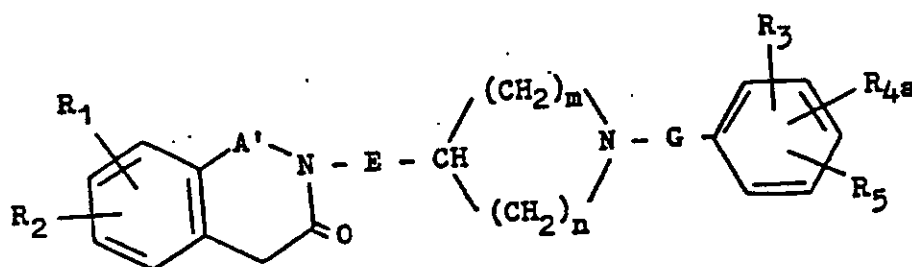


, (VIIIa)

dans laquelle

R₁ à R₅, E, G, m et n sont définis comme dans la revendication 1, et R_{4a} est défini comme au début, dans un solvant approprié, ou

f) pour la fabrication des composés de formule générale Ia dans laquelle A représente un groupe $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ ou -CH=CH- et B représente un groupe méthylène, on réduit un composé de formule générale

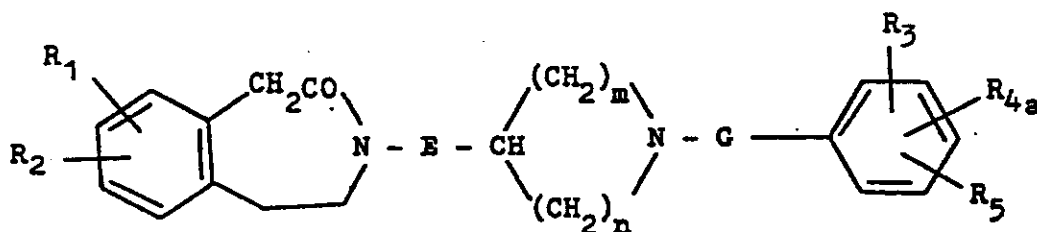


, (IXa)

dans laquelle R₁ à R₅, A', E, G, m et n sont définis comme dans 1 revendication 1, et

R_{4a} est défini comme au début, dans un solvant approprié, ou

g) pour la fabrication des composés de formule Ia dans laquelle A représente le groupe -COCO- , on oxyde un composé de formule générale



, (Xa)

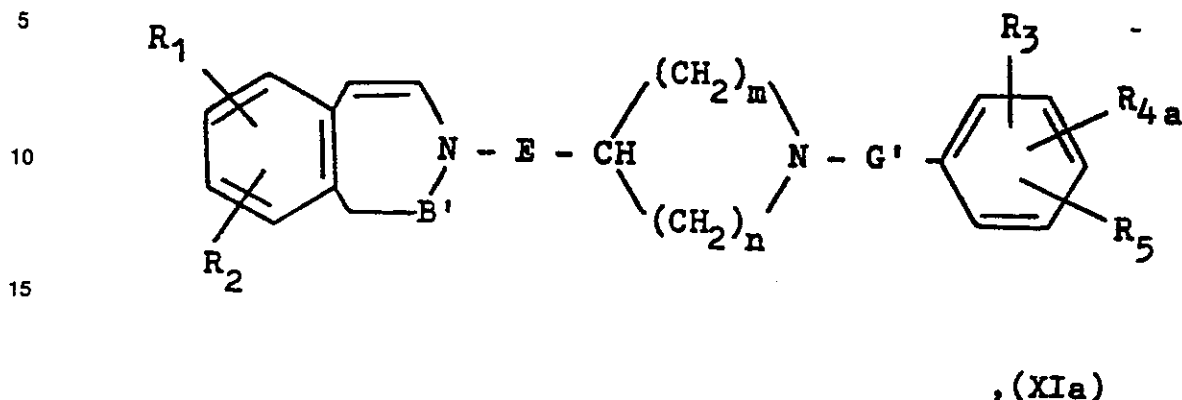
dans laquelle

R₁ à R₅, E, G, m et n sont définis comme dans la revendication 1, et

R_{4a} est défini comme au début, dans un solvant ou mélange de solvants approprié, ou

h) pour la fabrication des composés de formule générale Ia dans laquelle G possède les significations mentionnées au début pour G, à l'exception des radicaux contenant un atome de soufre, un groupe sul-

finyle ou sulfonyle, A représente le groupe $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ et B représente le groupe méthylène ou carbonyle, on hydrogène un composé de formule générale



20 dans laquelle

R_1 à R_5 , B' , E , G' , met n sont définis comme dans la revendication 1, et

R_{4a} est défini comme au début, dans un solvant ou mélange de solvants,

et ensuite, si on le désire, on transforme un composé ainsi obtenu de formule générale la, dans laquelle R_1 et/ou R_3 représente un groupe nitro, au moyen d'une réduction, en un composé amino correspondant de formule générale la ou

on transforme un composé ainsi obtenu de formule générale la, dans laquelle R_{4a} représente un groupe amino, au moyen d'une alcanoylation, en un composé alcanoylamino correspondant de formule générale la ou

on sépare un composé ainsi obtenu de formule générale la qui contient au moins un centre chiral, en ses diastéréoisomères ou en ses énantiomères et/ou

on transforme un composé ainsi obtenu de formule générale la en ses sels d'addition d'acides, en particulier en ses sels d'addition d'acides physiologiquement supportables avec des acides non organiques ou organiques.

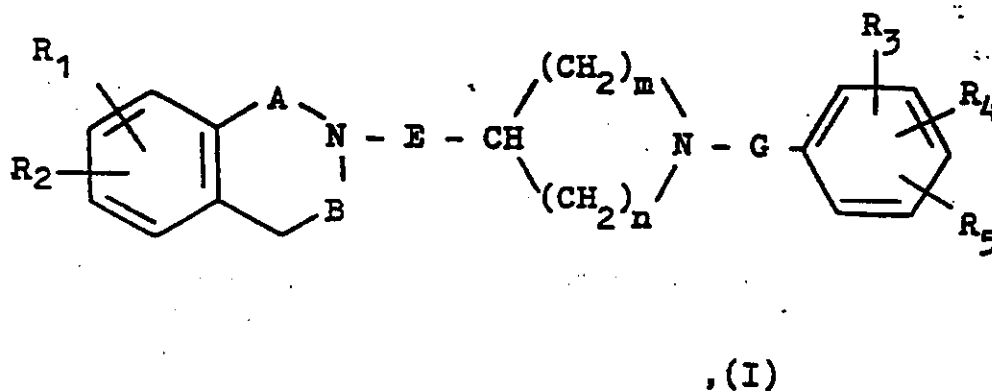
3. Procédé selon les revendications 1 et 2, caractérisé en ce que la réaction est effectuée dans un solvant.

4. Procédé selon les revendications 1e, 2e et 3, caractérisé en ce que la réaction est effectuée au moyen d'un hydrure métallique tel que le borohydrure de sodium, à des températures entre 0 et 80°C, de préférence à des températures entre 15 et 40°C.

5. Procédé selon les revendications 1f, 2f et 3, caractérisé en ce que la réaction est effectuée au moyen d'un hydrure métallique tel que l'hydrure de lithium et d'aluminium ou le diborane ou au moyen d'un complexe du borane et d'un thioéther, par exemple avec le complexe du diborane et du diméthylsulfure, à des températures entre 0 et 25°C, de préférence toutefois à des températures entre 10 et 25°C.

6. Procédé selon les revendications 1g, 2g et 3, caractérisé en ce que l'oxydation est effectuée au moyen de permanganate de potassium, de dioxyde de sélénium ou de bichromate de sodium à des températures entre 0 et 100°C.

7. Procédé pour la fabrication d'un médicament, caractérisé en ce que l'on introduit par voie non chimique, un composé de formule générale



dans laquelle R_1 à R_5 , A, B, E, G, met n sont définis comme dans la revendication 1, ou son sel d'addition d'acide physiologiquement supportable, dans un ou plusieurs excipients et/ou diluants inertes.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

£28

For Official Use Only

THE PATENT OFFICE

PATENTS ACT 1977

PATENTS FORM NO. 54/77

REGISTRATION OF TRANSLATION OF EUROPEAN
PATENT (UK) UNDER SECTION 77(6)(a)

-7DEC 1990 10:00:00

PAT 54 77 02

28.01

Agent's Ref: 44.11.55 279

Please write or type in BLOCK LETTERS using dark ink. For details of current fees please contact the Patent Office.

Enter the name and address of the proprietor(s) of the European Patent (UK). If you do not have enough space please continue on a separate sheet.

Enter the date on which the mention of the grant of the European Patent (UK) was published in the European Patent Bulletin, or, if it has not yet been published, the date on which it will be published

A UK Address for Service MUST be provided to which all communications from the Patent Office will be sent

Please sign here

Attention is drawn to rules 90 and 106 of the Patents Rules 1982

This form must be filed in duplicate and must be accompanied by a translation into English in duplicate of:

- the whole description
- those claims appropriate to the UK (in the language of the proceedings),
- all drawings, whether or not these contain any textual matter
- it excluding the front page which contains bibliographic information.

The translation must be verified to the satisfaction of the comptroller as corresponding to the original.

1 European Patent Number

0224794

2 Name

Dr Karl Thomae GmbH

Address

Postfach 1755
D-7950 Biberach an der Riss
Germany

3 European Patent Bulletin Date:

12 09 90
Day Month Year

4 Name of Agent (if any)

Frank B Dehn & Co

Agent's Patent Office
ADP number (if known)

166001

5 Address for Service
Imperial House
15-19 Kingsway
London

Postcode WC2B 6UZ

6 Signature:

Date: 7 12 90
Day Month Year

Frank B Dehn & Co

Reminder

Have you attached

One duplicate copy of this form



Two copies of the Translation



Any continuation sheets
(if appropriate)



043

THE PATENTS ACT 1977

IN THE MATTER OF

European Patent (UK)

No. 0 224 794

of Dr Karl Thomae GmbH

I, JANE ROBERTA MANN, B.A., of Frank B. Dehn & Co., Imperial House, 15-19 Kingsway, London WC2B 6UZ, hereby declare that I am conversant with the German and English languages and that to the best of my knowledge and belief the attached document is a true and correct translation made by me of the original text of the granted European Patent (UK) No. 0 224 794 in the name of Dr Karl Thomae GmbH.

Signed this 5th day of December 1990

A handwritten signature in cursive script, reading "Jane Mann", is written over a horizontal line.

EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

12

45 Date of publication of Patent Specification: 12.09.90 51 Int.Cl.: C07D 401/06, C07D 491/04,
C07D 223/16, C07D 403/06,
A61K 31/55

21 Application no: 86116002.6

2 Application date: 18.11.86

54 New cyclic amine derivatives, pharmaceutical compositions
containing these compounds and processes for preparing them

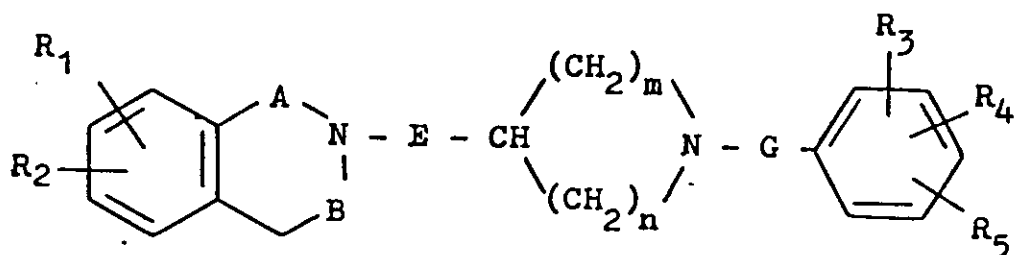
30 Priority: 27.11.85 DE 3541811

73 Patentee: Dr. Karl Thomae GmbH,
D-7950 Biberach (Riss) (DE)43 Date of publication of
application: 10.06.87
Patent Journal 87/2472 Inventor: Psiorz, Manfred,
Dr. Dipl.-Chem., Riedlinger
Strasse 35, D-7950 Biberach
1(DE)45 Publication of notice of grant
of patent: 12.09.90 Patent
Journal 90/37Inventor: Heider, Joachim,
Dr. Dipl.-Chem., Am Hang 3,
D-7951 Warthausen 1(DE)Inventor: Bomhard, Andreas,
Dr. Dipl.-Chem.,
Dinglingerstrasse 9, D-7950
Biberach 1(DE)84 Designated states:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI
LU NL SEInventor: Reiffen, Manfred,
Dr. Dipl.-Chem., Matthias-
Erzberger-Strasse 40, D-7950
Biberach 1(DE)56 Citations:
EP-A-0 065 229
EP-A-0 161 599
CH-A-645 632
DE-A-2 639 718Inventor: Hael, Norbert,
Dr. Dipl.-Chem., Händelstrasse
12, D-7950 Biberach 1(DE)Inventor: Noll, Klaus, Dr.
Dipl.-Chem., Im Schönblick 3,
D-7951 Warthausen 1(DE)
Inventor: Narr, Berthold, Dr.
Dipl.-Chem., Obere Au 5,
D-7950 Biberach 1(DE)Inventor: Lillie, Christian,
Dr., Hansi-Niese-Weg 12,
A-1130 Wien(AT)Inventor: Kobinger, Walter,
Prof.Dr., Belghofergasse 27,
A-1121 Wien(AT)Inventor: Dämmgen, Jürgen, Dr.,
Eichweg 7, D-7951 Sulmingen(DE)

Note: Within nine months of publication of the Notice of Grant of the European Patent in the European Patents Journal, anyone can file an Opposition to the granted European Patent at the European Patent Office. The Opposition must be submitted in writing and must be substantiated. It is not regarded as having been lodged until the Opposition fee has been paid (Art. 99(1) European Patent Convention)

EP-A-0.065.229 and EP-A-0.161.599 already describe benzazepine and benzodiazepine derivatives substituted in the 3 position by a phenylalkylaminoalkyl group, wherein the methylene group adjacent to the phenyl nucleus can be replaced by an imino group optionally substituted by benzyl or C_{1-3} alkyl, or by an oxygen or sulphur atom or a sulphinyl or sulphonyl group, and the physiologically acceptable acid addition salts thereof which have valuable pharmacological properties, namely a mild hypotensive effect and, more particularly, a selective heart-rate lowering effect.

Surprisingly, it has now been found that the new cyclic amine derivatives of general formula



the enantiomers, diastereomers and acid addition salts thereof, particularly their physiologically acceptable acid addition salts with inorganic or

organic acids, have even more valuable pharmacological properties, namely a long-lasting heart rate reducing activity and the effect of reducing the O₂ requirements of the heart.

This invention thus relates to the new cyclic amine derivatives of general formula I above, the enantiomers, the diastereomers and the acid addition salts thereof, particularly to the pharmaceutical use of the physiologically acceptable acid addition salts with inorganic or organic acids, processes for preparing them and pharmaceutical compositions containing these compounds.

In general formula I above

A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ or $-\text{NH}-\text{CO}-$ group and
x

B represents a methylene, carbonyl or thiocarbonyl group or

A represents a $-\text{CO}-\text{CO}-$ or $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}-$ group and B represents
x
a methylene group, whilst the atom marked x is linked to the phenyl nucleus,

E represents a straight-chained alkylene group with 1 to 3 carbon atoms optionally substituted by an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms,

G represents a straight-chained alkylene group with 1 to 5 carbon atoms optionally substituted by an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms, whilst a methylene group, adjacent to a phenyl nucleus, of a straight-chained alkylene group with 3 to 5 carbon atoms optionally substituted by an alkyl

group may be replaced by an oxygen or sulphur atom or by an imino, methylimino, sulphinyl or sulphonyl group,

R_1 represents a hydrogen or halogen atom, a trifluoromethyl, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, hydroxy, alkoxy or phenylalkoxy group, whilst each alkyl moiety may contain from 1 to 3 carbon atoms,

R_2 represents a hydrogen or halogen atom, a hydroxy, alkoxy, phenylalkoxy or alkyl group, whilst each alkyl moiety may contain from 1 to 3 carbon atoms, or

R_1 and R_2 together represent an alkylenedioxy group with 1 or 2 carbon atoms,

R_3 represents a hydrogen or halogen atom, an alkyl or alkoxy group with 1 to 3 carbon atoms in the alkyl moiety, or a hydroxy, nitro, cyano or trifluoromethyl group,

R_4 represents a hydrogen atom, an alkoxy, alkanesulphonyloxy, amino, alkylamino or dialkylamino group with 1 to 3 carbon atoms in each alkyl moiety or an alkanoylamino group with 2 or 3 carbon atoms in the alkanoyl moiety, or

R_3 and R_4 together represent an alkylenedioxy group with 1 or 2 carbon atoms,

R_5 represents a hydrogen or halogen atom, a hydroxy, alkyl or alkoxy group with 1 to 3 carbon atoms in the alkyl moiety,

m represents the number 1, 2, 3, 4 or 5, and

n represents the number 0, 1 or 2, but $n + m$ must represent the number 3, 4 or 5.

Examples of the definitions given for the groups hereinbefore include:

for R_1 : a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom or a methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, trifluoromethyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, nitro, amino, methylamino, ethylamino, n-propylamino, isopropylamino, dimethylamino, diethylamino, di-n-propylamino, diisopropylamino, methyl-ethylamino, methyl-n-propylamino, methyl-isopropylamino, ethyl-n-propylamino, benzyloxy, 1-phenylethoxy, 1-phenylpropoxy, 2-phenylethoxy or 3-phenylpropoxy group,

for R_2 : a hydrogen, chlorine or bromine atom or a methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, benzyloxy, 1-phenylethoxy, 2-phenylethoxy, 2-phenylpropoxy or 3-phenylpropoxy group or together with R_1 a methylenedioxy or ethylenedioxy group,

for R_3 : a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom or a methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, nitro, cyano or trifluoromethyl group,

for R_4 : a hydrogen atom or a methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, methanesulphonyloxy, ethanesulphonyloxy, n-propanesulphonyloxy, amino, methylamino, ethylamino, n-propylamino, isopropylamino, dimethylamino, diethylamino, di-n-propylamino, diisopropylamino, methylethylamino, methyl-n-propylamino, methyl-isopropylamino, ethyl-n-propylamino, acetylamino or propionylamino group or together with R_3 a methylenedioxy or ethylenedioxy group,

for R₅: a hydrogen, chlorine or bromine atom or a methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, n-propoxy or isopropoxy group,

for E: a methylene, ethylene, n-propylene, ethylidene, n-propylidene, n-butylidene, 2-methyl-n-propylidene, 1-methyl-ethylene, 1-ethyl-ethylene, 2-methyl-ethylene, 2-ethyl-ethylene, 1-n-propyl-ethylene, 1-methyl-n-propylene, 2-methyl-n-propylene, 3-methyl-n-propylene, 1-ethyl-n-propylene, 2-n-propyl-n-propylene or 3-ethyl-n-propylene group and

for G: a methylene, ethylidene, n-propylidene, n-butylidene, 2-methyl-propylidene, ethylene, 1-methyl-ethylene, 2-ethyl-ethylene, 1-propyl-ethylene, 2-methyl-ethylene, 2-ethyl-ethylene, n-propylene, n-butylene, n-pentylene, 1-methyl-n-propylene, 1-methyl-butylene, 1-methyl-n-pentylene, 1-ethyl-n-propylene, 2-ethyl-n-propylene, 1-methyl-n-butylene, ethyleneoxy, n-propyleneoxy, n-butyleneoxy, ethylenethio, n-propylenethio, n-butylenethio, ethylenesulphinyl, ethylenesulphonyl, n-propylenesulphinyl, n-propylene-sulphonyl, n-butylenesulphinyl, ethyleneamino, n-propyleneamino, n-butylenamino, N-methyl-ethyleneamino, N-methyl-n-propyleneamino or N-methyl-n-butylenamino group.

