



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **326158**

(13) **B1**

**NORGE**

(51) Int Cl.

*C07D 223/16 (2006.01)*

*A61K 31/55 (2006.01)*

*A61K 31/553 (2006.01)*

*C07D 243/14 (2006.01)*

*A61K 31/554 (2006.01)*

*C07D 267/14 (2006.01)*

*A61P 3/04 (2006.01)*

*C07D 281/10 (2006.01)*

*A61P 25/20 (2006.01)*

*C07D 401/12 (2006.01)*

*A61P 43/00 (2006.01)*

**Patentstyret**

|      |           |            |      |                           |                                |
|------|-----------|------------|------|---------------------------|--------------------------------|
| (21) | Søknadsnr | 20032905   | (86) | Int.inng.dag og søknadsnr | 2001.12.19<br>PCT/EP01/15074   |
| (22) | Inng.dag  | 2003.06.24 | (85) | Videreføringsdag          | 2003.06.24                     |
| (24) | Løpedag   | 2001.12.19 | (30) | Prioritet                 | 2000.12.27, WO, PCT/EP00/13289 |
| (41) | Alm.tilgj | 2003.06.24 |      |                           |                                |
| (45) | Meddelt   | 2008.10.13 |      |                           |                                |

|      |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (73) | Innehaver  | Actelion Pharmaceuticals Ltd, Gewerbestrasse 16, 4123 ALLSCHWIL, CH                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| (72) | Oppfinner  | Martine Clozel, 11, rue Oberlin, F-68300 Saint-Louis, FR<br>Hamed Aissaoui, 01, rue du Vieil Armand, 68270 WITTENHEIM, FR<br>Ralf Koberstein, Bergstrasse 34 B, 79539 LÖRRACH, DE<br>Thomas Weller, Hölzlistrasse 58, 4102 BINNINGEN, CH<br>Walter Fischli, Obertorweg 64, 4123 ALLSCHWIL, CH<br>Thierry Sifferlen, 6, rue de Thann, 68116 GUEWENHEIM, FR |
| (74) | Fullmektig | Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|      |                       |                                                                                                                                                                                                              |
|------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Benevnelse            | <b>Nye benzazepiner og beslektede heterocykliske derivater, farmasøytiske preparater inneholdende slike og fremgangsmåte for fremstilling av slike samt slike forbindelser for anvendelse som medikament</b> |
| (56) | Anførte publikasjoner | Ingen                                                                                                                                                                                                        |
| (57) | Sammendrag            |                                                                                                                                                                                                              |

Oppfinnelsen angår nye benzazepiner og beslektede heterocykliske derivater og anvendelsen av dem som aktive bestanddeler ved fremstilling av farmasøytiske preparater. Oppfinnelsen angår også beslektede aspekter som omfatter fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene, farmasøytiske preparater som inneholder én eller flere av forbindelsene og spesielt anvendelsen av dem som orexin-reseptorantagonister.

Foreliggende oppfinnelse angår nye benzazepiner og beslektede heterocykliske derivater med den generelle formel (I) og anvendelse av disse som farmasøytiske midler. Oppfinnelsen angår også beslektede aspekter som omfatter fremgangsmåter for fremstilling av forbindelsene, farmasøytiske preparater som inneholder én eller flere forbindelser med formel (I) og spesielt anvendelse av disse som orexin-reseptorantagonister.

Orexiner (hypocretiner) omfatter to neuropeptider som produseres i hypothalamus: orexin A (OX-A) (et peptid av 33 aminosyrer) og orexin B (OX-B) (et peptid av 28 aminosyrer). Det er funnet at orexiner stimulerer matinntak hos rotter, hvilket indikerer at disse peptidene har en fysiologisk rolle som mediatorer av den sentrale feedback-mekanisme som regulerer spiseadferd (Sakurai T. *et al.*, *Cell* **1998**, 92, 573-585). På den annen side ble det også foreslått at orexiner regulerer nivåer av søvn og våkenhet, noe som åpner for potensielle, nye terapeutiske måter å behandle narkolepsi-pasienter (Chemelli R.M. *et al.*, *Cell* **1999**, 98, 437-451). To orexin-reseptorer er klonet og karakterisert hos pattedyr. De tilhører superfamilien G-protein-koblet reseptor (Sakurai T. *et al.*, *Cell* **1998**, 92, 573-585). Orexin-1-reseptoren (OX<sub>1</sub>) er selektiv for OX-A og orexin-2-reseptoren (OX<sub>2</sub>) kan bindes til OX-A, så vel som OX-B.