Thus, according to the invention, the following compounds are covered by general formula I above:

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-thione

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-1,2-dione

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1-hydroxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-amino-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-acetamino-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3-(4-amino-3,5-dibromo-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-

dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3-nitro-4-acetamino-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3-(4-methoxy-phenyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(n-(2-(4-nitro-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3-methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3-(4-bromo-phenyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-

2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3-(4-amino-3,5-dibromo-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-methylenedioxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3,4-dichloro-benzyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3-(3-methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3-(3-methyl-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-amino-3,5-dichloro-phenyl)-ethyl)-piperidine-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3,4-methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(4-(4-methoxy-phenyl)-butyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(phenoxy)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(4-methoxy-phenyl)-methyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methyl)-piperidin-

2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-
2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-nitro-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-
ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-
2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3-trifluoromethylphenyl)-ethyl)-piperidin-
3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-
2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3-(3,5-dimethoxy-phenoxy)-propyl)-piperidin-
2-yl)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-
2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3-methoxy-4-methanesulphonyloxy-phenyl)-
ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-
tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-ethyl)-
piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-
2H-3-benzazepin-2-one

3-[N-(2-(2-fluorophenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-
methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-
2-one

3-[N-(2-(4-fluorophenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-
methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-
2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-
azepin-2-yl)-ethyl-2]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-
2-one

3-[(N-(2-(4-amino-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-
ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-

benzazepin-2-one

3-[(N-(3-(4-amino-3,5-dibromo-phenoxy)-propyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3,4-dimethoxy-benzyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-phenylethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3-(4-methoxy-phenyl)-propyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-nitro-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[N-(2-(3-methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3-(4-bromo-phenyl)-propyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-trifluoromethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-methylamino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-dimethylamino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dichloro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-methylamino-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-

3-yl)-methyl]-7-bromo-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-
2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-
3-yl)-methyl]-7-chloro-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-
2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-
3-yl)-methyl]-7-hydroxy-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-
2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-
methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-
trifluoromethyl-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-
2-one

3-[(N-(2-phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-
methylamino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-
2-one

3-[(N-(2-phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-
dimethylamino-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-
2-one

3-[(N-(2-phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-
dichloro-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-
methylamino-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-
2-one

3-[(N-(2-phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-
bromo-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-
2-one

3-[(N-(2-phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-chloro-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7-hydroxy-8-methoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-methylenedioxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-one

3-[(N-(2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-one

3-[(N-(2-(2-methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-one

3-[(N-(2-(N-(3,4-dimethoxy-phenyl)-methylamino)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,3-benzodiazepin-2-one

3-[(N-(3-(3,4-dimethoxy-phenylthio)-propyl)-piperidin-

3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-
2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-phenylthioethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-
7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-
2-one

3-[(N-(2-phenylaminoethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-
7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-
2-one

3-[(N-(2-phenoxyethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-
7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-
2-one

3-[(N-(2-(3,5-dichloro-4-methoxy-phenoxy)-ethyl)-
piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-
2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenylamino)-ethyl)-piperidin-
3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-
2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3-(3,4-dimethoxy-phenylsulphinyl)-propyl)-
piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-
2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3-(3,4-dimethoxy-phenylsulphonyl)-propyl)-
piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-
2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3-(4-dimethylamino-phenoxy)-propyl)-piperidin-
3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-
2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-amino-3,5-dibromo-phenylsulphonyl)-
ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-

tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-amino-3,5-dibromo-phenylsulphonyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-amino-3,5-dibromo-phenylthio)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dichloro-phenoxy)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenoxy)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3-(N-phenyl-N-methyl-amino)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-methoxy-phenoxy)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-methylenedioxy-phenoxy)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3-(4-amino-3,5-dichloro-phenylamino)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3-(4-amino-3,5-dibromo-phenoxy)-propyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3-(4-methoxy-phenyl)-propyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3-methyl-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-nitro-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3-(4-bromo-phenyl)-propyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(3-(4-bromo-phenyl)-propyl)-hexahydro-azepin-

3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-
2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-nitro-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-
3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-
3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-
3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-
2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-methyl-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-
3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-
2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-phenylethyl)-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-
7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-
2-one

3-[(N-(2-phenylethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl-
2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-
2-one

3-[(N-(2-(3-methyl-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-
2-yl)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-
2H-3-benzazepin-2-one

3-[(N-(2-(4-fluoro-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-
2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-
2H-3-benzazepin-2-one

the enantiomers, diastereomers and acid addition
salts thereof.

However, the preferred compounds of general formula
I above are those wherein

A, B, m and n are defined as hereinbefore but $m + n$

must represent the number 3, 4 or 5,

E represents a methylene or ethylene group,

G represents an n-alkylene group with 1 to 4 carbon atoms, whilst a methylene group of an n-propylene or n-butylene group adjacent to a phenyl nucleus may be replaced by an oxygen or sulphur atom or an imino, methylimino, sulphinyl or sulphonyl group,

R₁ represents a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom, or a hydroxy, methoxy, trifluoromethyl, methylamino or dimethylamino group,

R₂ represents a hydrogen, chlorine or bromine atom or a methoxy group or

R₁ and R₂ together represent a methylenedioxy group,

R₃ represents a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom or a methyl, hydroxy, methoxy or nitro group,

R₄ represents a hydrogen atom or a methoxy, methane-sulphonyloxy, amino or acetylamino group or

R₃ and R₄ together represent a methylenedioxy group and

R₅ represents a hydrogen, chlorine or bromine atom or a methoxy group.

However, particularly preferred compounds of general formula I are those wherein m and n are defined as hereinbefore but m + n must represent the number 3, 4 or 5,

A represents a $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group and B represents a methylene or carbonyl group or

A represents a $-\text{CO}-\text{CO}-$ group and B represents a methylene group,

E represents a methylene or ethylene group,

G represents an n-alkylene group with 2 to 4 carbon atoms, whilst a methylene group of an n-propylene or n-butylene group adjacent to a phenyl nucleus may be replaced by an oxygen atom,

R_1 represents a hydrogen atom or a methoxy group,

R_2 represents a hydrogen atom or a methoxy group or

R_1 and R_2 together represent a methylenedioxy group,

R_3 represents a hydrogen atom or a methyl, hydroxy or methoxy group,

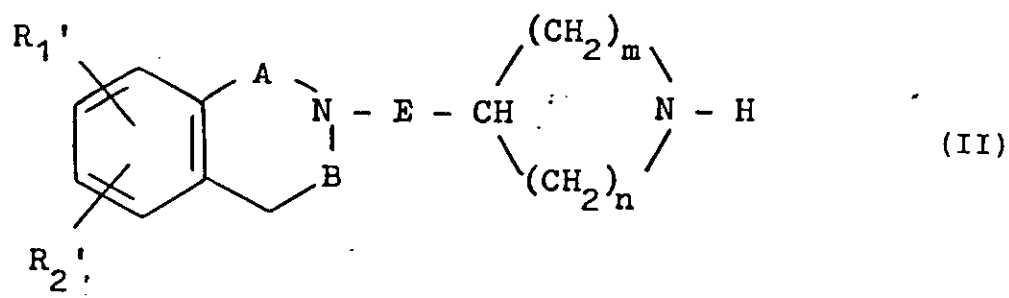
R_4 represents a hydrogen atom or a methoxy group or

R_3 and R_4 together represent a methylenedioxy group and

R_5 represents a hydrogen atom, and the enantiomers, diastereomers and acid addition salts thereof.

According to the invention, the new compounds of general formula I are obtained by the following processes:

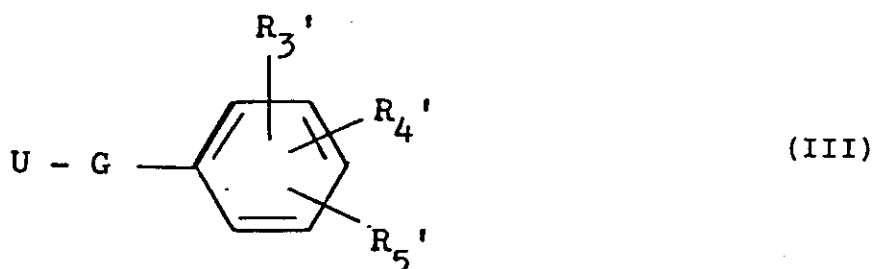
a) reacting a compound of general formula



wherein

A, B, E, m and n are as hereinbefore defined,
 R_1' represents a hydroxy, amino or alkylamino group
 protected by a protecting group or has the meanings
 given for R_1 hereinbefore and

R_2' represents a hydroxy group protected by a protecting
 group or has the meanings given for R_2 hereinbefore,
 with a compound of general formula



wherein

R_3' , R_4' and R_5' have the meanings given for R_3 ,
 R_4 and R_5 hereinbefore, but the hydroxy, amino
 or alkylamino groups contained in the groups R_3
 to R_5 may be protected by a protecting group, and

U represents a nucleophilic leaving group such
 as a halogen atom or a sulphonyloxy group, e.g.
 a chlorine, bromine or iodine atom, a methanesulphonyloxy,
 p-toluenesulphonyloxy or ethoxysulphonyloxy group,
 with optional subsequent splitting off of any protecting
 group used.

The protecting group used for a hydroxy group may be, for example, a trimethylsilyl, acetyl, benzoyl, benzyl or tetrahydropyranyl group and

the protecting group used for an amino or alkylamino group may be an acetyl, benzoyl, ethoxycarbonyl or benzyl group.

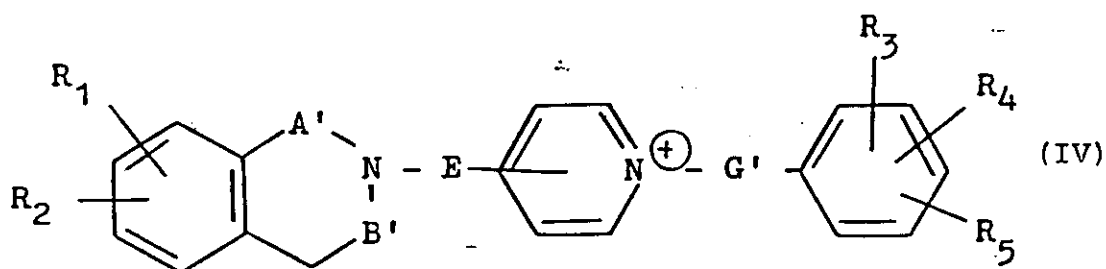
The reaction is conveniently carried out in a solvent or mixture of solvents such as acetone, diethylether, methylformamide, dimethylformamide, dimethylsulfoxide, benzene, chlorobenzene, tetrahydrofuran, benzene/tetrahydrofuran, dioxan or in an excess of the compounds of general formulae II and/or III used and optionally in the presence of an acid binding agent, e.g. an alkoxide such as potassium tert.butoxide, an alkali metal hydroxide such as sodium or potassium hydroxide, an alkali metal carbonate such as potassium carbonate, an alkali metal amide such as sodium amide, an alkali metal hydride such as sodium hydride, a tertiary organic base such as triethylamine or pyridine, whilst the latter may simultaneously also serve as solvent, or a reaction accelerator such as potassium iodide depending on the reactivity of the nucleophilically exchangeable group, conveniently at temperatures of between 0 and 150°C, preferably at temperatures of between 50 and 120°C, e.g. at the boiling temperature of the solvent used. However the reaction may also be carried out without a solvent. It is, however, particularly advantageous to perform the reaction in the presence of a tertiary organic base or an excess of the amine of general formula III used.

The optional subsequent splitting off of a protecting group used is preferably carried out by hydrolysis in an aqueous solvent, e.g. in water, isopropanol/water,

tetrahydrofuran/water or dioxan/water, in the presence of an acid such as hydrochloric or sulphuric acid or in the presence of an alkali metal base such as sodium hydroxide or potassium hydroxide at temperatures of between 0 and 100°C, preferably at the boiling temperature of the reaction mixture. However, a benzyl group is preferably split off by hydrogenolysis, e.g. with hydrogen in the presence of a catalyst such as palladium/charcoal in a solvent such as methanol, ethanol, ethyl acetate or glacial acetic acid, optionally with the addition of an acid such as hydrochloric acid at temperatures of between 0 and 50°C, but preferably at ambient temperature, under a hydrogen pressure of from 1 to 7 bar, preferably from 3 to 5 bar.

b) In order to prepare compounds of general formula I wherein G has the meanings given for G hereinbefore, with the exception of the groups containing a sulphenyl, sulphinyl or sulphonyl group, A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ group, B represents a methylene or carbonyl group and $m + n$ represent the number 4:

hydrogenating a compound of general formula



wherein

R_1 to R_5 and E are as hereinbefore defined, G' has the meanings given for G hereinbefore with the exception of the radicals containing a sulphur

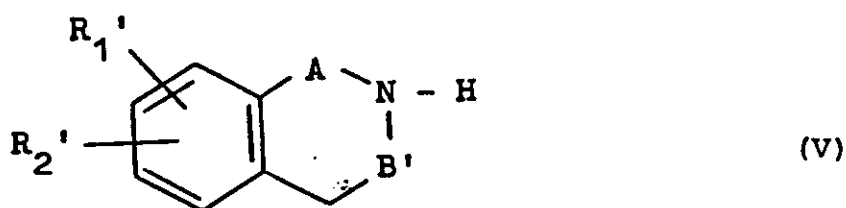
atom or a sulphinyl or sulphonyl group,
A' represents a $-\text{CH}=\text{CH}-$ or $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ group and
B' represents a methylene or carbonyl group.

The hydrogenation is preferably carried out in a solvent or mixture of solvents such as methanol, ethanol, ethyl acetate or glacial acetic acid with catalytically activated hydrogen, e.g. with hydrogen in the presence of platinum or palladium/charcoal, optionally in the presence of a base such as an alkoxide, e.g. sodium methoxide, under a hydrogen pressure of from 1 to 7 bar, preferably from 3 to 5 bar, and at temperatures of between 0 and 75°C but preferably at temperatures of between 20 and 50°C.

In the reaction, any benzyloxy group present may be converted into the corresponding hydroxy group.

c) In order to prepare compounds of general formula I wherein B represents a carbonyl or methylene group:

reacting a compound of general formula



wherein

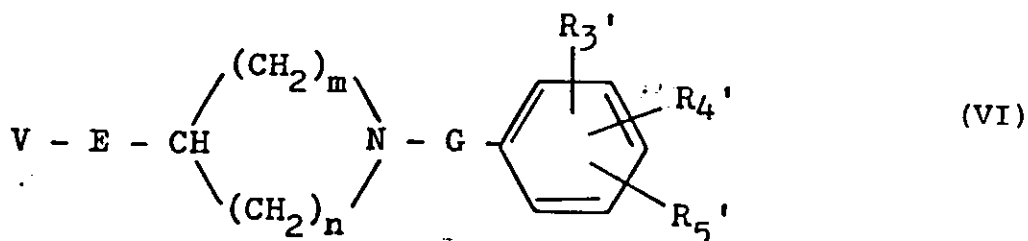
A is as hereinbefore defined,

R_1' represents a hydroxy, amino or alkylamino group protected by a protecting group or has the meanings given for R_1 hereinbefore,

R_2' represents a hydroxy group protected by a protecting group or has the meanings given for R_2 hereinbefore,

and

B' represents a carbonyl or methylene group,
with a compound of general formula



wherein

E, G, m and n are as hereinbefore defined,
R₃', R₄' and R₅' have the meanings given for R₃,
R₄ and R₅ hereinbefore, but the hydroxy, amino
or alkylamino groups contained in the groups R₃
to R₅ may be protected by a protecting group, and

V represents a nucleophilically exchangeable group
such as a halogen atom or a sulphonyloxy group,
e.g. a chlorine, bromine or iodine atom, a methane-
sulphonyloxy, p-toluenesulphonyloxy or ethoxysulphonyloxy
group, with optional subsequent splitting off of
any protecting groups used.

Suitable protecting groups for a hydroxy group
include, for example, trimethylsilyl, acetyl,
benzoyl, benzyl or tetrahydropyranyl groups and
suitable protecting groups for an amino or alkylamino
group include acetyl, benzoyl, ethoxycarbonyl
or benzyl groups.

The reaction is conveniently carried out in a solvent
or mixture of solvents such as methylformamide,
dimethylformamide, dimethylsulphoxide, benzene,
chlorobenzene, tetrahydrofuran, benzene/tetrahydrofuran

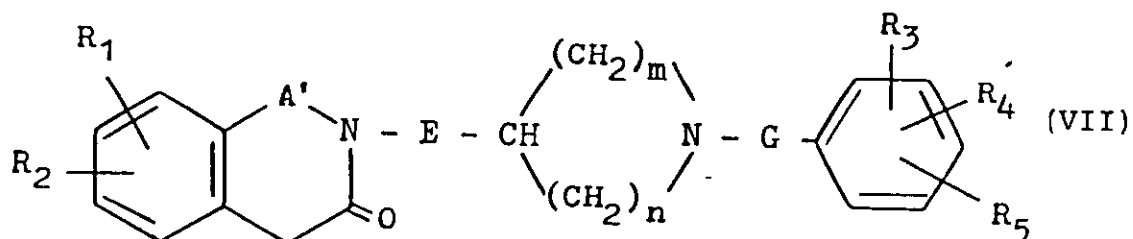
or dioxan in the presence of an acid binding agent, e.g. an alkoxide such as potassium tert.butoxide, an alkali metal hydroxide such as sodium or potassium hydroxide, an alkali metal carbonate such as potassium carbonate, an alkali metal amide such as sodium amide or an alkali metal hydride such as sodium hydride, conveniently at temperatures of between 0 and 150°C, preferably at temperatures of between 0 and 50°C.

The optional subsequent splitting off of any protecting group used is preferably carried out hydrolytically in an aqueous solvent, e.g. in water, isopropanol/water, tetrahydrofuran/water or dioxan/water, in the presence of an acid such as hydrochloric or sulphuric acid or in the presence of an alkali metal base such as sodium hydroxide or potassium hydroxide at temperatures of between 0 and 100°C, preferably at the boiling temperature of the reaction mixture. However, a benzyl group is preferably split off by hydrogenolysis, e.g. with hydrogen in the presence of a catalyst such as palladium/charcoal in a solvent such as methanol, ethanol, ethyl acetate or glacial acetic acid, optionally with the addition of an acid such as hydrochloric acid at temperatures of between 0 and 50°C, but preferably at ambient temperature, under a hydrogen pressure of from 1 to 7 bar, preferably from 3 to 5 bar.

In the reaction, any benzyloxy group present may be converted into the corresponding hydroxy group.

d) In order to prepare compounds of general formula I wherein A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group and B represents a thiocarbonyl group:

reacting a compound of general formula



wherein

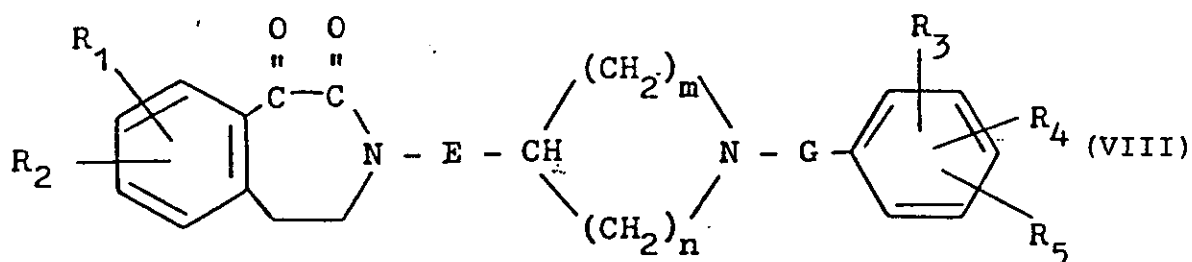
R_1 to R_5 , E, G, m and n are as hereinbefore defined and A' represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group, with a sulphurising agent.