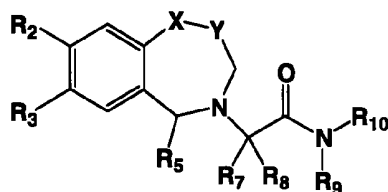
Orexin-reseptorer er funnet hos pattedyr og kan være ansvarlige for mange biologiske funksjoner så som patologiske tilstander som omfatter, men ikke er begrenset til, depresjon; angst; avhengighet; obsessiv-kompulsiv lidelse; affektiv nevrose; depressiv nevrose; angstnevrose; dystymisk lidelse; adferdsforstyrrelse; forstyrrelse i stemningsleie; seksuell dysfunksjon; psykoseksuell dysfunksjon; kjønnsforstyrrelse; schizofreni; manisk depresjon; delirium; demens; alvorlig mental retardasjon og dyskinesier som Huntingtons sykdom og Tourettes syndrom; spiseforstyrrelser som anoreksi, bulimi, kakeksi og fedme; diabetes; appetitt-/smaks-forstyrrelser; oppkast/kvalme; astma; kreft; Parkinsons sykdom; Cushings syndrom/sykdom; basofilt adenom; prolaktinom; hyperprolaktinemi; hypopituitarisme; hypofysetumor/-adenom; sykdommer i hypothalamus; inflammatorisk tarmsykdom; gastrisk diskinesi; gastrisk ulcus; Froehlichs syndrom; adreno-hypofyse-sykdom; hypofyse-sykdom; pituitært veksthormon; hypofunksjon av adreno-hypofyse; hyperfunksjon av adreno-hypofyse; hypothalamisk hypogonadisme; Kallmans syndrom (anosmi, hyposmi); funksjonell eller psykogen amenorré; hypopituitarisme; hypothalamisk hypotyroidisme; hypothalamisk-

adrenal dysfunksjon; idiopatisk hyperprolaktinemi; hypotalamisk forstyrrelse på grunn av mangel på veksthormon; idiopatisk veksthemming; dvergvekst; gigantisme; akromegali; forstyrrede biologiske og sirkadianske rytmer; søvnforstyrrelser relatert til sykdommer som nevrologiske lidelser, nevropatisk smerte og restless leg-syndrom; hjerte- og  
 5 langesykdommer, akutt og kongestiv hjertesvikt; hypotensjon; hypertensjon; urinretensjon; osteoporose; angina pectoris; myokardinfarkt; iskemisk eller hemoragisk slag; subaraknoidalblødning; mavesår; allergier; godartet prostatahypertrofi; kronisk nyresvikt; nyresykdom; redusert glukosetoleranse; migræne; hyperalgesi; smerte; øket eller overdrevet sensitivitet overfor smerte så som hyperalgesi, kausalgi og allodyn; akutt  
 10 smerte; forbrenningssmerte; atypisk ansiktssmerte; nevropatisk smerte; ryggsmerte; komplekst regionalt smertesyndrom I og II; artrittssmerte; sportsskadesmerte; smerte relatert til infeksjon f.eks. av HIV, smerte etter kjemoterapi; smerte etter slag; postoperativ smerte; nevralgi; lidelser relatert til visceral smerte, så som irritabel tarm-syndrom, migræne og angina; urininkontinens f.eks. urgeinkontinens; avhengighet  
 15 ("tolerance") av narkotika eller avvenning fra narkotika; søvnforstyrrelser; søvnapné; narkolepsi; søvnløshet; parasomni; jetlag-syndrom; og nevrodegenerative lidelser som omfatter nosologiske tilstander, så som desinhibering ("disinhibition")-demens-parkinsonisme-amyotrofi-kompleks; pallido-ponto-nigral degenerasjon epilepsi; krampelidelser og andre sykdommer relatert til orexin.

20 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer benzazepiner og beslektede heterocykliske derivater som er ikke-peptidiske antagonist av humane orexin-reseptorer, spesielt  $OX_1$ - og  $OX_2$ -reseptorer. Spesielt er disse forbindelsene potensielt nyttige ved behandling av fedme og/eller søvnforstyrrelser.

Ennå vet man lite om lavmolekylære forbindelser som er potensielle antagonist, enten spesifikt for  $OX_1$  eller  $OX_2$ , eller begge reseptorer samtidig. I de nylig publiserte  
 25 WO 99/09024, WO 99/58533, WO 00/47577 og WO 00/47580 er fenyl-urinstoff- og fenyl-tiourinstoff-derivater oppgitt å være fortrinnsvis  $OX_1$ -reseptorantagonister. Også i den ganske nylig publiserte WO 00/47576 er cinnamid-derivater beskrevet som  $OX_1$ -reseptorantagonister. De nye forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse tilhører en  
 30 helt annen klasse lavmolekylære forbindelser enn alle tidligere orexin-reseptorantagonister som hittil er beskrevet i litteraturen.

Foreliggende oppfinnelse angår nye benzazepiner og beslektede heterocykliske derivater med den generelle formel (I).



Generell formel (I)

hvor:

$R^2$  og  $R^3$  representerer uavhengig hydroksy,  $C_1$ - $C_4$ -alkoksy,  $C_2$ - $C_5$ -alkenyloksy eller fenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkoksy;

$R^5$  representerer fenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkoksy eventuelt substituert på fenylingen med  $C_1$ - $C_4$ -alkoksy eller halogen;

$R^7$  og  $R^8$  representerer uavhengig hydrogen eller fenyl;

$R^9$  og  $R^{10}$  representerer uavhengig hydrogen; indanyl, eventuelt substituert med  $C_1$ - $C_4$ -alkyl eller  $C_1$ - $C_4$ -alkoksy; tetrahydronaetyl; fenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, eventuelt substituert med  $C_1$ - $C_4$ -alkoksy; naetyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl;  $C_1$ - $C_6$ -alkyl;  $C_2$ - $C_5$ -alkenyl;  $C_2$ - $C_5$ -alkinyl;  $C_3$ - $C_6$ -cykloalkyl; heterocyklyl eller heterocyklyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, hvor heterocyklylen er valgt fra gruppen bestående av benzodioksolyl, furyl, pyridyl, benzimidazolyl, indolyl, isoksazolyl, isokinolyl, indazolyl, kinolyl og pyrazinyl, hvor heterocyklylen eventuelt er substituert med  $C_1$ - $C_4$ -alkyl; eller  $C_1$ - $C_4$ -alkyl hvor én eller to hydrogenatomer er erstattet med hydroksy, cyano, trifluormetyl,  $-O$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-NH$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-N(C_1$ - $C_4$ -alkyl) $_2$ ,  $-S$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-COO$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-CONH$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-CON(C_1$ - $C_4$ -alkyl) $_2$ , eller  $-NHCO$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl; og

$-X-Y-$  uavhengig representerer  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-S-CH_2-$ ,  $-SO_2-CH_2-$  og  $-NH-CO-$ ;

og optisk rene enantiomerer, blandinger av enantiomerer som for eksempel racemater, optisk rene diastereoisomerer, blandinger av diastereoisomerer, diastereoisomere racemater, blandinger av diastereoisomere racemater eller mesoformer og farmasøytisk akseptable salter derav.

Følgende definisjoner gjelder om ikke på annen måte definert i kravene:

I foreliggende beskrivelse betyr betegnelsen "lavere alkyl", alene eller i kombinasjon, en rettkjedet eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 8 karbonatomer, fortrinnsvis en lineær eller forgrenet alkylgruppe med 1-4 karbonatomer. Eksempler på rettkjedede og forgrenede C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkylgrupper er metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, n-pentyl, n-heksyl, n-heptyl, n-oktyl, isobutyl, tert-butyl, isomer pentyl, isomer heksyl, isomer heptyl og isomer oktyl, fortrinnsvis metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, 2-butyl og *tert*-butyl.

Betegnelsen "lavere alkenyl", alene eller i kombinasjon, betyr, om ikke annet er angitt, en rettkjedet eller forgrenet alkenylgruppe med 2 til 5 karbonatomer, fortrinnsvis allyl og vinyl.

Betegnelsen "lavere alkinyl", alene eller i kombinasjon, betyr en rettkjedet eller forgrenet alkinylgruppe med 2 til 5 karbonatomer, fortrinnsvis propargyl og n-butylnyl.

Betegnelsen "lavere alkoksy", alene eller i kombinasjon, betyr en gruppe med formelen lavere alkyl-O-, hvor betegnelsen "lavere alkyl" har samme betydning som tidligere angitt, så som metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, isobutoksy, sek-butoksy og tert-butoksy, fortrinnsvis metoksy og etoksy.

Lavere alkenyloksygrupper er fortrinnsvis vinyloksy og allyloksy.

Betegnelsen "cykloalkyl", alene eller i kombinasjon, betyr en cykloalkylring med 3 til 8 karbonatomer og fortrinnsvis en cykloalkylring med 3 til 6 karbonatomer. Eksempler på C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cykloalkylgrupper er syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl og syklooktyl, fortrinnsvis syklopropyl, syklopentyl, sykloheksyl og spesielt sykloheksyl eller cykloalkyl som fortrinnsvis kan være substituert med lavere alkyl, så som metyl-syklopropyl, dimetyl-syklopropyl, metyl-syklobutyl, metyl-syklopentyl, metyl-sykloheksyl, dimetyl-sykloheksyl.