The reaction is carried out with a sulphurising agent such as phosphorus pentasulphide or 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3-dithia-2,4-diphosphetan-2,4-disulfide conveniently in a solvent such as toluene or xylene at temperatures of between 50 and 150°C, e.g. at the boiling temperature of the reaction mixture.

e) In order to prepare compounds of general formula

I wherein A represents a $-\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CO}-$ group and B represents a methylene group:

reduction of a compound of general formula



wherein

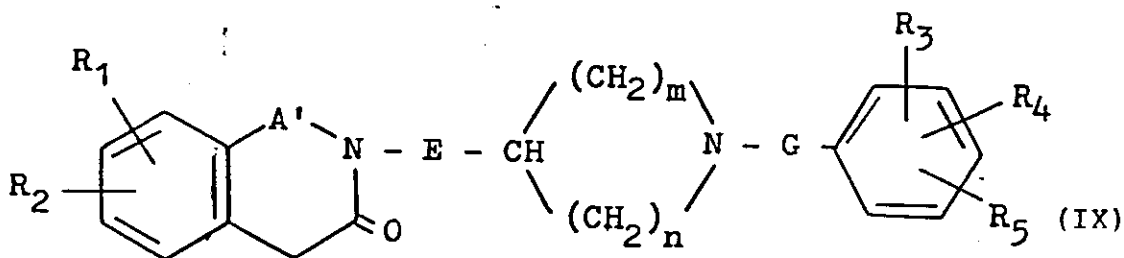
R_1 to R_5 , E, G, m and n are as hereinbefore defined.

The reaction is carried out in the presence of a suitable reducing agent such as a metal hydride, e.g. sodium borohydride, in a suitable solvent such as water/methanol or methanol/ether at temperatures of between 0 and 80°C, but preferably at temperatures of between 15 and 40°C.

f) In order to prepare compounds of general formula I wherein A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group and

B represents a methylene group:

reduction of a compound of general formula



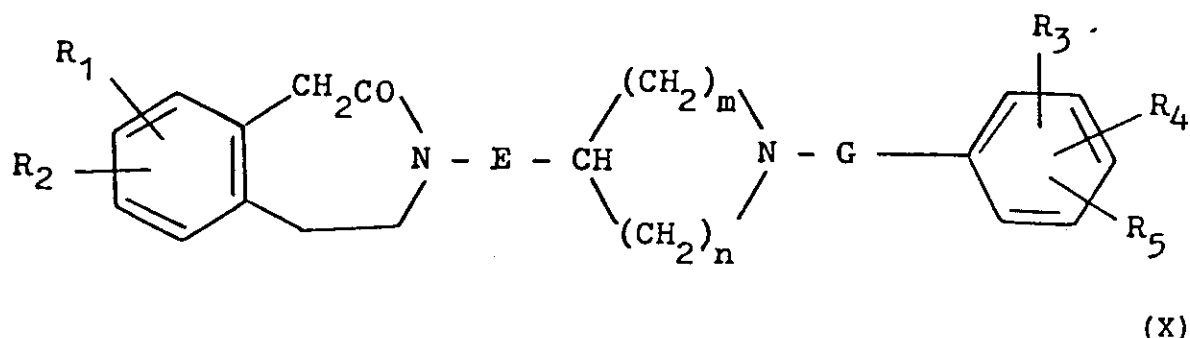
wherein

R_1 to R_5 , E, G, m and n are as hereinbefore defined and A' represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group.

The reduction is preferably carried out with a metal hydride such as lithium aluminium hydride or diborane or with a complex of borane and a thioether, e.g. with a borane-dimethylsulfide complex, in a suitable solvent such as diethyl ether or tetrahydrofuran at temperatures between 0 and 50°C, but preferably at temperatures of between 10 and 25°C.

g) In order to prepare compounds of general formula I wherein A represents a $-\text{COCO}-$ group:

oxidation of a compound of general formula



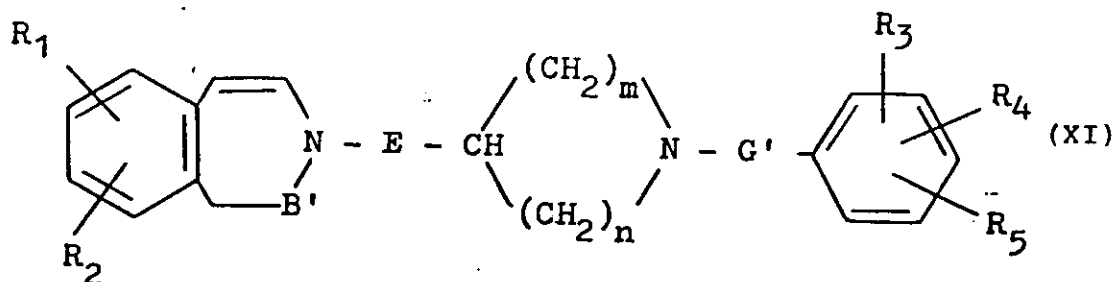
wherein

R_1 to R_5 , E, G, m and n are as hereinbefore defined.

The oxidation is preferably carried out with an oxidizing agent such as potassium permanganate, selenium dioxide or sodium dichromate in a suitable solvent or mixture of solvents such as water, water/dioxan, glacial acetic acid, water/glacial acetic acid or acetic anhydride at temperatures of between 0 and 100°C, preferably at temperatures of between 20 and 80°C.

h) In order to prepare compounds of general formula I wherein G has the meanings given for G hereinbefore, with the exception of the radicals containing a sulphur atom or a sulphinyl or sulphonyl group, A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ group and B represents a methylene or carbonyl group:

hydrogenation of a compound of general formula



wherein

R_1 to R_5 , E, m and n are as hereinbefore defined, G' has the meanings given for G hereinbefore, with the exception of the radicals containing a sulphur atom or a sulphinyl or sulphonyl group and

B' represents a methylene or carbonyl group.

The hydrogenation is carried out in a solvent or mixture of solvents such as methanol, ethanol, ethyl acetate or glacial acetic acid preferably with catalytically activated hydrogen, e.g. with hydrogen in the presence of platinum or palladium/charcoal, under a hydrogen pressure of from 1 to 7 bar, but preferably from 3 to 5 bar, and at temperatures of between 0 and 75°C, preferably at temperatures of between 20 and 50°C.

If a compound of general formula XI contains a benzyloxy group, this is converted during reduction into the corresponding hydroxy group.

If, according to the invention, a compound of general formula I wherein R_1 and/or R_3 represents a nitro group is obtained, this can be converted by reduction into a corresponding amino compound of general formula I, or

if a compound of general formula I is obtained wherein R_4 represents a hydroxy or amino group, this may be converted by acylation into a corresponding alkanesulphonyloxy or alkanoylamino compound of general formula I.

The subsequent reduction of the nitro compound is preferably carried out in a solvent such as water, water/ethanol, methanol, glacial acetic

acid, ethyl acetate or dimethylformamide, conveniently with hydrogen in the presence of a hydrogenation catalyst such as Raney nickel, platinum or palladium/charcoal, with metals such as iron, tin or zinc in the presence of an acid, with salts such as iron(II)sulphate, tin(II) chloride or sodium dithionite or with hydrazine in the presence of Raney nickel at temperatures of between 0 and 50°C, but preferably at ambient temperature.

The subsequent acylation is conveniently carried out in a solvent such as methylene chloride, chloroform, carbon tetrachloride, ether, tetrahydrofuran, dioxan, benzene, toluene, acetonitrile or dimethylformamide, preferably with a reactive derivative of the acid, for example with methanesulphonic acid chloride, ethanesulphonic acid chloride, n-propanesulphonic acid chloride, acetyl chloride, acetic anhydride or propionic anhydride, and optionally in the presence of an inorganic base such as sodium carbonate or a tertiary organic base such as triethylamine or pyridine, which may simultaneously serve as solvent, at temperatures of between -25°C and 100°C, but preferably at temperatures of between -10°C and the boiling temperature of the solvent used.

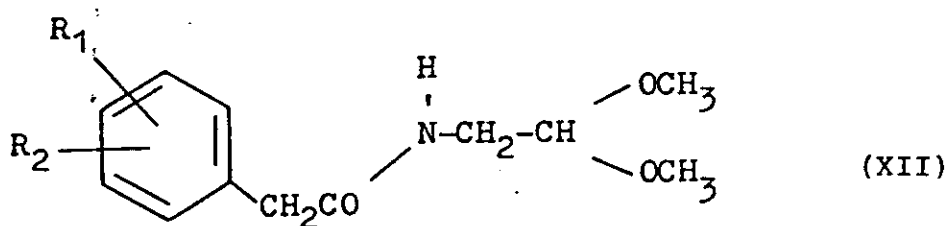
Since they have at least one chiral centre, the compounds of general formula I obtained can be resolved by conventional methods into their diastereomers, for example by column chromatography, and into their enantiomers, for example by column chromatography on a chiral phase or by crystallisation with optically active acids, e.g. with D- or L-monomethyl tartaric acid, D- or L-diacetyl tartaric acid, D- or L-tartaric acid, D- or L-lactic acid or D- or L-camphoric acid.

The compounds of general formula I obtained may

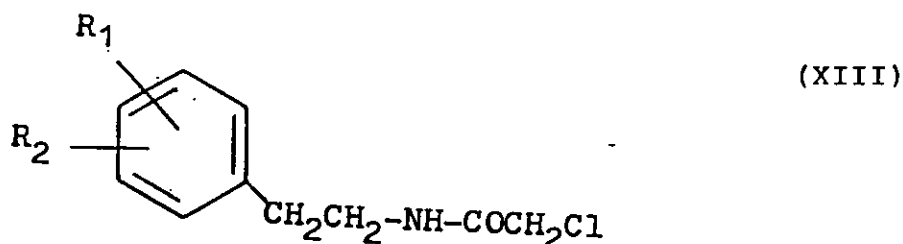
also be converted into the acid addition salts thereof, particularly for pharmaceutical use into the physiologically acceptable acid addition salts thereof with inorganic or organic acids. Suitable acids include, for example, hydrochloric, hydrobromic, sulphuric, phosphoric, acetic, lactic, citric, tartaric, succinic, maleic and fumaric acids.

The compounds of general formulae II to XI used as starting materials are known from the literature in some cases or may be obtained using methods known per se.

Thus, for example, a starting compound of general formula II is obtained by reacting a corresponding benzazepine with a corresponding halogen compound and optionally by subsequently reacting with a corresponding amine. The corresponding benzazepine of general formula V unsubstituted in the 3-position which is required for this is obtained by cyclising a corresponding compound, e.g. by cyclising a compound of general formula



or a compound of general formula



optionally followed by catalytic hydrogenation and/or reduction of the carbonyl group, for example with sodium borohydride/glacial acetic acid (see EP-A1-0,007,070, EP-A1-0,065,229 and EP-A1-0,109,639) and/or oxidation, e.g. with selenium dioxide.

A compound of general formulae IV and VII to XI used as starting material is preferably obtained by reacting a corresponding halogen compound with a corresponding amine, optionally followed by quaternisation and/or the splitting off of protecting groups used to protect hydroxy and/or amino groups.

As already mentioned hereinbefore, the new compounds of general formula I and the physiologically acceptable acid addition salts thereof with inorganic or organic acids have valuable pharmacological properties, particularly a long-lasting lowering effect on heart rate and the effect of reducing the O₂ requirement of the heart, with only minor side-effects on the central nervous system.

For example, the following compounds:

A = 3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one,

B = 3-[(N-(2-(3-methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one,

C = 3-[(N-(3-(4-methoxy-phenyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and

D = 3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-

2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-
2H-3-benzazepin-2-one

were tested for their biological properties as follows:

Effect on heart rate in rats:

The activity of the test substances on the heart rate was investigated, for each dosage, on 2 rats with an average weight of 250-300 g. The rats were anaesthetised with pentobarbital (50 mg/kg i.p. and 20 mg/kg s.c.). The test substances were injected in aqueous solution into the jugular vein (0.1 ml/100 g).

The blood pressure was measured using a cannula inserted in a carotid artery and the heart rate was recorded from an ECG (second or third derivation) derived with needle electrodes. The heart rate of the animals in the control period was between 350 and 400 beats per minute (b/min).

The following Table contains the values found:

Substance	Dosage [mg/kg]	Lowering of heart rate measured 20 minutes after administration of substance [b/min]
A	5.0	- 208
B	5.0	- 148
C	5.0	- 135
D	5.0	- 125

When administered in therapeutic doses the compounds

prepared according to the invention show no toxic side effects of any kind. Thus, when administered intravenously to mice, even in a high dosage of 20 mg/kg, substances A and D showed no toxic side effects apart from a slight sedation.

In view of their pharmacological properties, the compounds prepared according to the invention are suitable for the treatment of sinus tachycardia of various origins and for the prevention and treatment of ischaemic heart disease.

The dosage required to achieve this effect is conveniently from 0.01 to 0.2 mg/kg of body weight, preferably from 0.03 to 0.15 mg/kg of body weight, once or twice a day. The compounds of general formula I and the physiologically acceptable acid addition salts thereof with inorganic or organic acids produced according to the invention may be incorporated, optionally together with other active substances, with one or more inert conventional carriers and/or diluents, e.g. with corn starch, lactose, glucose, microcrystalline cellulose, magnesium stearate, polyvinylpyrrolidone, citric acid, tartaric acid, water, water/ethanol, water/glycerol, water/sorbitol, water/polyethyleneglycol, propyleneglycol, carboxymethyl-cellulose or fatty substances such as hard fat or suitable mixtures thereof, to produce conventional galenic preparations such as tablets, coated tablets, capsules, powders, suspensions, drops, ampoules, syrups or suppositories.

The following Examples are intended to illustrate the invention:

Example A

N-Benzyl-3-(hydroxymethyl)-piperidine

A mixture of 40.3 g (0.35 mol) of 3-(hydroxymethyl)-piperidine, 97.4 ml (0.70 mol) of triethylamine and 40.3 ml (0.35 mol) of benzyl chloride is heated to 95°C within 30 minutes and left at this temperature for 2 hours. After cooling the reaction mixture is dissolved in a mixture of 2 molar sodium hydroxide solution and ethyl acetate. The organic phase is washed with water, separated off, dried over magnesium sulphate and concentrated by evaporation in vacuo.

Yield: 57.2 g (79.6% of theory),

Rf value: 0.45 (aluminium oxide neutral, eluant: 3% ethanol in methylene chloride).

Example B

N-Benzyl-3-(bromomethyl)-piperidine

55.1 g (0.268 mol) of N-benzyl-3-(hydroxymethyl)-piperidine are added to 400 ml of 48% hydrobromic acid with vigorous stirring and the mixture is refluxed for 1 hour. Then hydrogen bromide is introduced to saturation point (about 1 hour), the mixture is refluxed for another hour and left to stand overnight. It is then neutralised with solid potassium carbonate whilst cooling with ice and then extracted with methylene chloride. The organic phase is dried over magnesium sulphate and concentrated by evaporation in vacuo.

Yield: 52.0 g (72.2% of theory),

Rf value: 0.85 (aluminium oxide neutral, eluant: methylene chloride).

Example C

3-[(N-Benzyl-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one

17.54 g (0.08 mol) of 7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one are suspended in 150 ml of dimethylsulphoxide and 8.98 g (0.08 mol) of potassium tert.butoxide are added with stirring. After 45 minutes, 21.45 g (0.08 mol) of N-benzyl-3-(bromomethyl)-piperidine dissolved in 50 ml of dimethylsulphoxide are added dropwise to the resulting solution with stirring. After 2 hours the mixture is poured onto ice water. The aqueous phase is extracted three times, each time with 150 ml of ethyl acetate. The combined organic phases are washed with water, dried over magnesium sulphate, concentrated by evaporation in vacuo and purified over 800 g of aluminium oxide (neutral, activity II-III) with methylene chloride and then with increasing amounts of ethanol (up to 3%).

Yield: 14.3 g (44% of theory),

Rf value: 0.35 (aluminium oxide neutral, eluant: 1% ethanol in methylene chloride).

Example D

3-[(Piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

14.3 g (0.0352 mol) of 3-[(N-benzyl-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one are hydrogenated in 120 ml of glacial acetic acid in the presence of 1.5 g of 10% palladium/charcoal for 4 hours at 50°C under 5 bar of hydrogen. The catalyst is then removed by suction filtering, the glacial acetic acid is distilled off in vacuo

and, after the addition of water, the residue is neutralised with potassium carbonate. The greasy precipitate is extracted with methylene chloride, the organic phase is dried over magnesium sulphate and concentrated by evaporation in vacuo.

Yield: 9.3 g (83% of theory),

Melting point: 152-156°C.

Example E

3-[(Pyridin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one

2.2 g (0.01 mol) of 7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one are suspended in 10 ml of dimethylsulphoxide and 1.12 g (0.01 mol) of potassium tert.but-oxide are added with stirring. After 60 minutes, 1.3 g (0.01 mol) of 3-picolylochloride dissolved in 10 ml of dimethylsulphoxide are added dropwise to the resulting solution with stirring. After 1 hour it is poured onto ice water. The aqueous phase is extracted twice with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with water, dried over magnesium sulphate, concentrated by evaporation in vacuo and purified over 200 g of aluminium oxide (neutral, activity II-III) with methylene chloride and then with increasing quantities of methanol (up to 0.8%).

Yield: 1.4 g (45.2% of theory),

Melting point: 144-146°C.

Example F

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyridinium-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one bromide

A mixture of 1.1 g (0.0035 mol) of 3-[(pyridin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl bromide is heated to 110°C for 6 hours. After cooling, the reaction mixture is dissolved in a little methanol/methylene chloride and added dropwise to 200 ml of diethylether, with vigorous stirring. The precipitate obtained is suction filtered and dried.
Yield: 1.6 g (80% of theory),
Melting point: 147-150°C.

Example G

N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-(hydroxymethyl)-piperidine

A mixture of 2.30 g (0.02 mol) of 3-(hydroxymethyl)-piperidine, 5.5 ml (0.04 mol) of triethylamine and 4.90 g (0.02 mol) of 2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl bromide is refluxed for 2 hours. After cooling, the reaction mixture is dissolved in a mixture of 2 molar sodium hydroxide solution and methylene chloride. The organic phase is washed with water, separated off, dried over magnesium sulphate, evaporated down in vacuo and purified over 300 g of aluminium oxide (neutral, activity II-III) with methylene chloride and then with increasing amounts of ethanol (up to 2%).
Yield: 4.4 g (78.7% of theory),
Melting point: 87.5-89°C.

Example H

N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-(bromomethyl)-piperidine

4.4 g (0.0157 mol) of N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-(hydroxymethyl)-piperidine are dissolved in 70 ml of carbon tetrachloride and cooled to 0°C. Then 1.63 ml (0.0173 mol) of phosphorus tribromide is added, whereupon a bulky precipitate is immediately formed. The mixture is stirred for 15 hours at ambient temperature, water is added and the mixture is neutralised with 2 molar sodium hydroxide solution. The organic phase is separated off, washed with water, dried over magnesium sulphate, concentrated by evaporation in vacuo and purified over 310 g of aluminium oxide (neutral, activity II-III) with methylene chloride and then with increasing amounts of ethanol (up to 5%).

Yield: 2.0 g (37.2% of theory),

R_f value: 0.5 (aluminium oxide neutral, eluant: 2% ethanol in methylene chloride).

Example I

N-Benzyl-caprolactam

33.9 g (0.3 mol) of caprolactam are dissolved in 200 ml of absolute dimethylsulphoxide and 100 ml of absolute tetramethyl urea and 14.4 g (0.33 mol) of 55% sodium hydride/oil dispersion is added in batches. The resulting jelly-like precipitate is stirred for 2 hours at ambient temperature. Then 38 g = 34.4 ml (0.3 mol) of benzyl chloride are added dropwise, the mixture is stirred for 2 hours at ambient temperature and then poured

onto ice water. The aqueous phase is extracted twice with ethyl acetate. The organic phases are combined, washed four times with water, dried over magnesium sulphate and concentrated by evaporation in vacuo. The residue remaining is distilled in vacuo.
Yield: 49.9 g (81.8% of theory),
BP_{0.27 mm Hg}: 110-114°C.