Betegnelsen "aryl", alene eller i kombinasjon, betyr en fenyl- eller naftylgruppe som eventuelt har én eller flere substituent, fortrinnsvis én eller to substituent, som, uavhengige av hverandre, er valgt fra cyano, halogen, hydroksy, lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkoksy, lavere alkenyloksy, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy, amino, karboksy og lignende, så som fenyl, p-tolyl, 4-metoksyfenyl, 4-tert-butoksyfenyl, 4-fluorfenyl, 2-klorfenyl, 4-hydroksyfenyl, 1-naftyl og 2-naftyl. Foretrukket er karboksyfenyl, lavere alkoksy-fenyl, hydroksyfenyl og spesielt fenyl.

Betegnelsen "aralkyl", alene eller i kombinasjon, betyr en lavere alkyl- eller cykloalkylgruppe som tidligere definert, hvor ett hydrogenatom er erstattet av en arylgruppe som tidligere definert. Foretrukket er benzyl og benzyl som er substituert på fenylingen med hydroksy, lavere alkyl, lavere alkoksy eller halogen, fortrinnsvis klor.

5 Spesielt foretrukket er benzyl.

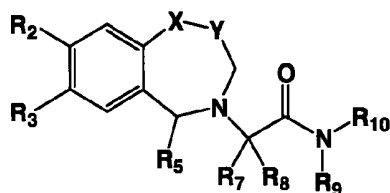
Betegnelsen "arylcykloalkyl", alene eller i kombinasjon, betyr en arylcykloalkylgruppe hvor cykloalkylgruppen består av 4 til 7 karbonatomer f.eks. indanyl, tetrahydronaftyl, benzocykloheptyl og benzocyklobutyl. Den aromatiske gruppen kan være substituert med én eller flere substituerter, fortrinnsvis én eller to  
10 substituerter, som, uavhengige av hverandre, er valgt fra cyano, halogen, hydroksy, lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkoksy, lavere alkenyloksy, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy, amino og karboksy.

I betegnelse "heterocyklyl" og "heterocyklyl-lavere alkyl", er fortrinnsvis heterocyklylgruppen en 5- til 10-leddet, monocyklisk eller bicyklisk ring som kan være  
15 mettet, delvis umettet eller aromatisk og som inneholder for eksempel 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt fra oksygen, nitrogen og svovel, som kan være like eller forskjellige. Eksempler på slike heterocyklylgrupper er pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny, pyridyl, pyrimidiny, pyraziny, pyridaziny, kinoly, isokinoly, tienyl, tiazoly, isotiazoly, furyl, imidazoly, pyrazoly, pyrroly, indazoly, indoly, isoindoly,  
20 isoksazoly, oksazoly, kinoksaliny, ftalaziny, cinnoliny, dihydropyrroly, isobenzofurany, tetrahydrofurany, dihydropyrany. Heterocyklylgruppen kan eventuelt ha opptil 5, fortrinnsvis 1, 2 eller 3, substituerter. Eksempler på egnede substituerter omfatter halogen, lavere alkyl, amino, nitro, cyano, hydroksy, lavere alkoksy, karboksy og lavere alkyloksy-karbonyl.

25 Betegnelsen "halogen" betyr fluor, klor, brom eller jod og fortrinnsvis fluor og klor.

Betegnelsen "karboksy", alene eller i kombinasjon, betyr en  $\text{-COOH}$ -gruppe.

En gruppe foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er forbindelser  
30 med formel (II)



Formel (II)

5

hvor:

$R^2$  og  $R^3$  uavhengig representerer hydroksy,  $C_1$ - $C_4$ -alkoksy,  $C_2$ - $C_5$ -alkenyloksy eller fenyyl- $C_1$ - $C_4$ -alkoksy;

$R^5$  representerer fenyyl- $C_1$ - $C_4$ -alkoksy eventuelt substituert på fenyylringen med  $C_1$ - $C_4$ -alkoksy eller halogen;

$R^7$  og  $R^8$  representerer uavhengig hydrogen eller fenyyl;

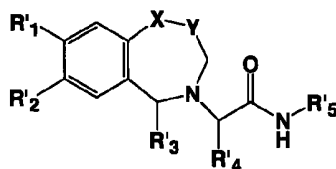
$R^9$  og  $R^{10}$  representerer uavhengig hydrogen; fenyyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, eventuelt substituert med  $C_1$ - $C_4$ -alkoksy; naftyyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl;  $C_1$ - $C_6$ -alkyl;  $C_2$ - $C_5$ -alkenyl;  $C_3$ - $C_6$ -cykloalkyl; eller heterocyklyl eller heterocyklyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, hvor heterocyklylen er valgt fra gruppen

bestående av benzodioksolyl, furyl, pyridyl, benzimidazolyl, indolyl, isoksazolyl, isokinolyl, indazolyl, kinolyl og pyrazinyl, hvor heterocyklylen eventuelt er substituert med  $C_1$ - $C_4$ -alkyl; og

-X-Y- uavhengig representerer  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-S-CH_2-$ ,  $-SO_2-CH_2-$  og  $-NH-CO-$ ;

og optisk rene enantiomerer, blandinger av enantiomerer som for eksempel racemater, optisk rene diastereoisomerer, blandinger av diastereoisomerer, diastereoisomere racemater, blandinger av diastereoisomere racemater eller mesoformer og farmasøytisk akseptable salter derav.

En annen gruppe foretrukne forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er forbindelser med formel (III)



Formel (III)

hvor:

- 5 R<sup>'1</sup> og R<sup>'2</sup> uafhængig repræsenterer hydrokxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy eller C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkenyloksy;  
 R<sup>'3</sup> repræsenterer fenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy eventuelt substitueret på fenylingen med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy eller halogen;  
 R<sup>'4</sup> repræsenterer hydrogen eller fenyl;  
 R<sup>'5</sup> repræsenterer hydrogen; fenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, eventuelt substitueret med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy;  
 10 naftyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-alkenyl; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-cykloalkyl; heterocyklyl eller heterocyklyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, hvor heterocyklylen er valgt fra gruppen bestående af benzodioksolyl, furyl, pyridyl, benzimidazolyl, indolyl, isoksazolyl, isokinolyl, indazolyl, kinolyl og pyrazinyl, hvor heterocyklylen eventuelt er substitueret med C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl;  
 -X-Y- uafhængig repræsenterer -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- og  
 15 -NH-CO-;  
 og optiske rene enantiomerer, blandinger af enantiomerer som for eksempel racemater, optisk rene diastereoisomerer, blandinger af diastereoisomerer, diastereoisomere racemater, blandinger af diastereoisomere racemater eller mesoformer og farmasøytisk akseptable salter derav.

20 Eksempler på foretrukne forbindelser er:

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-naftalen-1-ylmetyl-acetamid

25 N-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-acetamid

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

30

2-[5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-yl]-*N*-indan-2-yl-acetamid

2-[5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid

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

2-[9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-5,5-diokso-5,6,7,9-tetrahydro-5λ-tia-8-aza-benzocyklohepten-8-yl]-*N*-indan-2-yl-acetamid

2-[9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-5,5-diokso-5,6,7,9-tetrahydro-5λ-tia-8-aza-benzocyklohepten-8-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid

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

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

2-[9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-6,7-dihydro-9H-5-tia-8-aza-benzocyklohepten-8-yl]-*N*-naftalen-1-ylmetyl-acetamid

2-[9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-6,7-dihydro-9H-5-tia-8-aza-benzocyklohepten-8-yl]-*N*-(2-etoksy-benzyl)-acetamid

2-[9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-6,7-dihydro-9H-5-tia-8-aza-benzocyklohepten-8-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid

2-[5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-yl]-*N*-(1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl)-acetamid

*N*-benzyl-2-[9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-6,7-dihydro-9H-5-tia-8-aza-benzocyklohepten-8-yl]-acetamid

2-[5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid

*N*-butyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid

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

*N*-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid

*N*-cyklopentyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-furan-2-ylmetyl-2-fenyl-acetamid

{2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetylamino}-eddiksyre-etylester

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-*N*-pyridin-4-ylmetyl-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-*N*-pyridin-3-ylmetyl-acetamid

*N*-cyklopropyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-  
(2-okso-tetrahydro-furan-3-yl)-2-fenyl-acetamid

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

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

10 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-  
(4-metyl-indan-1-yl)-acetamid

2-{2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-  
2-fenyl-acetylamino}-3-hydroksy-propionsyre-metylester  
15

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-  
etylkarbamoylmetyl-2-fenyl-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-  
20 [(etyl-metyl-karbamoyl)-metyl]-2-fenyl-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-hydroksy-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-  
yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid

25 2-[8-benzyloksy-1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-  
2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid

3-{2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-  
2-fenyl-acetylamino}-propionsyre-metylester  
30

*N*-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-hydroksy-7-metoksy-  
1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid

*N*-(1H-benzoimidazol-2-ylmetyl)-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid

3-{2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-  
5 2-fenyl-acetylamino}-*N,N*-dimetyl-propionamid

3-{2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-  
2-fenyl-acetylamino}-*N*-etyl-*N*-metyl-propionamid

10 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-  
(1-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-fenyl-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-  
isoksazol-5-ylmetyl-2-fenyl-acetamid

15 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-  
(1H-indol-3-ylmetyl)-2-fenyl-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-  
20 (1-metyl-1H-benzoimidazol-2-ylmetyl)-2-fenyl-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-  
isokinolin-1-ylmetyl-2-fenyl-acetamid