Example K

1-Benzyl-caprolactam-3-carboxylic acid

180 ml of 1.6 molar butyl lithium solution in n-hexane are added at -60°C to 33.9 g = 47.1 ml (0.33 mol) of diisopropylamine in 450 ml of absolute ether, with stirring and under nitrogen. Then, whilst cooling is continued, 48.8 g (0.24 mol) of N-benzyl-caprolactam dissolved in 150 ml of absolute ether are added dropwise thereto. After the mixture has been stirred for 10 minutes the cooling bath is taken away and carbon dioxide is bubbled in for 15 minutes. The reaction mixture is poured onto ice, the ethereal phase is separated off and extracted twice with 2 molar sodium hydroxide solution. The aqueous/alcoholic phases are combined, extracted with ether, acidified with concentrated hydrochloric acid and extracted twice with methylene chloride. The combined methylene chloride phases are dried over magnesium sulphate and the solvent is distilled off in vacuo.
Yield: 15.7 g (26.5% of theory),
IR spectrum (methylene chloride): 1735 and 1600 cm⁻¹ (CO).

Example L

1-Benzyl-3-hydroxymethyl-hexahydro-azepine

14.8 g (0.06 mol) of 1-benzyl-caprolactam-3-carboxylic acid dissolved in 300 ml of absolute tetrahydrofuran are added dropwise to 6.84 g (0.18 mol) of lithium aluminium hydride in 300 ml of absolute tetrahydrofuran. The mixture is then refluxed for 6 hours, then 6.8 ml of water, 6.8 ml of 2-molar sodium hydroxide solution and 21 ml of water are added, whilst cooling with ice water. The precipitate is removed by suction filtering, washed with tetrahydrofuran and the filtrate is concentrated by evaporation in vacuo. The residue is purified by column chromatography over aluminium oxide N (activity II, eluant: methylene chloride).

Yield: 8.4 g (63.8% of theory),

IR spectrum (methylene chloride): 3620 cm^{-1} (OH)

Example M

1-Benzyl-3-bromomethyl-hexahydro-azepine

8.3 g (0.038 mol) of 1-benzyl-3-hydroxymethyl-hexahydro-azepine are dissolved in 200 ml of carbon tetrachloride and 16 ml of phosphorus tribromide are added.

The mixture is stirred for 6 hours at ambient temperature, water is then added whilst the mixture is cooled with ice and it is made slightly alkaline with 2-molar sodium hydroxide solution. The aqueous solution is separated off and extracted twice with methylene chloride. The organic phases are combined, dried over magnesium sulphate and concentrated by evaporation in vacuo.

Yield: 8.9 g (82% of theory).

Example N

3-[(N-Benzyl-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one

2.3 g (0.02 mol) of potassium tert.butoxide are added to a solution of 4.4 g (0.02 mol) of 7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one in 100 ml of absolute dimethylsulphoxide. After stirring for 30 minutes at ambient temperature, 5.6 g (0.020 mol) of 1-benzyl-3-bromomethyl-hexahydro-azepine are added and the resulting mixture is stirred for 2 hours at ambient temperature. The reaction mixture is dissolved in ethyl acetate and extracted several times with water. The organic phase is dried over magnesium sulphate and evaporated down in vacuo. The residue is purified by column chromatography over aluminium oxide N (activity II, eluant: methylene chloride, methylene chloride + 0.3% ethanol). Yield: 4.2 g (50% of theory), IR spectrum (methylene chloride): 1655 cm^{-1} (CO)

Example O

3-[(Hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

4.2 g (0.01 mol) of 3-[(N-benzyl-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one are hydrogenated in 100 ml of glacial acetic acid in the presence of 0.5 g of 10% palladium/charcoal for 14 hours at 50 psi and at 50°C. The catalyst is removed by suction filtering and the glacial acetic acid is distilled off in vacuo. The residue is taken up in water, made alkaline with 2-molar sodium hydroxide solution and extracted several times with methylene chloride. The organic extract

is dried over magnesium sulphate and concentrated by evaporation in vacuo. Purification by column chromatography is carried out over aluminium oxide N (activity II, eluant: methylene chloride + 1% ethanol).

Yield: 2.6 g (78.2% of theory),

IR spectrum (methylene chloride): 1650 cm^{-1} (CO).

Example P

7-Carbethoxymethyl-caprolactam

At 0°C 9.2 g = 9 ml (0.05 mol) of ethyl cyclohexanone-2-acetate are added dropwise to 50 ml of concentrated sulphuric acid. Then 3.25 g (0.05 mol) of sodium azide are added in batches. After stirring for 10 hours at 0°C the reaction mixture is poured onto ice water and neutralised with concentrated ammonia with further cooling. After the solution has been saturated with sodium chloride it is extracted several times with n-butanol to which 10% methylene chloride is added. The extract is evaporated down in vacuo and the residue is separated by column chromatography over aluminium oxide N (activity II, eluant: methylene chloride + 0.5% ethanol).
Yield: 5.7 g (56.6% of theory),
Melting point: $108-109^{\circ}\text{C}$.

Example Q

2-(2-Hydroxyethyl)-hexahydro-azepine-hydrochloride

5.6 g (0.028 mol) of 7-carbethoxymethyl-caprolactam dissolved in 50 ml of absolute dioxan are added dropwise to 2.6 g (0.06 mol) of lithium aluminium hydride in 100 ml of absolute dioxan, with stirring and refluxing. The mixture is refluxed for 18

hours and then whilst it is cooled with ice water, 2.3 ml of water, 2.3 ml of 15% sodium hydroxide solution and 6.9 ml of water are added. The precipitate is removed by suction filtering and washed with ether. The filtrate is concentrated by evaporation in vacuo, the residue is dissolved in ether and precipitated with ethereal hydrochloric acid.

Yield: 3 g (59.6% of theory),

Melting point: 75°C.

Example R

N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-2-(2-hydroxyethyl)-hexahydro-azepine

2.9 g (0.016 mol) of 2-(2-hydroxyethyl)-hexahydro-azepine-hydrochloride are liberated with concentrated sodium hydroxide solution, taken up in methylene chloride and, after drying, evaporated down over magnesium sulphate. The residue is refluxed for 2 hours with 3.9 g (0.016 mol) of 2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethylbromide in 10 ml of triethylamine. After cooling, the reaction mixture is combined with 2 molar sodium hydroxide solution/methylene chloride. The alkaline phase is separated off and extracted twice with methylene chloride and the combined organic phases are dried over magnesium sulphate. The solvent is distilled off in vacuo and the residue is purified by column chromatography over aluminium oxide N (activity II, eluant: methylene chloride).

Yield: 3.7 g (75.2% of theory).

Example S

2-(2-Bromoethyl)-1-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-hexahydro-azepine

4 ml of phosphorus tribromide are added dropwise to 2.9 g (9.4 mmol) of N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-2-(2-hydroxyethyl)-hexahydro-azepine in 100 ml of carbon tetrachloride, whilst cooling with ice, and the mixture is stirred for 15 hours at ambient temperature. Then water is added, whilst cooling with ice water is continued, and the mixture is made slightly alkaline with 2 molar sodium hydroxide solution. The aqueous/alkaline solution is separated off and extracted twice with methylene chloride. The combined organic solutions are dried over magnesium sulphate and concentrated by evaporation in vacuo. Yield: 3.6 g (100% of theory).

Example T

3-[(Pyridin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one

a) (Pyridin-3-yl)-methylamino-N-acetaldehyde-dimethyl acetal

5.36 g (0.050 mol) of pyridine-3-aldehyde and 5.26 g (0.050 mol) of aminoacetaldehyde-dimethylacetal are hydrogenated in 80 ml of ethanol in the presence of 0.8 g of 10% palladium/activated charcoal for 2 hours at 20°C under 5 bar. The catalyst is then removed by suction filtering and the ethanol is distilled off in vacuo.

Yield: 9.4 g (96% of theory),

Rf value: 0.25 (aluminium oxide, eluant: 2% ethanol in methylene chloride).

b) 3,4-Dimethoxy-phenylacetic acid-N-(acetaldehyde-dimethyl-acetal)-N-[(pyridin-3-yl)-methyl])-amide

7.85 g (0.040 mol) of (pyridin-3-yl)-methylamino-N-acetaldehyde-dimethylacetal and 4.4 g (0.044 mol) of triethylamine are dissolved in 50 ml of methylene chloride. Whilst cooling with ice, 8.58 g (0.040 mol) of 3,4-dimethoxy-phenylacetic acid chloride are added dropwise to this mixture and the resulting mixture is stirred for 1 hour at 20°C. It is then extracted 3 times with water and the organic phase is dried over magnesium sulphate and then concentrated by evaporation.

Yield: 12.6 g (84% of theory)

Rf value: 0.5 (on silica gel, eluant: 5% ethanol in methylene chloride).

c) 3-[(Pyridin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one

3.74 g (0.010 mol) of 3,4-dimethoxy-phenylacetic acid-N-(acetaldehyde-dimethylacetal)-N-[(pyridin-3-yl)-methyl]-amide are dissolved in 10 ml of concentrated hydrochloric acid and 10 ml of glacial acetic acid and stirred for 60 hours at 20°C. The mixture is then poured onto ice water, neutralised with 25% sodium hydroxide solution and extracted twice with methylene chloride. The organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered off and concentrated by rotation.

Yield: 1.85 g (60% of theory),

Melting point: 144-146°C (from acetone).

Example U

N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-tosyloxymethyl-pyrrolidine

a) N-Benzyl-2-pyrrolidone

14.4 g (0.33 mol) of 50% sodium hydride dispersion in oil are added in batches to 25.5 g (0.3 mol) of 2-pyrrolidone in 300 ml of absolute dimethylsulphoxide. The mixture is then stirred for 5 hours at 40 to 50°C and at 25-30°C 56.4 g = 39.2 ml (0.33 mol) of benzyl bromide are added dropwise. After stirring for 10 hours at ambient temperature the reaction mixture is dissolved in 500 ml of ethyl acetate and extracted several times with water. The organic phase is separated off, dried over magnesium sulphate and the solvent is eliminated in vacuo. The residue obtained is purified over 900 g of aluminium oxide (neutral, activity II) with methylene chloride and 0.1% ethanol.

Yield: 35.6 g (67.7% of theory),

Rf value: 0.77 (aluminium oxide, neutral, eluant: 5% ethanol in methylene chloride).

b) N-Benzyl-2-pyrrolidone-3-carboxylic acid

At -60°C, 150 ml of 1.6 molar butyl lithium solution in n-hexane are added to 28.3 g = 39.3 ml (0.28 mol) of diisopropylamine in 400 ml of absolute ether, with stirring and under nitrogen. 35.1 g (0.2 mol) of N-benzyl-2-pyrrolidone dissolved in 150 ml of absolute ether are added dropwise thereto at -60°C. The cooling bath is taken away and dry carbon dioxide is introduced for 15 minutes. After stirring for 10 minutes the mixture is poured onto ice, the organic phase is separated off and extracted twice

with 2 molar sodium hydroxide solution. The combined aqueous phases are extracted once with ether and then acidified with concentrated hydrochloric acid, with cooling. The aqueous phase is extracted twice with methylene chloride and, after the organic phase has been dried over magnesium sulphate, it is concentrated by evaporation in vacuo.

Yield: 35 g (79.8% of theory),

Rf value: 0.42 (silica gel, eluant: 5% ethanol in methylene chloride).

c) N-Benzyl-3-hydroxymethyl-pyrrolidine

35 g (0.16 mol) of N-benzyl-2-pyrrolidone-3-carboxylic acid dissolved in 250 ml of absolute tetrahydrofuran is added dropwise, with stirring, to 12.2 g (0.32 mol) of lithium aluminium hydride in 350 ml of absolute tetrahydrofuran. After refluxing for 6 hours, 18.2 ml of water, 12.2 ml of 15% sodium hydroxide solution and 36.6 ml of water are added, whilst cooling with ice water. The precipitate formed is suction filtered and washed with tetrahydrofuran. The combined filtrates are concentrated by evaporation in vacuo and the residue obtained is purified over 900 g of aluminium oxide (neutral, activity II) with methylene chloride and then with increasing amounts of ethanol (up to 2%).

Yield: 16 g (52.3% of theory),

Rf value: 0.42 (aluminium oxide, neutral, eluant: 5% ethanol in methylene chloride).

d) 3-Hydroxymethyl-pyrrolidine

14 g (0.073 mol) of N-Benzyl-3-hydroxymethyl-pyrrolidine are hydrogenated for 7 hours at 50°C and at 5 bar in 300 ml of methanol and in the presence of 1.5 g of 20% palladium hydroxide/activated charcoal.

The catalyst is then removed by suction filtering and the filtrate is concentrated by evaporation in vacuo.

Yield: 7.3 g (99% of theory),

Mass spectrum: molecular peak 101

e) N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-hydroxymethyl-pyrrolidine

3 g (0.03 mol) of 3-hydroxymethyl-pyrrolidine and 7.5 g of 2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethylbromide are heated in 20 ml of triethylamine for 7 hours at 100°C. The excess triethylamine is then distilled off in vacuo and the residue obtained is dissolved in methylene chloride and 6 molar sodium hydroxide solution. The organic phase is separated off, dried over magnesium sulphate and concentrated by evaporation in vacuo. The residue obtained is then purified over 400 g of alumium oxide (neutral, activity II) with methylene chloride and with increasing amounts of ethanol (up to 1%).

Yield: 5.4 g (67.8% of theory),

Rf value: 0.41 (aluminium oxide, neutral, eluant: 5% ethanol in methylene chloride).

f) N-[2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-tosyloxymethyl-pyrrolidine

1.3 g (0.005 mol) of N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-hydroxymethyl-pyrrolidine are dissolved in 10 ml of pyridine, 1.05 g (0.0055 mol) of p-toluenesulphonic acid chloride are added and the mixture is stirred for 6 hours at ambient temperature. The excess pyridine is then distilled off in vacuo, the residue obtained is dissolved in methylene chloride and the organic phase is extracted with ice water. After the organic phase has been dried

over magnesium sulphate it is concentrated by evaporation
in vacuo.

Yield: 1.4 g (66.7% of theory),

Rf value: 0.40 (aluminium oxide, neutral, eluant:
2% ethanol in methylene chloride).

Example 1

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

A mixture of 6.37 g (0.020 mol) of 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one, 5.6 ml (0.040 mol) of triethylamine and 4.90 g (0.020 mol) of 2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl bromide is refluxed for 2 hours. The initial suspension changes into a clear solution and after about 30 minutes begins to precipitate in a jelly-like form. After cooling, the reaction mixture is dissolved in a mixture of 2 molar sodium hydroxide solution and methylene chloride. The organic phase is separated off, washed with water, dried over magnesium sulphate, evaporated down in vacuo and purified over 800 g of aluminium oxide (neutral, activity II-III) with methylene chloride and then with increasing quantities of ethanol (up to 2%). The hydrochloride is precipitated from a solution in acetone with methanolic hydrochloric acid.

Yield: 6.2 g (59.7% of theory),

Melting point: 218-219°C

Calculated: C 64.79 H 7.57 N 5.40

Found: 64.88 7.55 5.21

Example 2

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrobromide

3.7 g (0.0067 mol) of 3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyridinium-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one-bromide are hydrogenated

in 70 ml of methanol in the presence of 0.7 g of platinum dioxide for 3 hours at ambient temperature and under 5 bar. The catalyst is removed by suction filtering, the methanol is distilled off in vacuo and the residue is dissolved in a little methanol and mixed with acetone. The precipitate is suction filtered and dried.

Yield: 2.7 g (71.4% of theory),

Melting point: 225-227°C

Calculated: C 59.68 H 6.98 N 4.97

Found: 59.45 7.10 5.00

Example 3

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

1.01 g (0.005 mol) of 7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one are suspended in 10 ml of dimethylsulphoxide and 0.56 g (0.005 mol) of potassium tert.butoxide are added with stirring. After 45 minutes, 1.7 g (0.005 mol) of N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-(bromomethyl)-piperidine dissolved in 5 ml of dimethylsulphoxide are added dropwise to the resulting solution with stirring. After 40 minutes it is poured onto ice water. The aqueous phase is extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases are washed with water, dried over magnesium sulphate, concentrated by evaporation in vacuo and purified over 200 g of aluminium oxide (neutral, activity II-III) with methylene chloride and then with increasing amounts of ethanol (up to 0.5%). The hydrochloride is precipitated from a solution in acetone using methanolic hydrochloric acid.

Yield: 0.62 g (23.9% of theory),

Melting point: 117-121°C

Calculated: C 65.04 H 7.21 N 5.42

Found: 64.86 7.18 5.35

Example 4

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-dihydrochloride

A solution of 0.96 g (0.002 mol) of 3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one in 20 ml of tetrahydrofuran is added dropwise, under a nitrogen atmosphere, to a solution of 0.24 ml (0.002 mol) of boron trifluoride etherate and 0.3 ml (0.003 mol) of borane dimethylsulphide complex (10 molar solution in toluene) and the resulting mixture is then refluxed for 3 hours. After the reaction mixture has cooled, methanol is added dropwise thereto. Then 2 ml of methanolic hydrochloric acid are added and the mixture is refluxed for 2 hours. The methanol and tetrahydrofuran are distilled off and the residue is mixed with water and then neutralised with 2 molar sodium hydroxide solution. The greasy precipitate is extracted with methylene chloride. The organic phase is dried over magnesium sulphate, concentrated by evaporation in vacuo and purified over 50 g of aluminium oxide (neutral, activity II-III) with methylene chloride and then with increasing amounts of ethanol (up to 0.5%). The dihydrochloride is precipitated from a solution in acetone using methanolic hydrochloric acid.

Yield: 0.28 g (27.7% of theory),

Melting point: 238-240°C

Calculated: C 62.09 H 7.81 N 5.17

Found: 61.88 7.84 5.42

Example 5

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-thione-hydrochloride

1.4 g (0.0029 mol) of 3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 0.41 g (0.0018 mol) of phosphorus pentasulphide are heated to 100°C in 20 ml of pyridine for 3 hours. After concentration in vacuo the residue obtained is purified over 120 g of aluminium oxide (neutral, activity II-III) with ethyl acetate/cyclohexane (80/20). The hydrochloride is precipitated from a solution in acetone with methanolic hydrochloric acid.

Yield: 0.47 g (30.3% of theory),

Melting point: 206-207°C

Calculated: C 62.84 H 7.35 N 5.24 S 5.99

Found: 62.54 7.43 5.35 6.15

Example 6

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-1,2-dione

3.8 g (0.0079 mol) of 3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one are added at 70°C to a suspension of 1.4 g (0.0128 mol) of selenium dioxide and 0.8 g of kieselguhr in dioxan/water and refluxed for 16 hours. After cooling, the mixture is diluted with a little ethanol and suction filtered. The filtrate is evaporated down in vacuo

and purified over 310 g of aluminium oxide (neutral, activity II-III) with methylene chloride and increasing amounts of ethanol (up to 1%).

Yield: 2.15 g (54.8% of theory),

Melting point: 130-132°C

Calculated: C 67.72 H 7.31 N 5.64

Found: 67.53 7.14 5.65

Example 7

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1-hydroxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

0.70 g (0.0014 mol) of 3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-1,2-dione are dissolved in a mixture of methanol and water (95:5), 0.060 g (0.0016 mol) of sodium borohydride are added and the mixture is stirred for 20 minutes at ambient temperature. Then it is acidified with 2 molar hydrochloric acid, neutralised with ammonia and extracted with methylene chloride. The organic phase is dried over magnesium sulphate, concentrated by evaporation in vacuo and the residue obtained is purified over 100 g of aluminium oxide (neutral, activity II-III) with methylene chloride and then with increasing amounts of ethanol (up to 15%). The hydrochloride is precipitated from a solution in acetone using methanolic hydrochloric acid.

Yield: 0.47 g (62.3% of theory),

Melting point: 118-124°C

Calculated: C 62.85 H 7.35 N 5.24

Found: 62.60 7.39 5.30

Example 8

3-[(N-(2-(4-Amino-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-dihydrochloride

1.7 g (0.0036 mol) of 3-[(N-(2-(4-nitro-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one are hydrogenated in 40 ml of methanol in the presence of 0.3 g of 10% palladium/charcoal for 2 hours at ambient temperature and under 5 bar of hydrogen. Then the catalyst is removed by suction filtering and the methanol is distilled off in vacuo. The hydrochloride is precipitated from a solution of the residue in acetone using methanolic hydrochloric acid.