25 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-  
fenyl-*N*-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-yl-benzyl)-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-  
(1-metyl-1H-indazol-3-ylmetyl)-2-fenyl-acetamid

30 *N*-cyanometyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-  
benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid

*N*-(2-acetylamino-etyl)-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-  
5 fenyl-*N*-(2,2,2-trifluor-etyl)-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(2-metylsulfanyl-etyl)-2-fenyl-acetamid

10 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-*N*-kinolin-2-ylmetyl-acetamid

*N*-(2-cyano-etyl)-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid

15 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(3-metoksy-propyl)-2-fenyl-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(3-etoksy-propyl)-2-fenyl-acetamid  
20

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid

25 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-*N*-pyrazin-2-ylmetyl-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-*N*-prop-2-ynyl-acetamid

30 *N*-tert-butyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid

- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(3-metyl-butyl)-2-fenyl-acetamid
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(3,3-dimetyl-butyl)-2-fenyl-acetamid
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(1-etyl-propyl)-2-fenyl-acetamid
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(2-etylsulfanyl-etyl)-2-fenyl-acetamid
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(2-hidroksy-etyl)-2-fenyl-acetamid
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(3-hidroksy-propyl)-2-fenyl-acetamid
- [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre-*N,N*-dimetyl-hydrazid
- 2-[8-allyloksy-1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-8-propoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-isopropoksy-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid
- 2-[8-(2,2-difluor-etoksy)-1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid

*N*-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[8-(2,2-difluor-etoksy)-1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid

*N*-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-isopropoksy-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid

2-[5-(3,4-diklor-benzyl)-7,8-dimetoksy-2-okso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid

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

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

2-[5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-yl]-*N*-naftalen-1-ylmetyl-acetamid

2-[5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-yl]-*N*-(2-etoksy-benzyl)-acetamid

2-[9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-6,7-dihydro-9H-5-tia-8-aza-benzocyklohepten-8-yl]-*N*-(1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl)-acetamid.

Eksempler på spesielt foretrukne forbindelser er:

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

2-[5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid

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

- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid
- 5 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-2-yl-2-fenyl-acetamid
- N*-butyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid
- 10 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-2-fenyl-acetamid
- N*-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid
- 15 *N*-cyklopentyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid
- 20 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-furan-2-ylmetyl-2-fenyl-acetamid
- {2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetylamino}-eddiksyre etylester
- 25 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-*N*-pyridin-3-ylmetyl-acetamid
- 3-{2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetylamino}-propionsyre-metylester
- 30 *N*-(1*H*-benzoimidazol-2-ylmetyl)-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-  
(1-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-fenyl-acetamid

5 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-  
isoksazol-5-ylmetyl-2-fenyl-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-  
(1H-indol-3-ylmetyl)-2-fenyl-acetamid

10

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-  
isokinolin-1-ylmetyl-2-fenyl-acetamid

15 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-  
fenyl-*N*-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-yl-benzyl)-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-  
(1-metyl-1H-indazol-3-ylmetyl)-2-fenyl-acetamid

20 *N*-cyanometyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-  
benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-  
fenyl-*N*-(2,2,2-trifluor-etyl)-acetamid

25

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-  
(2-metylsulfanyl-etyl)-2-fenyl-acetamid

30 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-  
fenyl-*N*-kinolin-2-ylmetyl-acetamid

*N*-(2-cyano-etyl)-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-  
benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(3-metoksy-propyl)-2-fenyl-acetamid

5 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(3-etoksy-propyl)-2-fenyl-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-*N*-pyrazin-2-ylmetyl-acetamid

10

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-*N*-prop-2-ynyl-acetamid

15

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(3-metyl-butyl)-2-fenyl-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(3,3-dimetyl-butyl)-2-fenyl-acetamid

20

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(1-etyl-propyl)-2-fenyl-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(2-etylsulfanyl-etyl)-2-fenyl-acetamid

25

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(2-hidroksy-etyl)-2-fenyl-acetamid

30

2-[8-allyloksy-1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-8-propoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid

2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-isopropoksy-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid

5 2-[8-(2,2-difluor-etoksy)-1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid

*N*-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[8-(2,2-difluor-etoksy)-1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid

10 *N*-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-isopropoksy-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid

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

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

20 Eksempler på fysiologisk anvendelige eller farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene med den generelle formel (I), er salter med fysiologisk forenlig mineralsyrer så som saltsyre, svovelsyre eller fosforsyre, eller med organiske syrer så som metansulfonsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, sitronsyre, fumarsyre, maleinsyre, vinsyre, ravsyre eller salicylsyre. Forbindelser med formel (I) som har sure grupper, kan  
25 også danne salter med fysiologisk forenlig base. Eksempler på slike salter er alkalimetall-, jordalkalimetall-, ammonium- og alkylammonium-salter så som Na-, K-, Ca- eller tetraalkylammonium-salter. Forbindelsene med den generelle formel (I) kan også foreligge i form av et zwitterion.