Yield: 1.1 g (59.8% of theory),

Melting point: 236-240°C

Calculated: C 61.17 H 7.31 N 8.23

Found: 60.85 7.63 8.12

Example 9

3-[(N-(2-(4-Acetamino-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

0.88 g (0.002 mol) of 3-[(N-(2-(4-amino-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 0.3 ml (0.0022 mol) of triethylamine are dissolved in 10 ml of methylene chloride and 0.16 ml (0.0022 mol) of acetyl chloride are added dropwise with stirring. After 30 minutes water is added. The aqueous phase is extracted three times with methylene chloride. The organic phase is dried over magnesium sulphate and evaporated down in vacuo. The hydrochloride is precipitated

from a solution of the residue in acetone using methanolic hydrochloric acid.

Yield: 0.61 g (59.1% of theory),

Melting point: 187-192°C

Calculated: C 65.16 H 7.42 N 8.14

Found: 64.95 7.45 7.94

Example 10

3-[(N-(3-(4-Amino-3,5-dibromo-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 3-(4-amino-3,5-dibromo-phenoxy)-propyl chloride analogously to Example 1.

Yield: 20.4% of theory,

Melting point: > 95°C (decomp.)

Calculated: C 49.00 H 5.48 N 6.35 Br 24.15

Found: 49.12 5.80 5.83 24.00

Example 11

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethylbromide analogously to Example 1.

Yield: 31.7% of theory,

Melting point: 142-143°C

Calculated: C 64.47 H 7.01 N 5.57

Found: 64.36 7.17 5.42

Example 12

3-[(N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 3,4-dimethoxy-benzyl chloride analogously to Example 1.

Yield: 30.7% of theory,

Melting point: 135°C (decomp.)

Calculated: C 63.68 H 6.80 N 5.73

Found: 63.45 7.02 5.41

Example 13

3-[(N-(2-Phenylethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 2-phenylethylbromide analogously to Example 1.

Yield: 43.5% of theory,

Melting point: 241-243°C

Calculated: C 68.03 H 7.69 N 6.10

Found: 67.89 7.89 6.36

Example 14

3-[(N-(2-(3-Nitro-4-acetamino-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 2-

(3-nitro-4-acetamino-phenyl)-ethyl bromide analogously to Example 1.

Yield: 22.3% of theory,

Melting point: $> 173^{\circ}\text{C}$ (decomp.)

Calculated: C 59.94 H 6.65 N 9.99

Found: 59.92 6.77 9.98

Example 15

3-[(N-(2-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(3,4,5-trimethoxy-phenyl)-ethyl bromide analogously to Example 1.

Yield: 22.6% of theory,

Melting point: $135-137^{\circ}\text{C}$

Calculated: C 63.53 H 7.53 N 5.10

Found: 63.50 7.82 5.09

Example 16

3-[(N-(3-(4-Methoxy-phenyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 3-(4-methoxyphenyl)-propyl bromide analogously to Example 1.

Yield: 29.4% of theory

Melting point: $215-218^{\circ}\text{C}$

Calculated: C 66.85 H 7.81 N 5.57

Found: 66.67 7.65 5.53

Example 17

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-2,3-dihydro-1H-benzazepine

A suspension of 0.06 g (0.0016 mol) of lithium aluminium hydride in 20 ml of absolute tetrahydrofuran is mixed with 0.31 g (0.00065 mol) of 3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one and then stirred for 1 hour at ambient temperature. 10% ammonium chloride solution is added, whilst cooling with ice water, and the precipitate formed is suction filtered. The filtrate is concentrated by evaporation in vacuo and the residue is purified over 30 g of aluminium oxide (neutral, activity II-III) with methylene chloride.

Yield: 0.05 g (16.5% of theory),

Rf value: 0.5 (aluminium oxide, eluant: 2% ethanol in methylene chloride)

Calculated: C 72.07 H 8.21 N 6.00

Found: 71.90 8.39 5.89

Example 18

3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(4-methoxy-phenyl)-ethylbromide analogously to Example 1.

Yield: 19.8% of theory,

Melting point: 227-230°C

Calculated: C 66.31 H 7.63 N 5.73

Found: 66.46 7.57 5.73

Example 19

3-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(4-nitro-phenyl)-ethylbromide analogously to Example 1.

Yield: 66.8% of theory,

Melting point: 239-245°C

Calculated: C 61.91 H 6.80 N 8.34

Found: 62.25 6.66 8.23

Example 20

3-[(N-(2-(3-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(3-methyl-phenyl)-ethylbromide analogously to Example 1.

Yield: 38.1% of theory,

Melting point: 234-237°C

Calculated: C 68.55 H 7.88 N 5.92

Found: 68.68 7.87 6.14

Example 21

3-[(N-(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(3-methoxy-phenyl)-ethylbromide analogously to

Example 1.

Yield: 23.7% of theory,

Melting point: 199-202°C

Calculated: C 66.31 H 7.63 N 5.73

Found: 66.61 7.59 5.91

Example 22

3-[(N-(2-(4-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(4-methyl-phenyl)-ethylbromide analogously to Example 1.

Yield: 34.7% of theory,

Melting point: 233-236°C

Calculated: C 68.55 H 7.88 N 5.92

Found: 68.30 7.89 5.84

Example 23

3-[(N-(3-(4-Bromo-phenyl)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 3-(4-bromophenyl)-propyl bromide analogously to Example 1.

Yield: 34.8% of theory,

Melting point: 100-104°C

Calculated: C 58.75 H 6.57 N 5.08 Br 14.48

Found: 58.40 6.66 4.79 14.21

Example 24

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 7,8-methylenedioxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one and N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-bromomethyl)-piperidine analogously to Example 3.

Yield: 8.6% of theory,

Melting point: 199-201°C

Calculated: C 64.73 H 6.64 N 5.59

Found: 64.77 6.55 5.57

Example 25

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethylbromide analogously to Example 1.

Yield: 23.8% of theory,

Melting point: 113-115°C

Calculated: C 65.33 H 7.75 N 5.26

Found: 65.11 7.67 5.04

Example 26

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

660 mg (2 mmol) of 3-[(hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-

7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 540 mg (2.2 mmol) of 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethylbromide are refluxed for 1 hour in 3 ml of triethylamine. The reaction mixture is cooled and taken up in methylene chloride and 2-molar sodium hydroxide solution. The alkaline phase is separated off and extracted twice with methylene chloride. The combined organic phases are dried over magnesium sulphate and evaporated down in vacuo. Purification is carried out by column chromatography over 100 g of aluminium oxide (activity II, eluant: methylene chloride + 0.3% ethanol). The fractions obtained are concentrated by evaporation in vacuo, the residue is dissolved in acetone and the hydrochloride is precipitated using ethereal hydrochloric acid.

Yield: 600 mg (56.3% of theory),

Melting point: 164-165°C

Calculated: C 65.33 H 7.75 N 5.25

Found: 65.12 7.59 5.22

Example 27

3-[(N-(3-(4-Amino-3,5-dibromo-phenoxy)-propyl)-hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-dihydrochloride

Prepared from 1.2 g (3.6 mmol) of 3-[(hexahydro-azepin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 1.36 g (3.96 mmol) of 3-(4-amino-3,5-dibromophenoxy)-propyl chloride in 5 ml triethylamine analogously to Example 26.

Yield: 350 mg (13.7% of theory),

Melting point: 134-136°C

Calculated: C 47.22 H 5.52 Br 22.42 N 5.36

Found: 47.40 5.86 22.22 5.49

Example 28

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one

Prepared from 3.6 g (9.4 mmol) of 2-(2-bromoethyl)-1-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-hexahydro-azepine and 2.06 g (9.4 mmol) of 7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one analogously to Example 3.

Yield: 1.3 g (27.2% of theory),

Oil, IR spectrum (methylene chloride): 1655 cm^{-1} (CO)

Calculated: C 70.83 H 7.93 N 5.51

Found: 70.56 7.80 5.27

Example 29

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

1.2 g (2.36 mol) of 3-[N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-hexahydro-azepin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one are hydrogenated in 80 ml of glacial acetic acid for 4 hours at 45°C and under 5 bar in the presence of 1 g of 10% palladium/activated charcoal (10%). The catalyst is removed by suction filtering, the filtrate is concentrated by evaporation in vacuo, the residue is dissolved in 100 ml of methylene chloride and extracted once with 50 ml of 2N sodium hydroxide solution. The organic phase is dried over magnesium sulphate and evaporated down in vacuo. Purification is carried out by column chromatography over 100 g of aluminium oxide (neutral, eluant: methylene chloride + 1% ethanol).

Yield: 200 mg (17% of theory),

Calculated: C 70.56 H 8.29 N 5.49

Found: 70.60 8.34 5.37

IR spectrum (methylene chloride): 1650 cm^{-1} (CO)

Example 30

3-[(N-(2-(3,4-Methylenedioxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(3,4-methylenedioxy-phenyl)-ethylbromide analogously to Example 1.

Yield: 85.7% of theory,

Melting point: $234-235^{\circ}\text{C}$

Calculated: C 66.73 H 6.03 N 5.99

Found: 66.58 6.31 5.94

Example 31

3-[(N-(3,4-dichloro-benzyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 3,4-dichloro-benzyl chloride analogously to Example 1.

Yield: 80% of theory,

Melting point: $240-242^{\circ}\text{C}$

Calculated: C 57.90 H 5.47 N 5.63

Found: 57.77 5.35 5.46

Example 32

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one

0.79 g (3.6 mmol) of 7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one are suspended in 30 ml of absolute dimethylsulphoxide and 160 ml (3.6 mmol) of 55% sodium hydride dispersion in oil are added. After stirring for 2 hours at ambient temperature and for half an hour at 40°C 1.3 g (3 mmol) of N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-3-tosyloxy-methyl-pyrrolidine are added and the resulting mixture is heated for 3 hours to 50 to 55°C. After cooling, the reaction mixture is then dissolved in ethyl acetate and extracted several times with water and then twice with 25% acetic acid. The acid extract obtained is made alkaline with 6 molar sodium hydroxide solution and extracted twice with methylene chloride. After the organic phase has been dried the solvent is eliminated in vacuo and the residue obtained is purified over 100 g of aluminium oxide (neutral, activity II) with methylene chloride and then with increasing amounts of ethanol (up to 2%).

Yield: 270 mg (19.3% of theory),

IR spectrum (methylene chloride): 1655 cm⁻¹ (CO)

Calculated: C 69.50 H 7.35 N 6.00

Found: 69.37 7.38 6.12

Example 33

3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

Prepared from 3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3-dihydro-2H-3-benzazepin-2-one analogously to Example 29.

Yield: 21.7% of theory,

IR spectrum (methylene chloride): 1650 cm^{-1} (CO)

Calculated: C 69.29 H 7.75 N 5.98

Found: 69.20 7.84 5.92

Example 34

3-[(N-(3-(3-Methoxy-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 3-(3-methoxy-phenoxy)-propyl chloride analogously to Example 1.

Yield: 42% of theory,

Melting point: 135-138°C

Calculated: C 64.46 H 7.01 N 5.57

Found: 64.46 7.02 5.57

Example 35

3-[(N-(3-(3-Methyl-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

and 3-(3-methyl-phenoxy)-propylchloride analogously to Example 1.

Yield: 34% of theory,

Melting point: 122-124°C

Calculated: C 65.36 H 7.32 N 5.65

Found: 65.01 7.61 5.64

Example 36

3-[(N-(2-(4-Amino-3,5-dichloro-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(4-amino-3,5-dichloro-phenyl)-ethylbromide analogously to Example 1.

Yield: 60% of theory,

Melting point: 137-140°C

Calculated: C 57.03 H 5.58 N 6.98

Found: 57.27 5.82 6.59

Example 37

3-[(N-(3-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 3-(3,4-methylenedioxy-phenoxy)-propyl chloride analogously to Example 1.

Yield: 39.9% of theory,

Melting point: 127-129°C

Calculated: C 62.92 H 6.43 N 5.42

Found: 62.98 6.41 5.05

Example 38

3-[(N-(4-(4-Methoxy-phenyl)-butyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 4-(4-methoxy-phenyl)-butyl bromide analogously to Example 1.

Yield: 42% of theory,

Melting point: 158-163°C

Calculated: C 67.12 H 7.44 N 5.59

Found: 66.98 7.27 5.51

Example 39

3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(4-methoxy-phenyl)-ethylchloride in dimethylformamide/potassium carbonate at 120°C analogously to Example 1.

Yield: 55.6% of theory,

Melting point: 226-228°C

Calculated: C 66.02 H 7.03 N 5.92

Found: 66.18 7.03 5.87

Example 40

3-[(N-(2-(Phenoxy)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 2-phenoxy-ethylbromide analogously to Example 1.

Yield: 55.7% of theory,

Melting point: 124-127°C

Calculated: C 64.16 H 6.98 N 6.10

Found: 64.42 7.02 6.14

Example 41

3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(4-methoxy-phenyl)-ethylbromide analogously to Example 1.

Yield: 34.6% of theory,

Melting point: 110-115°C

Calculated: C 66.58 H 7.24 N 5.75

Found: 66.50 7.18 5.70

Example 42

3-[(N-(4-Methoxy-phenyl)-methyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-

methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 4-methoxy-benzylbromide analogously to Example 1.

Yield: 52% of theory,

Melting point: 148-152°C

Calculated: C 66.02 H 7.03 N 5.92

Found: 65.90 7.10 5.98

Example 43

3-[(N-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-methyl)-piperidin-2-yl]-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrobromide

Prepared from 3-[(piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 3,4-dimethoxy-benzylbromide analogously to Example 1.

Yield: 27% of theory,

Melting point: 138-140°C

Calculated: C 59.23 H 6.42 N 5.11

Found: 59.40 6.49 5.23

Example 44

3-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(4-nitro-phenyl)-ethylbromide analogously to Example 1.

Yield: 22% of theory,

Melting point: 130-132°C

Calculated: C 62.20 H 6.43 N 8.37

Found: 62.16 6.57 8.32

Example 45

3-[(N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-ethylbromide analogously to Example 1.

Yield: 32% of theory,

Melting point: from 150°C (decomp.)

Calculated: C 61.53 H 6.50 N 5.32

Found: 61.70 6.42 5.27

R_f value: 0.36 (silica gel, methylene chloride/methanol = 10/1)

Example 46

3-[(N-(3-(3,5-Dimethoxy-phenoxy)-propyl)-piperidin-3-yl)-ethyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-methylenedioxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 3-(3,5-dimethoxy-phenoxy)-propylchloride analogously to Example 1.

Yield: 46.4% of theory,

Melting point: 102-107°C

Calculated: C 63.09 H 7.00 N 5.25

Found: 62.96 6.86 5.50

Example 47

3-[(N-(2-Phenyl-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-
7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-
2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-one and 2-phenyl-ethylbromide analogously to Example 1.

Yield: 37% of theory,

Melting point: 130-132°C

Calculated: C 68.55 H 7.88 N 5.92

Found: 68.42 7.97 5.75

Example 48

3-[(N-(3-(4-Methoxy-phenyl)-propyl)-piperidin-2-
yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-
3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-one and 3-(4-methoxyphenyl)-propylbromide analogously to Example 1.

Yield: 43% of theory,

Melting point: 109-112°C

Calculated: C 67.36 H 7.99 N 5.42

Found: 67.19 7.88 5.38

Example 49

3-[(N-(2-(3-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-
ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-
benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(3-methylphenyl)-ethylbromide analogously to Example 1.

Yield: 31% of theory,
Melting point: 124-126°C
Calculated: C 69.04 H 8.07 N 5.75
Found: 68.91 7.69 5.72

Example 50

3-[(N-(2-(4-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(4-methoxyphenyl)-ethylbromide analogously to Example 1.

Yield: 48% of theory,
Melting point: 112-114°C
Calculated: C 66.85 H 7.81 N 5.57
Found: 66.69 7.86 5.65

Example 51

3-[(N-(2-(4-Nitro-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(4-nitrophenyl)-ethylbromide analogously to Example 1.

Yield: 8% of theory,
Melting point: 126-128°C
Calculated: C 62.59 H 7.00 N 8.11
Found: 62.56 6.91 8.16

Example 52

3-[(N-(2-(4-Methyl-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(4-methylphenyl)-ethyl-bromide analogously to Example 1.

Yield: 23% of theory,

Melting point: 109-111°C

Calculated: C 69.04 H 8.07 N 5.75

Found: 68.84 7.90 6.03

Example 53

3-[(N-(2-(3-Methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(3-methoxyphenyl)-ethyl-bromide analogously to Example 1.

Yield: 25% of theory,

Melting point: 125-127°C

Calculated: C 66.85 H 7.81 N 5.57

Found: 65.68 7.67 5.20

Example 54

3-[(N-(2-(3,4,5-Trimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-ethylbromide analogously to Example 1.

Yield: 15% of theory,

Melting point: 138-140°C

Calculated: C 63.98 H 7.70 N 4.97

Found: 63.74 7.55 4.65

Example 55

3-[(N-(2-(3-Methoxy-4-methanesulphonyloxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(N-(2-(3-methoxy-4-hydroxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride and methanesulphonic acid chloride analogously to Example 9.

Yield: 66% of theory,

Melting point: 202-204°C

Calculated: C 57.67 H 6.74 N 4.80 S 5.50

Found: 57.72 6.91 4.87 6.31

Example 56

3-[(N-(2-(3-Methoxy-4-hydroxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

a) 3-[(N-(2-(4-Benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-ethylbromide analogously to Example 1.

Yield: 56% of theory,

Melting point: 216-217°C

Calculated: C 68.61 H 7.28 N 4.71
Found: 68.80 7.38 4.73

b) 3-[(N-(2-(3-Methoxy-4-hydroxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

Prepared from 3-[(N-(2-(4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one in glacial acetic acid analogously to Example 8.

Yield: 77% of theory,

Melting point: 173-175°C

Calculated: C 69.21 H 7.74 N 5.98

Found: 69.07 7.79 6.06

Example 57

3-[N-(2-(2-Fluorophenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-dihydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(2-fluorophenyl)-ethylbromide analogously to Example 1.

Yield: 49% of theory,

Melting point: from 210°C

Calculated: C 60.82 H 6.87 N 5.46

Found: 60.88 6.73 5.60

R_f value: 0.33 (silica gel, methylene chloride/methanol = 10/1)

Example 58

3-[N-(2-(4-Fluorophenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl]-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one-hydrochloride

Prepared from 3-[(piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one and 2-(4-fluorophenyl)-ethylbromide analogously to Example 1.

Yield: 56% of theory,

Melting point: 245°C (decomp.)

Calculated: C 65.47 H 7.18 N 5.87

Found: 65.78 7.25 5.99

R_f value: 0.31 (silica gel, methylene chloride/methanol = 10/1)

Example I

Tablets containing 7.5 mg of 3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

Composition:

1 tablet contains:

Active substance	7.5 mg
Corn starch	59.5 mg
Lactose	48.0 mg
Polyvinylpyrrolidone	4.0 mg
Magnesium stearate	<u>1.0 mg</u>
	120.0 mg

Method of preparation

The active substance, corn starch, lactose and polyvinylpyrrolidone were mixed together and moistened with water. The moist mixture is pushed through a screen with a mesh size of 1.5 mm and dried at about 45°C. The dry granulate is passed through a 1.0 mm mesh screen and mixed with magnesium stearate. The final mixture is compressed in a tablet press with dies 7 mm in diameter provided with a dividing notch to form tablets.

Weight of tablet: 120 mg.

Example II

Coated tablets containing 5 mg of 3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

1 tablet core contains:

Active substance	5.0 mg
Corn starch	41.5 mg
Lactose	30.0 mg
Polyvinylpyrrolidone	3.0 mg

Magnesium stearate	<u>0.5 mg</u>
	80.0 mg

Method of Preparation

The active substance, corn starch, lactose and polyvinylpyrrolidone are thoroughly mixed and moistened with water. The moist mass is forced through a 1 mm screen, dried at about 45°C and then the granulate is passed through the same screen. After magnesium stearate has been added, convex tablet cores with a diameter of 6 mm are compressed in a tablet making machine. The tablet cores thus produced are coated in known manner with a coating consisting essentially of sugar and talc. The finished coated tablets are polished with wax.

Weight of coated tablet: 130 mg.

Example III

Ampoules containing 5 mg of 3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

1 ampoule contains:

Active substance	5.0 mg
Sorbitol	50.0 mg
Water for injections ad.	2.0 ml

Method of Preparation

In a suitable mixing vessel the active substance is dissolved in water for injections and the solution is made isotonic with sorbitol.

After being filtered through a diaphragm filter the solution is transferred under a current of N₂ into purified and sterilized ampoules and autoclaved for 20 minutes in a jet of steam.

Example IV

Suppositories containing 10 mg of 3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

1 suppository contains:

Active substance	0.010 g
Hard fat (e.g. Witepsol H 19 and W 45)	<u>1.690 g</u>
	1.700 g

Method of Preparation

The hard fat is melted. At 38°C the ground active substance is homogeneously dispersed in the melt. It is cooled to 35°C and poured into slightly chilled suppository moulds.

Example V

Drops solution containing 10 mg of 3-[(N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one

100 ml of solution contain:

Active substance	0.2 g
Hydroxyethylcellulose	0.15g
Tartaric acid	0.1 g
Sorbitol solution with 70% dry matter	30.0 g
Glycerol	10.0 g
Benzoic acid	0.15g
Dist. water	ad 100 ml

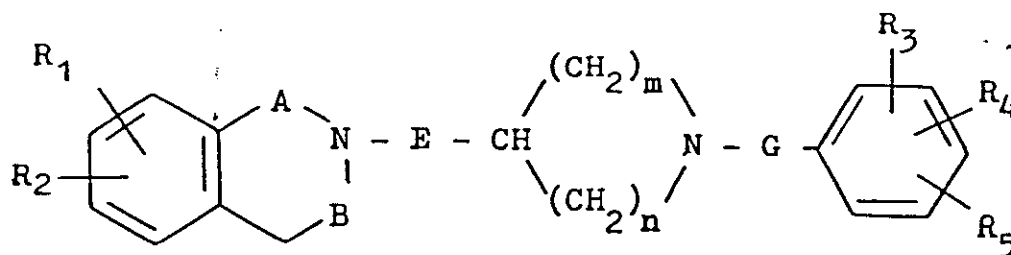
Method of Preparation

The distilled water is heated to 70°C. The hydroxyethyl-

cellulose, benzoic acid and tartaric acid are dissolved therein with stirring. The mixture is cooled to ambient temperature and the glycerol and sorbitol solution are added with stirring. At ambient temperature the active substance is added and stirred until completely dissolved. The syrup is then evacuated of any air with stirring.

Patent Claims for the contracting states: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. New cyclic amine derivatives of general formula



wherein

A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ or $-\text{NH}-\text{CO}-$ group and x

B represents a methylene, carbonyl or thiocarbonyl group or

A represents a $-\text{CO}-\text{CO}-$ or $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}-$ group and B represents a methylene group, whilst the atom marked x is linked to the phenyl nucleus,

E represents a straight-chained alkylene group with 1 to 3 carbon atoms optionally substituted by an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms,

G represents a straight-chained alkylene group with 1 to 5 carbon atoms optionally substituted by an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms, whilst a methylene group, adjacent to a phenyl nucleus, of a straight-chained alkylene group with 3 to 5 carbon atoms optionally substituted by an alkyl group may be replaced by an oxygen or sulphur atom or by an imino, methylimino, sulphinyl or sulphonyl group,

R₁ represents a hydrogen or halogen atom, a trifluoromethyl, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, hydroxy, alkoxy or phenylalkoxy group, whilst each alkyl moiety may contain from 1 to 3 carbon atoms,

R₂ represents a hydrogen or halogen atom, a hydroxy, alkoxy, phenylalkoxy or alkyl group, whilst each alkyl moiety may contain from 1 to 3 carbon atoms, or

R₁ and R₂ together represent an alkylenedioxy group with 1 or 2 carbon atoms,

R₃ represents a hydrogen or halogen atom, an alkyl or alkoxy group with 1 to 3 carbon atoms in the alkyl moiety, or a hydroxy, nitro, cyano or trifluoromethyl group,

R₄ represents a hydrogen atom, an alkoxy, alkane-sulphonyloxy, amino, alkylamino or dialkylamino group with 1 to 3 carbon atoms in each alkyl moiety or an alkanoylamino group with 2 or 3 carbon atoms in the alkanoyl moiety or

R₃ and R₄ together represent an alkylenedioxy group with 1 or 2 carbon atoms,

R₅ represents a hydrogen or halogen atom, a hydroxy, alkyl or alkoxy group with 1 to 3 carbon atoms in the alkyl moiety,

m represents the number 1, 2, 3, 4 or 5 and

n represents the number 0, 1 or 2, but n + m must represent the number 3, 4 or 5,

the enantiomers, diastereomers and acid addition salts thereof.

2. New cyclic amine derivatives of general formula I as claimed in claim 1, wherein

A, B, m and n are defined as hereinbefore but $m + n$ must represent the number 3, 4 or 5,

E represents a methylene or ethylene group,

G represents an n-alkylene group with 1 to 4 carbon atoms, whilst a methylene group of an n-propylene or n-butylene group adjacent to a phenyl nucleus may be replaced by an oxygen or sulphur atom or an imino, methylimino, sulphinyl or sulphonyl group,

R_1 represents a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom, or a hydroxy, methoxy, trifluoromethyl, methylamino or dimethylamino group,

R_2 represents a hydrogen, chlorine or bromine atom or a methoxy group or

R_1 and R_2 together represent a methylenedioxy group,

R_3 represents a hydrogen, fluorine, chlorine or bromine atom or a methyl, hydroxy, methoxy or nitro group,

R_4 represents a hydrogen atom or a methoxy, methane-sulphonyloxy, amino or acetylamino group or

R_3 and R_4 together represent a methylenedioxy group and

R_5 represents a hydrogen, chlorine or bromine atom or a methoxy group,

and the enantiomers, diastereomers and acid addition salts thereof.

3. New cyclic amine derivatives of general formula I as claimed in claim 1, wherein

m and n are defined as in claim 1 but m + n must represent the number 3, 4 or 5,

A represents a- CH_2CH_2 or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group and B represents a methylene or carbonyl group or

A represents a- $\text{CO}-\text{CO}-$ group and B represents a methylene group,

E represents a methylene or ethylene group,

G represents an n-alkylene group with 2 to 4 carbon atoms, whilst a methylene group of an n-propylene or n-butylene group adjacent to a phenyl nucleus may be replaced by an oxygen atom,

R_1 represents a hydrogen atom or a methoxy group,

R_2 represents a hydrogen atom or a methoxy group
or

R_1 and R_2 together represent a methylenedioxy group,

R_3 represents a hydrogen atom or a methyl, hydroxy or methoxy group,

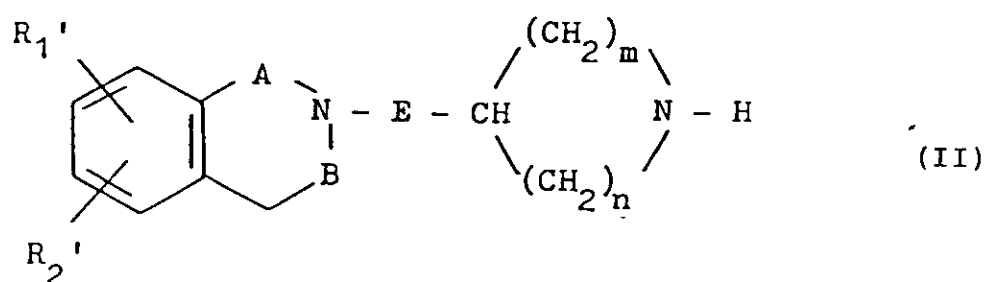
R_4 represents a hydrogen atom or a methoxy group
or

R_3 and R_4 together represent a methylenedioxy group
and

R_5 represents a hydrogen atom,

and the enantiomers, diastereomers and acid addition salts thereof.

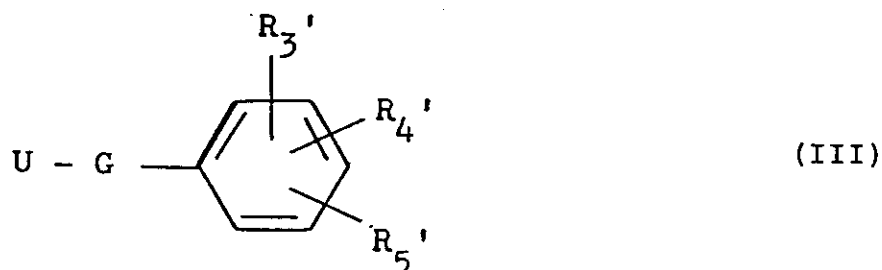
4. 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-3-yl)-methyl]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one, the enantiomers and the acid addition salts thereof.
5. 3-[(N-(2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-ethyl)-piperidin-2-yl)-ethyl-2]-7,8-dimethoxy-1,3,4,5-tetrahydro-2H-3-benzazepin-2-one, the enantiomers and the acid addition salts thereof.
6. Physiologically acceptable acid addition salts of the compounds as claimed in claims 1 to 5 with inorganic or organic acids.
7. Pharmaceutical compositions containing a compound of general formula I as claimed in claims 1 to 5 or a physiologically acceptable acid addition salt thereof as claimed in claim 6 together with one or more inert carriers and/or diluents.
8. Pharmaceutical compositions as claimed in claim 7 suitable for the treatment of sinus tachycardia and ischaemic heart disease.
9. Process for preparing a pharmaceutical composition as claimed in claims 7 and 8, characterised in that a compound as claimed in claims 1 to 5 or a physiologically acceptable acid addition salt thereof as claimed in claim 6 is incorporated in one or more inert carriers and/or diluents by a non-chemical method.
10. Process for preparing new cyclic amine derivatives as claimed in claims 1 to 6, characterised in that
 - a) a compound of general formula



wherein

A, B, E, m and n are defined as in claims 1 to 5,
 R_1' represents a hydroxy, amino or alkylamino group
 protected by a protecting group or has the meanings
 given for R_1 in claims 1 to 5 and

R_2' represents a hydroxy group protected by a protecting
 group or has the meanings given for R_2 in claims
 1 to 5, is reacted with a compound of general formula



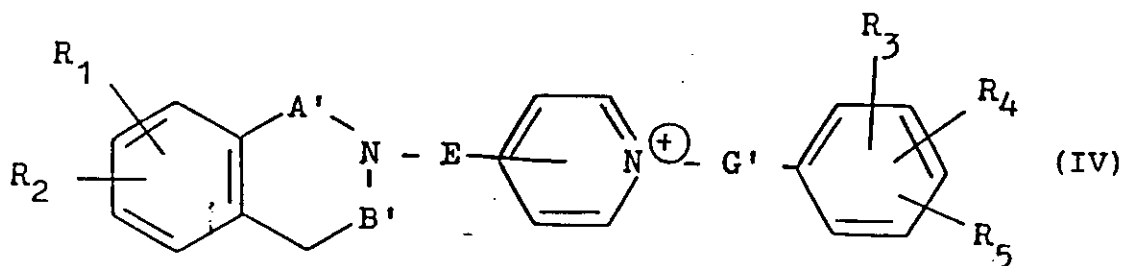
wherein

R_3' , R_4' and R_5' have the meanings given for R_3 ,
 R_4 and R_5 in claims 1 to 5 but the hydroxy, amino
 or alkylamino groups contained in the groups R_3
 to R_5 may be protected by a protecting group, and

U represents a nucleophilic leaving group such
 as a halogen atom or a sulphonyloxy group, and
 optionally any protecting group used is subsequently
 split off, or

b) in order to prepare compounds of general formula I wherein G has the meanings given for G in claims 1 to 5, with the exception of the groups containing a sulphenyl, sulphinyl or sulphonyl group, A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ group, B represents a methylene or carbonyl group and $m + n$ represent the number 4,

a compound of general formula

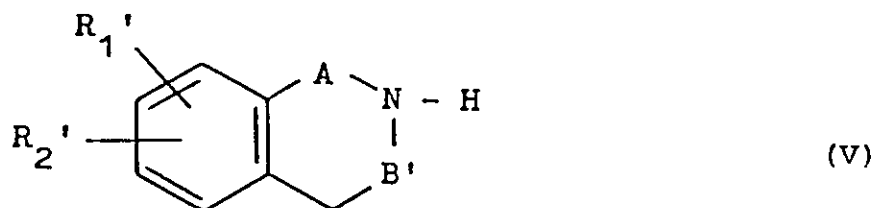


wherein

R_1 to R_5 and E are defined as in claims 1 to 5, G' has the meanings given for G in claims 1 to 5 with the exception of the radicals containing a sulphur atom or a sulphinyl or sulphonyl group, A' represents a $-\text{CH}=\text{CH}-$ or $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ group and B' represents a methylene or carbonyl group, is hydrogenated in a solvent or mixture of solvents, or

c) in order to prepare compounds of general formula I wherein B represents a carbonyl or methylene group,

a compound of general formula



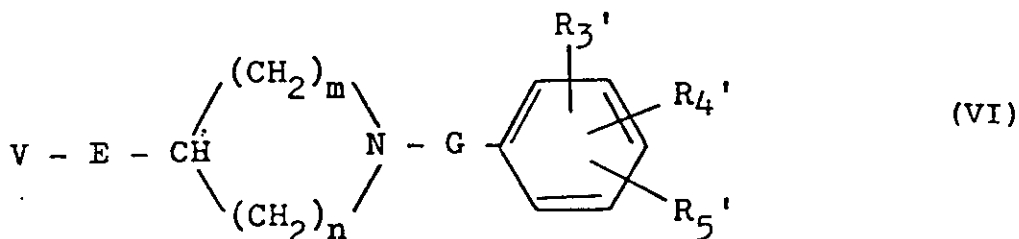
wherein

A is defined as in claims 1 to 5,

R_1' represents a hydroxy, amino or alkylamino group protected by a protecting group or has the meanings, given for R_1 in claims 1 to 5,

R_2' represents a hydroxy group protected by a protecting group or has the meanings given for R_2 in claims 1 to 5, and

B' represents a carbonyl or methylene group, is reacted with a compound of general formula



wherein

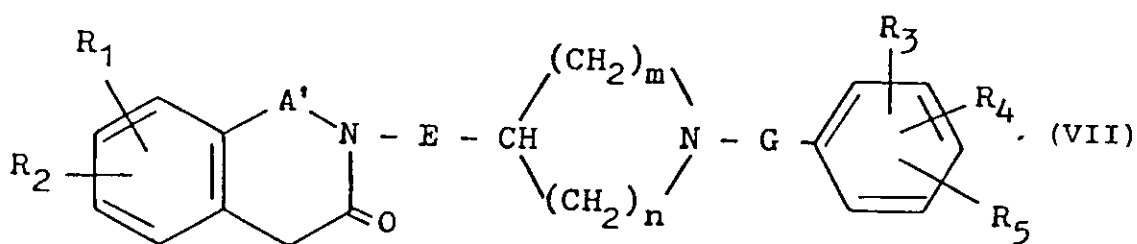
E, G, m and n are defined as in claims 1 to 5,

R_3' , R_4' and R_5' have the meanings given for R_3 , R_4 and R_5 in claims 1 to 5, but the hydroxy, amino or alkylamino groups contained in the groups R_3 to R_5 may be protected by a protecting group, and

V represents a nucleophilically exchangeable group such as a halogen atom or a sulphonyloxy group, and optionally any protecting group used is subsequently split off, or

d) in order to prepare compounds of general formula I wherein A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group and B represents a thiocarbonyl group,

a compound of general formula



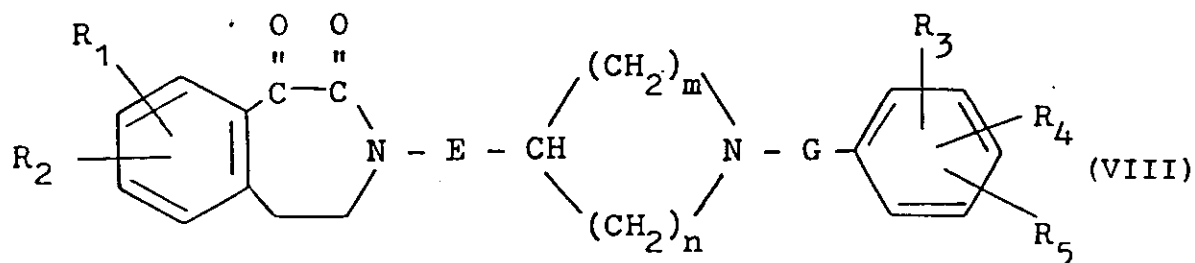
wherein

R_1 to R_5 , E, G, m and n are defined as in claims 1 to 5 and A' represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group, is reacted with a sulphurising agent, or

e) in order to prepare compounds of general formula

I wherein A represents a $-\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CO}-$ group and B represents a methylene group,

a compound of general formula

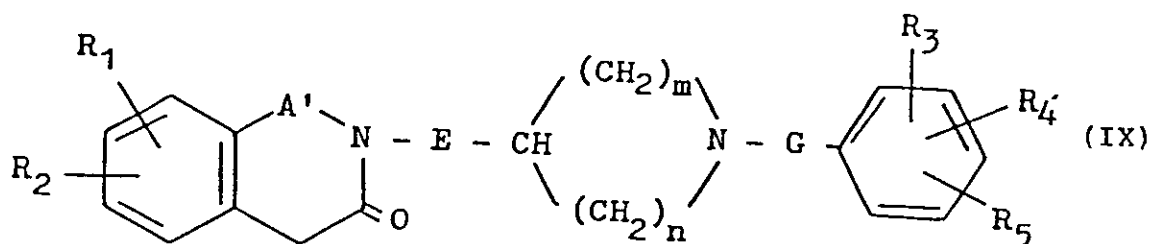


wherein

R_1 to R_5 , E, G, m and n are defined as in claims 1 to 5, is reduced in a suitable solvent, or

f) in order to prepare compounds of general formula I wherein A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group and B represents a methylene group,

a compound of general formula

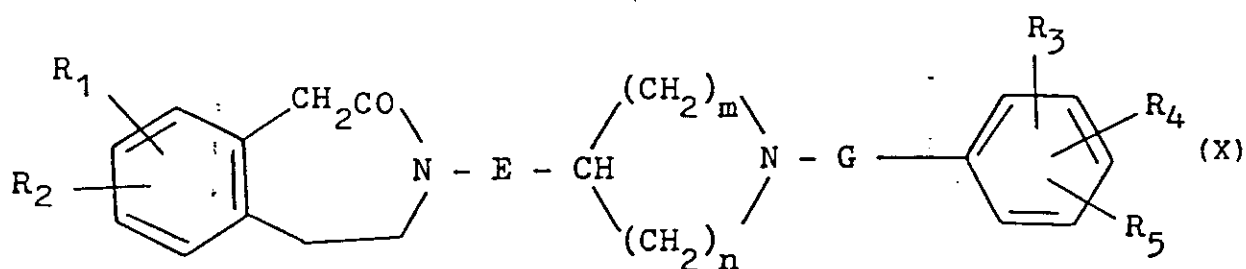


wherein

R_1 to R_5 , E, G, m and n are defined as in claims 1 to 5 and A' represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group, is reduced in a suitable solvent, or

g) in order to prepare compounds of general formula I wherein A represents a $-\text{COCO}-$ group,

a compound of general formula

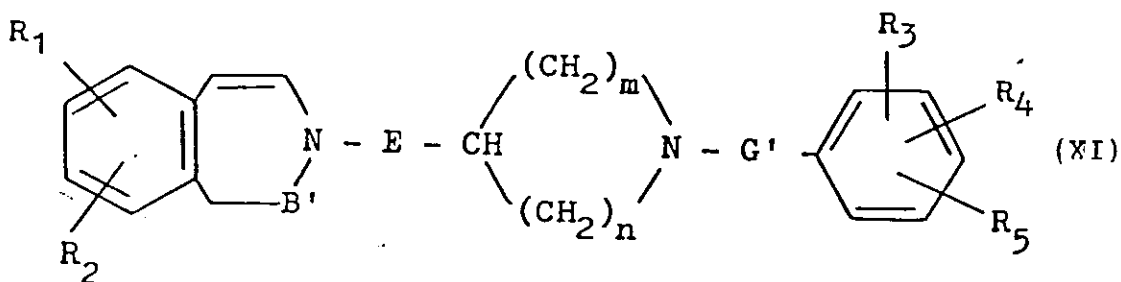


wherein

R_1 to R_5 , E, G, m and n are defined as in claims 1 to 5, is oxidised in a suitable solvent or mixture of solvents, or

h) in order to prepare compounds of general formula I wherein G has the meanings given for G in claims 1 to 5 with the exception of the radicals containing a sulphur atom or a sulphinyl or sulphonyl group, A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ group and B represents a methylene or carbonyl group,

a compound of general formula



wherein

R_1 to R_5 , E, m and n are defined as in claims 1 to 5,

G' has the meanings given for G in claims 1 to 5, with the exception of the radicals containing a sulphur atom or a sulphinyl or sulphonyl group and

B' represents a methylene or carbonyl group, is hydrogenated in a solvent or mixture of solvents

and subsequently, if desired, a compound of general formula I thus obtained wherein R_1 and/or R_3 represents a nitro group is converted by reduction into a corresponding amino compound of general formula I, or

a compound of general formula I thus obtained wherein R_4 represents a hydroxy or amino group is converted by acylation into a corresponding alkanesulphonyloxy or alkanoylamino compound of general formula I, or

a compound of general formula I thus obtained which contains at least one chiral centre is resolved into its diastereomers or into its enantiomers and/or

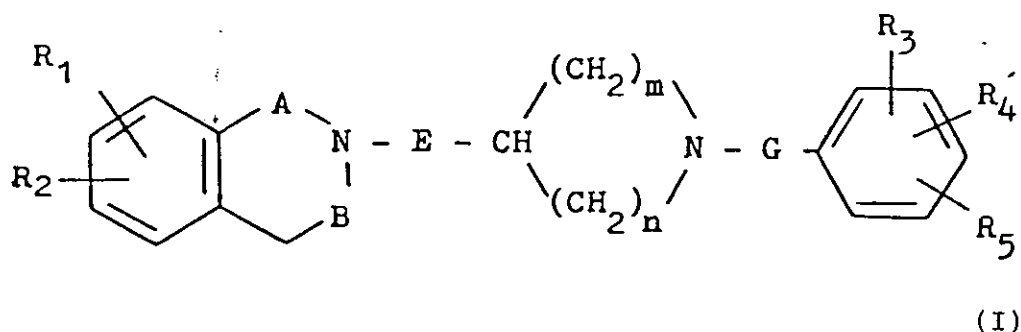
a compound of general formula I thus obtained is converted into the acid addition salts thereof, particularly its physiologically acceptable acid addition salts with inorganic or organic acids.