Foretrukne forbindelser som beskrevet ovenfor, har  $IC_{50}$ -verdier under 1000 nM; spesielt foretrukne forbindelser har  $IC_{50}$ -verdier under 100 nM, som er bestemt ved hjelp av FLIPR-metoden (Plateavlesning for fluorescens-avbildning) som er beskrevet i begynnelsen av avsnittet som vedrører forsøk.

Forbindelsene med den generelle formel (I) og deres farmasøytisk anvendelige salter kan anvendes ved behandling av sykdommer eller lidelser hvor en antagonist av en human orexin-reseptor er påkrevet, så som fedme, diabetes, kardiovaskulære lidelser,

kreft, prolaktinom, smerte, narkolepsi, søvnløshet, søvnapné, parasomni, depresjon, angst, avhengighet, schizofreni, nevrodegenerative lidelser og demens.

Forbindelsene med den generelle formel (I) og deres farmasøytisk anvendelige salter er spesielt anvendelige ved behandling av fedme og søvnforstyrrelser.

5        Forbindelsene med den generelle formel (I) og deres farmasøytisk anvendelige salter kan anvendes som medikament (f.eks. i form av farmasøytiske preparater). De farmasøytiske preparater kan administreres enteralt eller oralt (f.eks. i form av tabletter, overtrukne tabletter, dragéer, harde og myke gelatinkapsler, løsninger, emulsjoner eller suspensjoner), nasalt (f.eks. i form av nesenspray-preparater) eller rektalt (f.eks. i form av  
10    suppositorier). Administreringen kan imidlertid også utføres parenteralt så som intramuskulært eller intravenøst (f.eks. i form av injeksjonsløsninger).

Forbindelsene med den generelle formel (I) og deres farmasøytisk anvendelige salter kan være formulert med farmasøytisk inerte, uorganiske eller organiske tilsetningsmidler for fremstilling av tabletter, overtrukne tabletter, dragéer og harde  
15    gelatinkapsler. Laktose, maisstivelse eller derivater derav, talkum, stearinsyre eller salter derav etc. kan anvendes, for eksempel som slike tilsetningsmidler for tabletter, dragéer og harde gelatinkapsler.

Egnede tilsetningsmidler for myke gelatinkapsler er for eksempel vegetabiliske oljer, vokser, fett, halvfastes substanser og flytende polyoler, etc.

20        Egnede tilsetningsmidler for fremstilling av løsninger og siruper er for eksempel vann, polyoler, sakkarose, invertsukker, glukose, etc.

Egnede tilsetningsmidler for injeksjonsløsninger er for eksempel vann, alkoholer, polyoler, glycerol, vegetabiliske oljer, etc.

Egnede tilsetningsmidler for suppositorier er for eksempel naturlige eller herdede  
25    oljer, vokser, fett, halvfastes eller flytende polyoler, etc.

Videre kan de farmasøytiske preparatene inneholde konserveringsmidler, solubiliseringssmidler, viskositetsøkende substanser, stabiliseringsmidler, fukttemidler, emulgeringsmidler, søtningsmidler, fargemidler, smaksmidler, salter for å endre det osmotiske trykket, buffere, smaksmaskeringsmidler eller antioksydasjonsmidler. De kan  
30    også inneholde andre substanser av terapeutisk nytte. Oppfinnelsen angår også fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser med den generelle formel (I).

Forbindelsene med den generelle formel (I) ifølge foreliggende oppfinnelse, blir fremstilt i henhold til den generelle reaksjonssekvens som er beskrevet i skjemaene

nedenfor, hvor  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  og  $R^{10}$  er definert som for den generelle formel (I) ovenfor. I tilfeller hvor hvilken som helst av de fremstilte forbindelser har ett eller flere optisk aktive karbonatomer, kan den isoleres som rene enantiomerer eller diastereomerer, blandinger av enantiomerer eller diastereomerer, diastereomere racemater og