11. Process as claimed in claim 10, characterised in that the reaction is carried out in a solvent.

12. Process as claimed in claims 10a or 10c, characterised in that the reaction is carried out in a solvent and in the presence of an acid-binding agent.

Patent Claims for the contracting states: AT, ES, GR

1. Process for preparing new cyclic amine derivatives of general formula



wherein

A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ or $-\text{NH}-\text{CO}-$ group and
 x

B represents a methylene, carbonyl or thiocarbonyl group or

A represents a $-\text{CO}-\text{CO}-$ or $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CO}-$ group and B represents a methylene group, whilst the atom marked x is linked to the phenyl nucleus,

E represents a straight-chained alkylene group with 1 to 3 carbon atoms optionally substituted by an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms,

G represents a straight-chained alkylene group with 1 to 5 carbon atoms optionally substituted by an alkyl group with 1 to 3 carbon atoms, whilst a methylene group, adjacent to a phenyl nucleus, of a straight-chained alkylene group with 3 to 5 carbon atoms optionally substituted by an alkyl group may be replaced by an oxygen or sulphur atom or by an imino, methylimino, sulphinyl or sulphonyl group,

R_1 represents a hydrogen or halogen atom, a trifluoromethyl, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, alkyl, hydroxy, alkoxy or phenylalkoxy group, whilst each alkyl moiety may contain from 1 to 3 carbon atoms,

R_2 represents a hydrogen or halogen atom, a hydroxy, alkoxy, phenylalkoxy or alkyl group, whilst each alkyl moiety may contain from 1 to 3 carbon atoms, or

R_1 and R_2 together represent an alkylenedioxy group with 1 or 2 carbon atoms,

R_3 represents a hydrogen or halogen atom, an alkyl or alkoxy group with 1 to 3 carbon atoms in the alkyl moiety, or a hydroxy, nitro, cyano or trifluoromethyl group,

R_4 represents a hydrogen atom, an alkoxy, alkane-sulphonyloxy, amino, alkylamino or dialkylamino group with 1 to 3 carbon atoms in each alkyl moiety or an alkanoylamino group with 2 or 3 carbon atoms in the alkanoyl moiety or

R_3 and R_4 together represent an alkylenedioxy group with 1 or 2 carbon atoms,

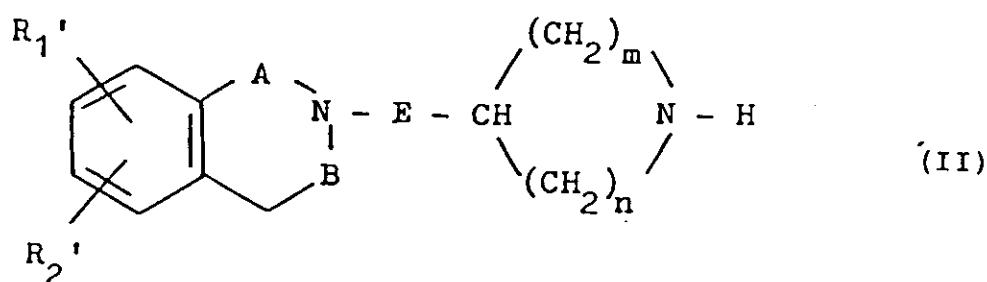
R_5 represents a hydrogen or halogen atom, a hydroxy, alkyl or alkoxy group with 1 to 3 carbon atoms in the alkyl moiety,

m represents the number 1, 2, 3, 4 or 5 and

n represents the number 0, 1 or 2, but $n + m$ must represent the number 3, 4 or 5,

the enantiomers, diastereomers and acid addition salts thereof, characterised in that

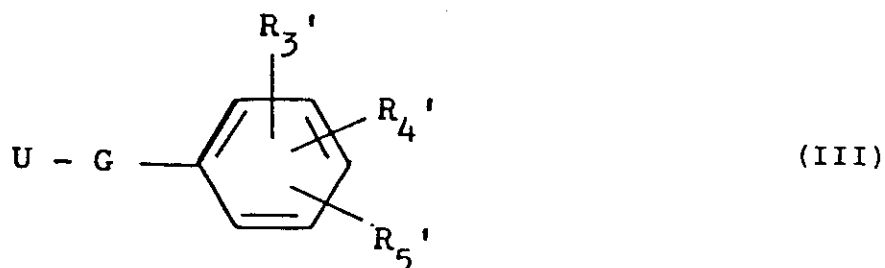
a) a compound of general formula



wherein

A, B, E, m and n are defined as in claims 1 to 5,
 R_1' represents a hydroxy, amino or alkylamino group
 protected by a protecting group or has the meanings
 given for R_1 hereinbefore and

R_2' represents a hydroxy group protected by a protecting
 group or has the meanings given for R_2 herein-
 before, is reacted with a compound of general formula



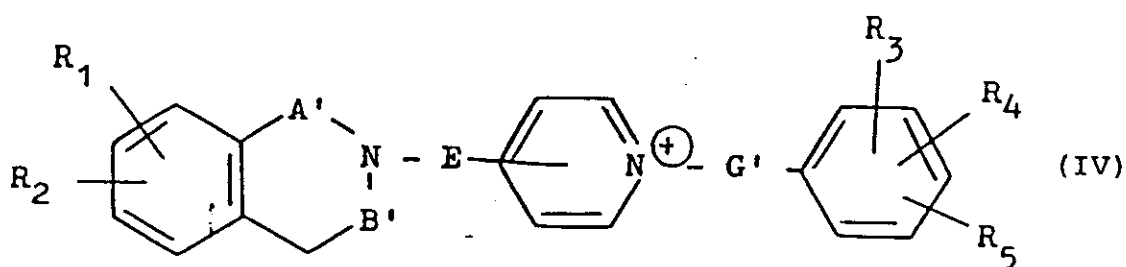
wherein

R_3' , R_4' and R_5' have the meanings given for R_3 ,
 R_4 and R_5 hereinbefore but the hydroxy, amino
 or alkylamino groups contained in the groups R_3
 to R_5 may be protected by a protecting group, and

U represents a nucleophilic leaving group such
 as a halogen atom or a sulphonyloxy group, and
 optionally any protecting group used is subsequently
 split off, or

b) in order to prepare compounds of general formula I wherein G has the meanings given for G in claims 1 to 5, with the exception of the groups containing a sulphenyl, sulphinyl or sulphonyl group, A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ group, B represents a methylene or carbonyl group and $m + n$ represent the number 4,

a compound of general formula

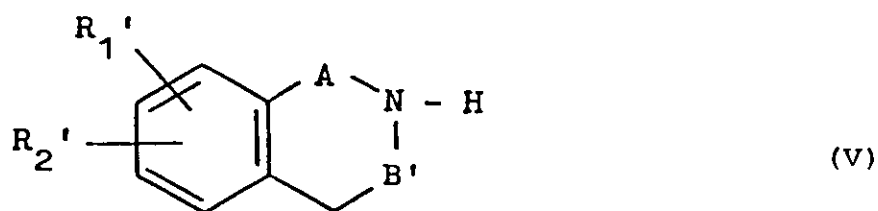


wherein

R_1 to R_5 and E are defined as hereinbefore, G' has the meanings given for G in claims 1 to 5 with the exception of the radicals containing a sulphur atom or a sulphinyl or sulphonyl group, A' represents a $-\text{CH}=\text{CH}-$ or $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ group and B' represents a methylene or carbonyl group, is hydrogenated in a solvent or mixture of solvents, or

c) in order to prepare compounds of general formula I wherein B represents a carbonyl or methylene group,

a compound of general formula



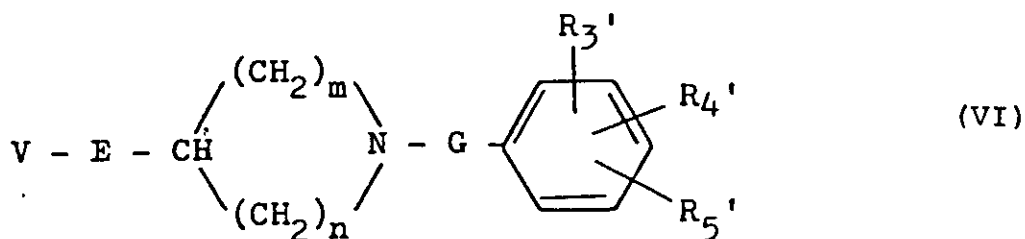
wherein

A is defined as hereinbefore,

R_1' represents a hydroxy, amino or alkylamino group protected by a protecting group or has the meanings given for R_1 hereinbefore,

R_2' represents a hydroxy group protected by a protecting group or has the meanings given for R_2 hereinbefore, and

B' represents a carbonyl or methylene group, is reacted with a compound of general formula



wherein

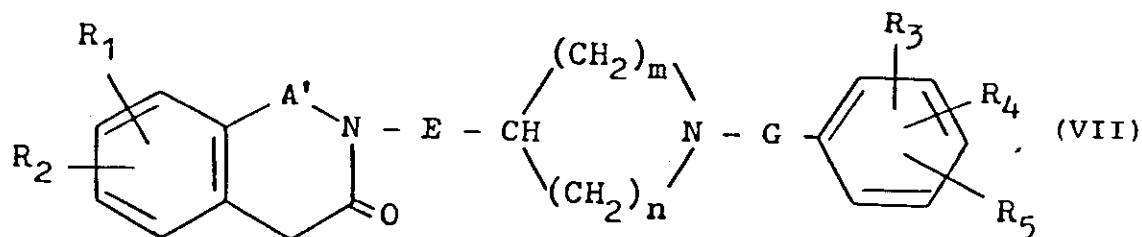
E, G, m and n are defined as hereinbefore,

R_3' , R_4' and R_5' have the meanings given for R_3 , R_4 and R_5 hereinbefore, but the hydroxy, amino or alkylamino groups contained in the groups R_3 to R_5 may be protected by a protecting group, and

V represents a nucleophilically exchangeable group such as a halogen atom or a sulphonyloxy group, and optionally any protecting group used is subsequently split off, or

d) in order to prepare compounds of general formula I wherein A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group and B represents a thiocarbonyl group,

a compound of general formula



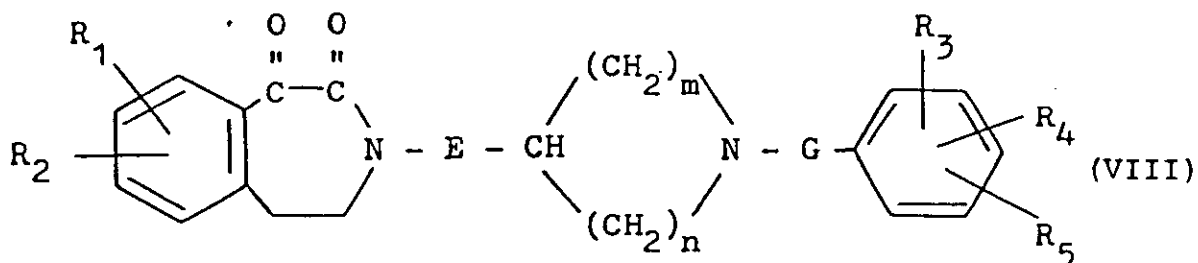
wherein

R_1 to R_5 , E, G, m and n are defined as herein-
before and A' represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group,
is reacted with a sulphurising agent, or

e) in order to prepare compounds of general formula

OH
|
I wherein A represents a $-\text{CH}-\text{CO}-$ group and B represents
a methylene group,

a compound of general formula



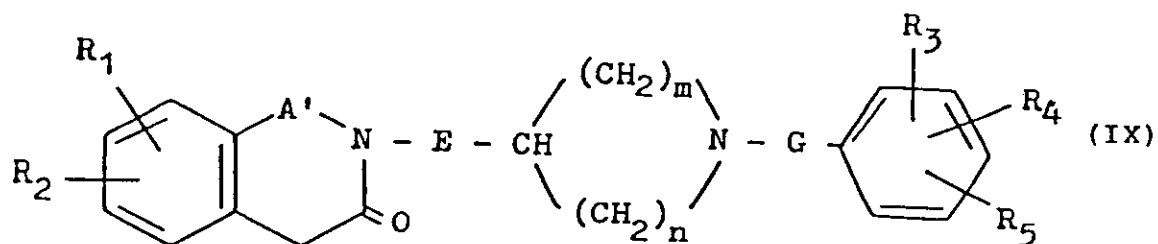
wherein

R_1 to R_5 , E, G, m and n are defined as herein-
before is reduced in a suitable solvent, or

f) in order to prepare compounds of general formula

I wherein A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group
and B represents a methylene group,

a compound of general formula

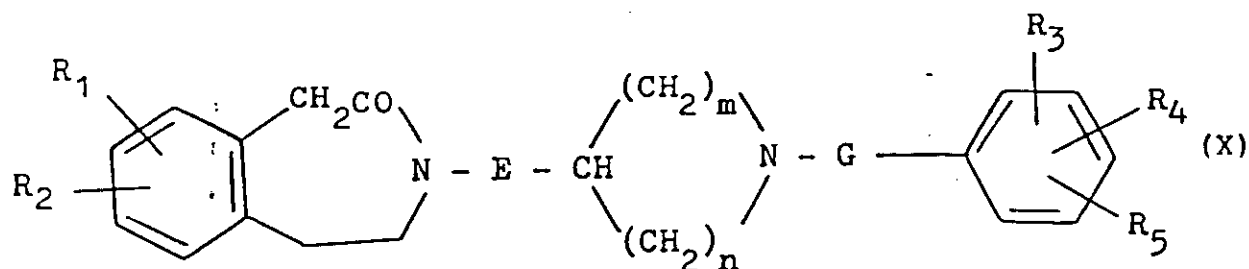


wherein

R_1 to R_5 , E, G, m and n are defined as herein-before and A' represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}=\text{CH}-$ group, is reduced in a suitable solvent, or

g) in order to prepare compounds of general formula I wherein A represents a $-\text{COCO}-$ group,

a compound of general formula

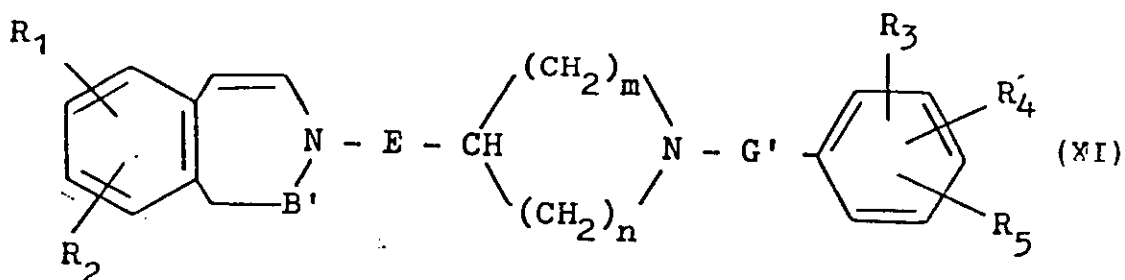


wherein

R_1 to R_5 , E, G, m and n are defined as herein-before is oxidised in a suitable solvent or mixture of solvents, or

h) in order to prepare compounds of general formula I wherein G has the meanings given for G herein-before with the exception of the radicals containing a sulphur atom or a sulphonyl or sulphonyl group, A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ group and B represents a methylene or carbonyl group,

a compound of general formula



wherein

R_1 to R_5 , E, m and n are defined as hereinbefore,

G' has the meanings given for G hereinbefore, with the exception of the radicals containing a sulphur atom or a sulphinyl or sulphonyl group and

B' represents a methylene or carbonyl group, is hydrogenated in a solvent or mixture of solvents

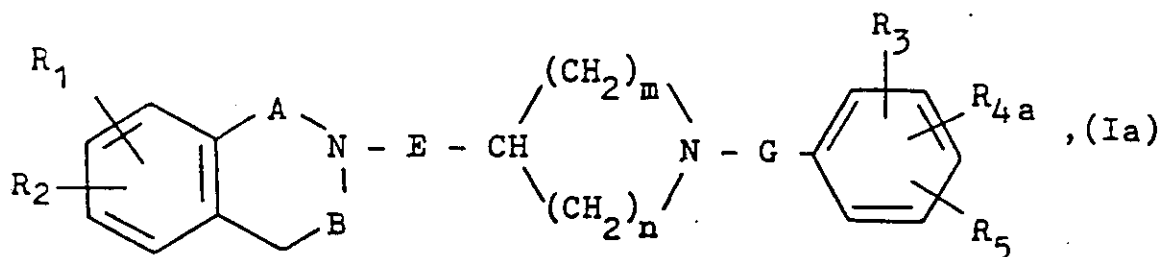
and subsequently, if desired, a compound of general formula I thus obtained wherein R_1 and/or R_3 represents a nitro group is converted by reduction into a corresponding amino compound of general formula I, or

a compound of general formula I thus obtained wherein R_4 represents a hydroxy or amino group is converted by acylation into a corresponding alkanesulphonyloxy or alkanoylamino compound of general formula I, or

a compound of general formula I thus obtained which contains at least one chiral centre is resolved into its diastereomers or into its enantiomers and/or

a compound of general formula I thus obtained is converted into the acid addition salts thereof, particularly its physiologically acceptable acid addition salts with inorganic or organic acids.

2. Process according to claim 1 for preparing new cyclic amine derivative of general formula



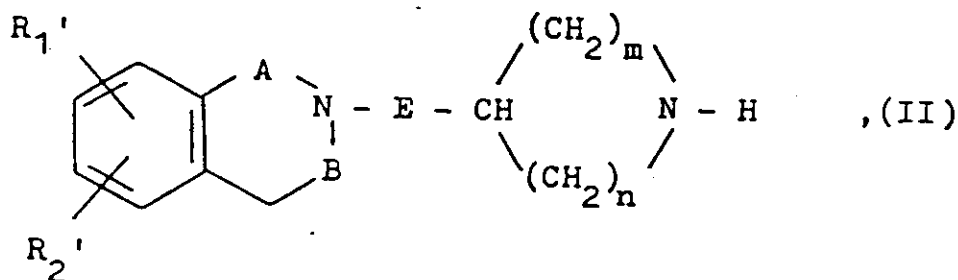
wherein

R_1 to R_3 , R_5 , A, B, E, G, m and n are defined as in claim 1 and

R_{4a} represents a hydrogen atom, an alkoxy, amino, alkylamino or dialkylamino group each having 1 to 3 carbon atoms in each alkyl moiety, or an alkanoylamino group having 2 or 3 carbon atoms in the alkanoyl moiety or

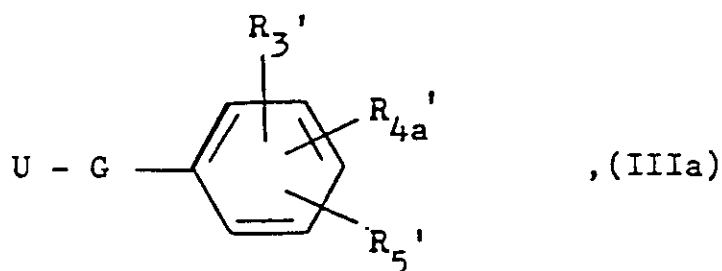
R_3 and R_{4a} together represent an alkylenedioxy group having 1 or 2 carbon atoms, the enantiomers, diastereomers and acid addition salts thereof, characterised in that

a) a compound of general formula



wherein

R_1' , R_2' , A, B, E, m and n are defined as in claim 1, is reacted with a compound of general formula

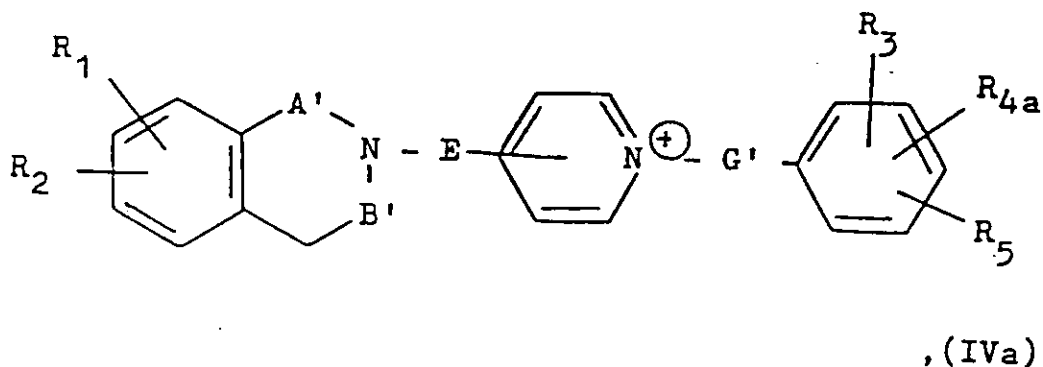


wherein

R_3' , R_5' , G and U are defined as in claim 1 and

R_{4a}' has the meanings given for R_{4a} hereinbefore, except that the hydroxy, amino or alkylamino groups contained in the groups R_3 , R_{4a} and R_5 may be protected by a protecting group, and subsequently, if desired, a protecting group used is split off or

b) in order to prepare compounds of general formula Ia wherein G has the meanings given for G hereinbefore, with the exception of the radicals containing a sulphenyl, sulphinyl or sulphonyl group, A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ group, B represents a methylene or carbonyl group and m + n represent the number 4, a compound of general formula

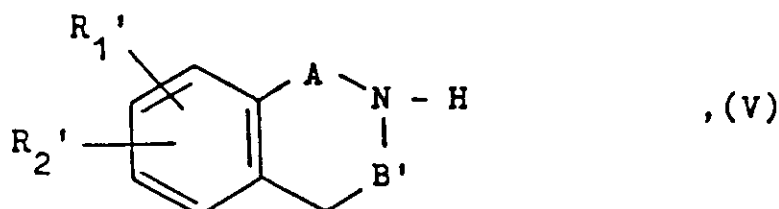


wherein

R_1 to R_3 , R_5 , A' , B' , E and G' are defined as in claim 1 and

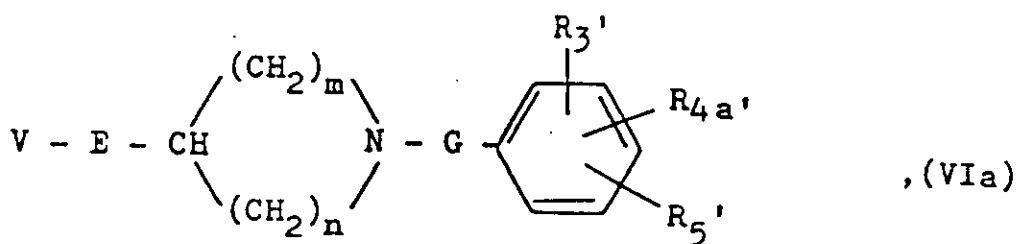
R_{4a} is defined as hereinbefore,
is hydrogenated in a solvent or mixture of solvents or

c) in order to prepare compounds of general formula Ia
wherein B represents a carbonyl or methylene group,
a compound of general formula



wherein

R_1' , R_2' , A and B' are defined as in claim 1,
is reacted with a compound of general formula

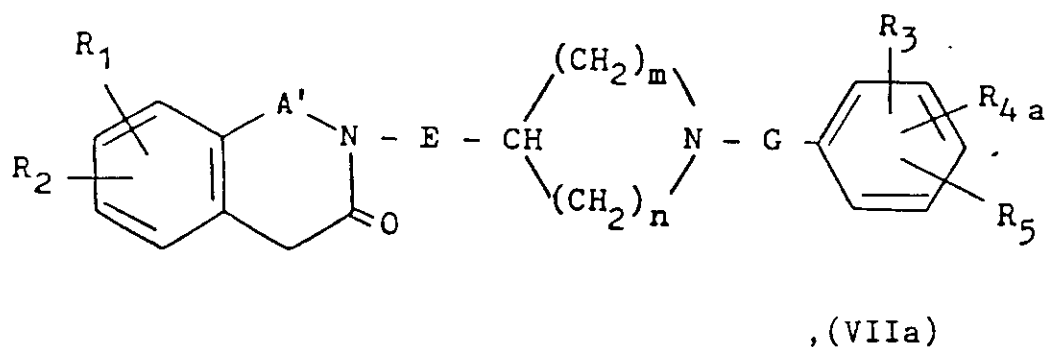


wherein

R_3' , R_5' , E, G, V, m and n are defined as in claim 1 and

R_4' has the meanings given for R_4 hereinbefore, except
that the hydroxy, amino or alkylamino groups contained
in the radicals R_3 , R_{4a} and R_5 may be protected by a
protecting group and any protecting group used is
subsequently split off or

d) in order to prepare compounds of general formula Ia
wherein A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ or $-\text{CH}=\text{CH}$ group and B
represents a thiocarbonyl group,
a compound of general formula



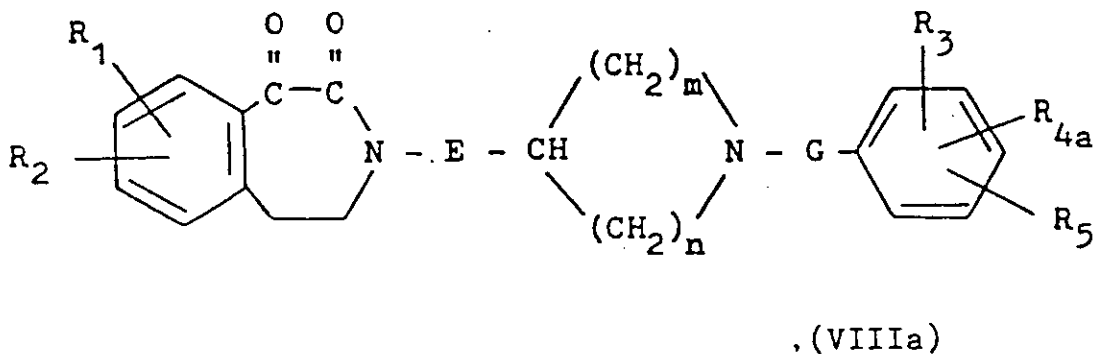
wherein

R_1 to R_3 , R_5 , A' , E , G , m and n are defined as in claim 1 and

R_{4a} is defined as hereinbefore,
is reacted with a sulphurising agent or

e) in order to prepare compounds of general formula Ia wherein

A represents a $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}-\text{CO}- \end{array}$ group and B represents a methylene group,
a compound of general formula



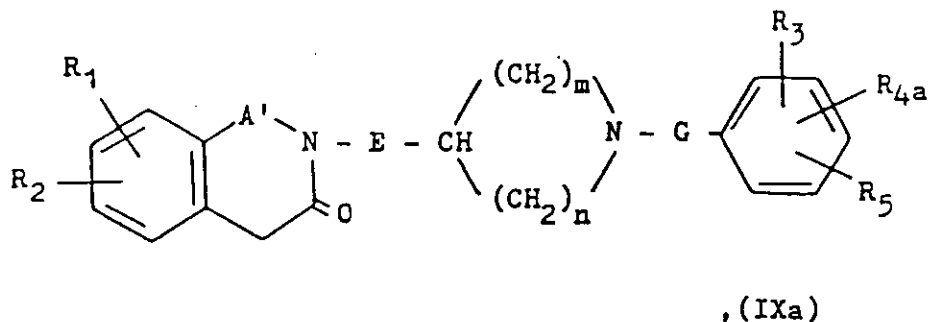
wherein

R_1 to R_3 , R_5 , E , G , m and n are defined as in claim 1 and

R_{4a} is defined as hereinbefore,
is reduced in a suitable solvent or

f) in order to prepare compounds of general formula Ia wherein A represents a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$ or $-\text{CH}=\text{CH}$ group and B

represents a methylene group,
a compound of general formula

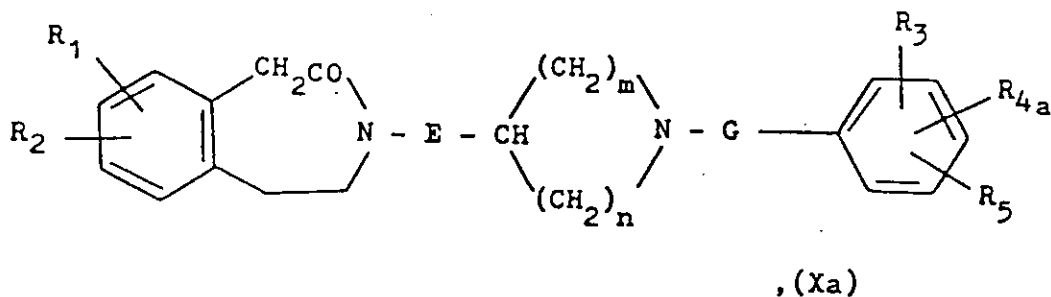


wherein

R_1 to R_3 , R_5 , A' , E , G , m and n are defined as in claim 1
and

R_{4a} is defined as hereinbefore,
is reduced in a suitable solvent or

g) in order to prepare compounds of general formula Ia
wherein A represents a $-COCO$ group, a compound of
general formula



wherein

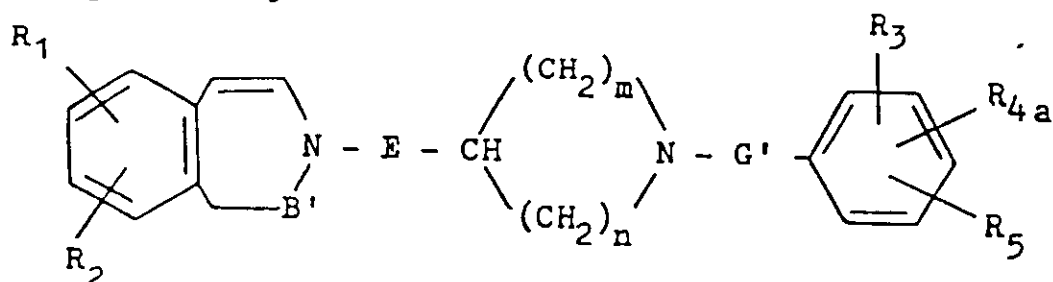
R_1 to R_3 , R_5 , E , G , m and n are defined as in claim 1 and

R_{4a} is defined as hereinbefore,
is oxidised in a suitable solvent or mixture of solvents
or

h) in order to prepare compounds of general formula Ia
wherein G has the meanings given for G hereinbefore,
with the exception of the radicals containing a sulphur
atom or a sulphinyl or sulphonyl group, A represents a

-CH₂-CH₂ group and B represents a methylene or carbonyl group,

a compound of general formula



, (XIa)

wherein

R_1 to R_3 , R_5 , B' , E , G' , m and n are defined as in claim 1 and

R_{4a} is defined as hereinbefore,

is hydrogenated in a solvent or mixture of solvents

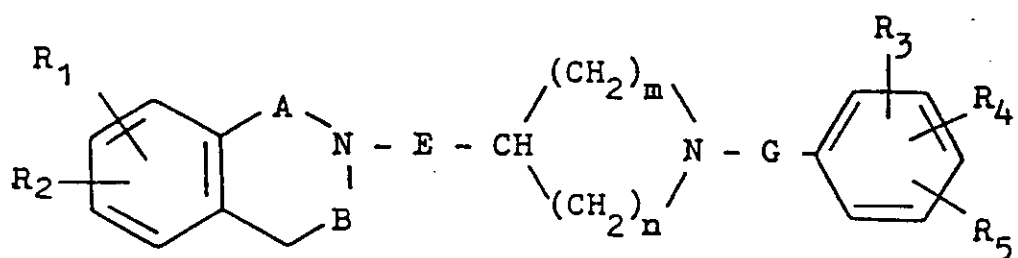
and subsequently, if desired, a compound of general formula Ia thus obtained wherein R_1 and/or R_3 represents a nitro group, is converted by reduction into a corresponding amino compound of general formula Ia or

a compound of general formula Ia thus obtained wherein R_{4a} represents an amino group, is converted by alkanoylation into a corresponding alkanoylamino compound of general formula Ia or

a compound of general formula Ia thus obtained which contains at least one chiral centre, is resolved into the diastereomers or enantiomers thereof and/or

a compound of general formula Ia thus obtained is converted into the acid addition salts thereof, more particularly the physiologically acceptable acid addition salts with organic or inorganic acids.

3. Process according to claims 1 and 2, characterised in that the reaction is carried out in a solvent.
4. Process according to claims 1e, 2e and 3, characterised in that the reaction is carried out with a metal hydride such as sodium borohydride at temperatures of between 0 and 80°C, preferably at temperatures of between 15 and 40°C.
5. Process according to claims 1f, 2f and 3, characterised in that the reaction is carried out with a metal hydride such as lithium aluminium hydride or diboran or with a complex of boran and a thioether, e.g. with a complex of diboran and dimethylsulphide, at temperatures of between 0 and 25°C, but preferably at temperatures of between 10 and 25°C.
6. Process according to claims 1g, 2g and 3, characterised in that the oxidation is carried out with potassium permanganate, selenium dioxide or sodium dichromate at temperatures of between 0 and 100°C.
7. Process for preparing a pharmaceutical composition, characterised in that, by a non-chemical method, a compound of general formula



wherein

, (I)

R_1 to R_5 , A, B, E, G, m and n are defined as in claim 1, or a physiologically acceptable acid addition salt thereof is incorporated in one or more inert carriers and/or diluents.

REGISTER ENTRY FOR EP0224794

European Application No EP86116002.6 filing date 18.11.1986

Application in German

Priority claimed:

27.11.1985 in Federal Republic of Germany - doc: 3541811

Designated States BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE AT

Title CYCLIC AMINE DERIVATIVES, MEDICINES CONTAINING THESE COMPOUNDS AND
PROCESS FOR THEIR PREPARATION

Applicant/Proprietor

DR. KARL THOMAE GMBH, Postfach 1755, D-7950 Biberach (Riss), Federal
Republic of Germany [ADP No. 5014837002]

Inventors

DR. DIPL.-CHEM. MANFRED PSIORZ, Riedlinger Strasse 35, D-7950 Biberach 1,
Federal Republic of Germany [ADP No. 54861596001]

DR. DIPL.-CHEM. JOACHIM HEIDER, Am Hang 3, D-7951 Warthausen 1, Federal
Republic of Germany [ADP No. 54861604001]

DR. DIPL.-CHEM. ANDREAS BOMHARD, Dinglingerstrasse 9, D-7950 Biberach 1,
Federal Republic of Germany [ADP No. 54861612001]

DR. DIPL.-CHEM. MANFRED REIFFEN, Matthias-Erzberger-Strasse 40, D-7950
Biberach 1, Federal Republic of Germany [ADP No. 54861620001]

DR. DIPL.-CHEM. NORBERT HAUDEL, Händelstrasse 12, D-7950 Biberach 1,
Federal Republic of Germany [ADP No. 54861638001]

DR. DIPL.-CHEM. KLAUS NOLL, Im Schönblick 3, D-7951 Warthausen 1, Federal
Republic of Germany [ADP No. 54861646001]

DR. DIPL.-CHEM. BERTHOLD NARR, Obere Au 5, D-7950 Biberach 1, Federal
Republic of Germany [ADP No. 54861653001]

DR. CHRISTIAN LILLIE, Hansi-Niese-Weg 12, A-1130 Wien, Austria
[ADP No. 54861661001]

PROF. DR. WALTER KOBINGER, Belghofergasse 27, A-1121 Wien, Austria
[ADP No. 54861679001]

DR. JÜRGEN DÄMMGEN, Eichweg 7, D-7951 Sulmingen, Federal Republic of
Germany [ADP No. 54861687001]

Classified to

C2C U1S

C07D A61K

Address for Service

FRANK B DEHN & CO, Imperial House, 15-19 Kingsway, LONDON, WC2B 6UZ,
United Kingdom [ADP No. 00000166001]

Publication No EP0224794 dated 10.06.1987 and granted by EPO 12.09.1990.

Publication in German

REGISTER ENTRY FOR EP0224794 (Cont.)

PAGE: 2

Examination requested 18.11.1986

Patent Granted with effect from 12.09.1990 (Section 25(1)) with title CYCLIC
AMINE DERIVATIVES, MEDICINES CONTAINING THESE COMPOUNDS AND PROCESS FOR
THEIR PREPARATION.. Translation filed 07.12.1990

14.10.1988 EPO: Search report published on 19.10.1988

Entry Type 25.11 Staff ID.

Auth ID. EPT

14.08.1990 FILE RAISED.

Entry Type 10.1 Staff ID. CA1 Auth ID. AA

12.12.1990 FRANK B DEHN & CO, Imperial House, 15-19 Kingsway, LONDON, WC2B

6UZ, United Kingdom

[ADP No. 00000166001]

registered as address for service

Entry Type 8.11 Staff ID. SH1 Auth ID. AO

**** END OF REGISTER ENTRY ****

OA80-01
EP

OPTICS - PATENTS

29/07/93 10:50:51
PAGE: 1

RENEWAL DETAILS

PUBLICATION NUMBER EP0224794

PROPRIETOR(S)

Dr. Karl Thomae GmbH, Postfach 1755, W-7950 Biberach (Riss),
Federal Republic of Germany

DATE FILED 18.11.1986

DATE GRANTED 12.09.1990

DATE NEXT RENEWAL DUE 18.11.1993

DATE NOT IN FORCE

DATE OF LAST RENEWAL 13.11.1992

YEAR OF LAST RENEWAL 07

STATUS PATENT IN FORCE