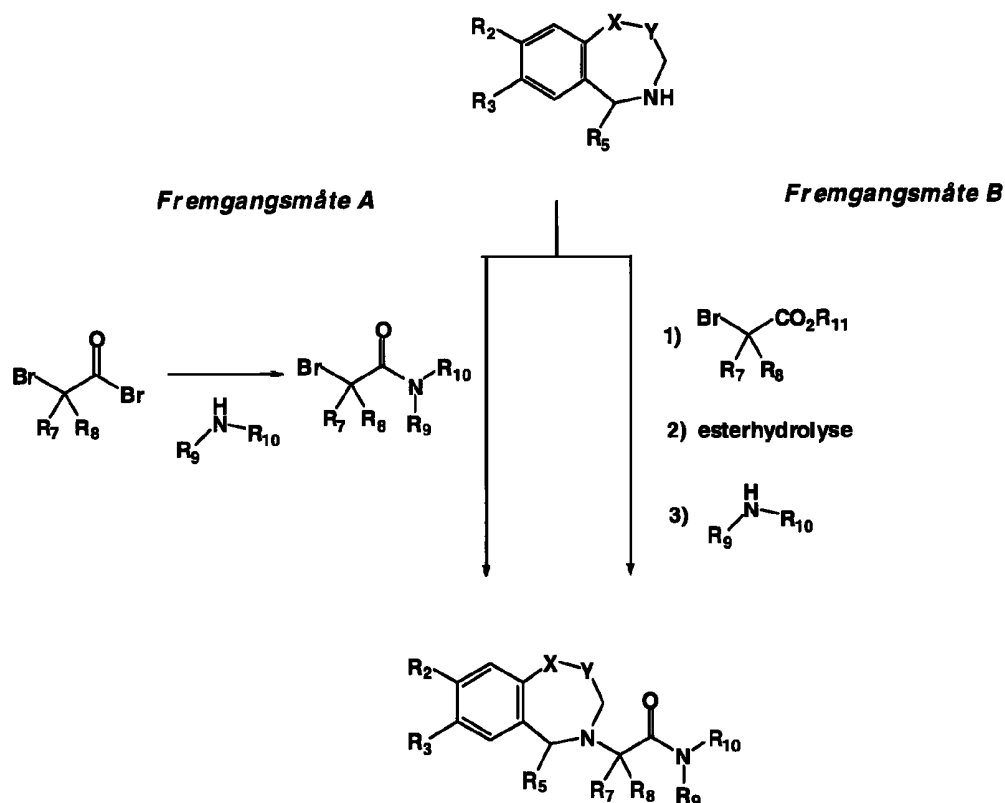
5 mesoformer, på måter som er kjent *per se*.

De fremstilte forbindelser kan også omdannes til et farmasøytisk akseptabelt salt på måter som er kjent *per se*.

Forbindelsene med den generelle formel (I) kan fremstilles ved hjelp av standard prosedyrer (*Prosedyre A* hvor  $R^7$  og  $R^8$  er hydrogenatomer og *Prosedyre B* hvor  $R^7$  og/eller  $R^8$  er forskjellig fra hydrogen) vist i *Skjema 1*, ved anvendelse av syntetisert

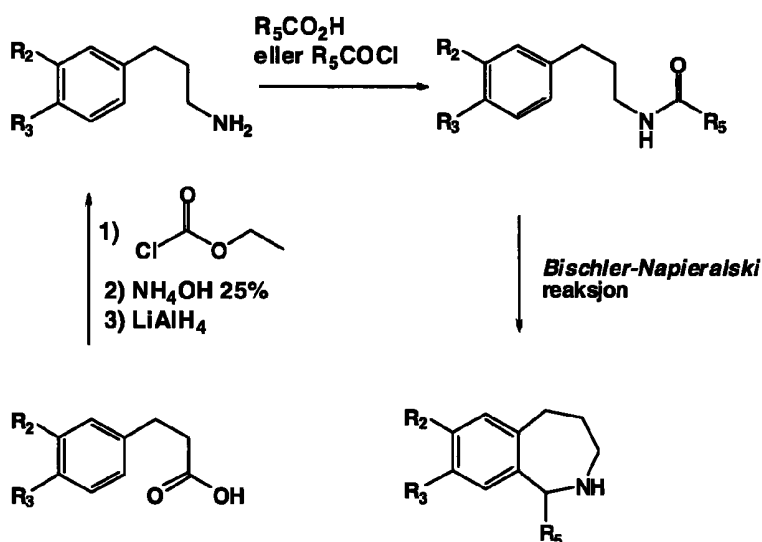
10 benzazepin og beslektede heterocykliske derivater.

15



Skjema 1

Benzazepin-derivater hvor X og Y er CH<sub>2</sub>, kan fremstilles fra det tilsvarende fenypropylamin ved kobling med den ønskede karboksylsyre eller det ønskede acylklorid, etterfulgt av behandling med POCl<sub>3</sub> og til slutt NaBH<sub>4</sub> (Bischler-Napieralski-reaksjon) som vist i *Skjema 2a* (S. Kano *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, 25, 10, 2510-2515).



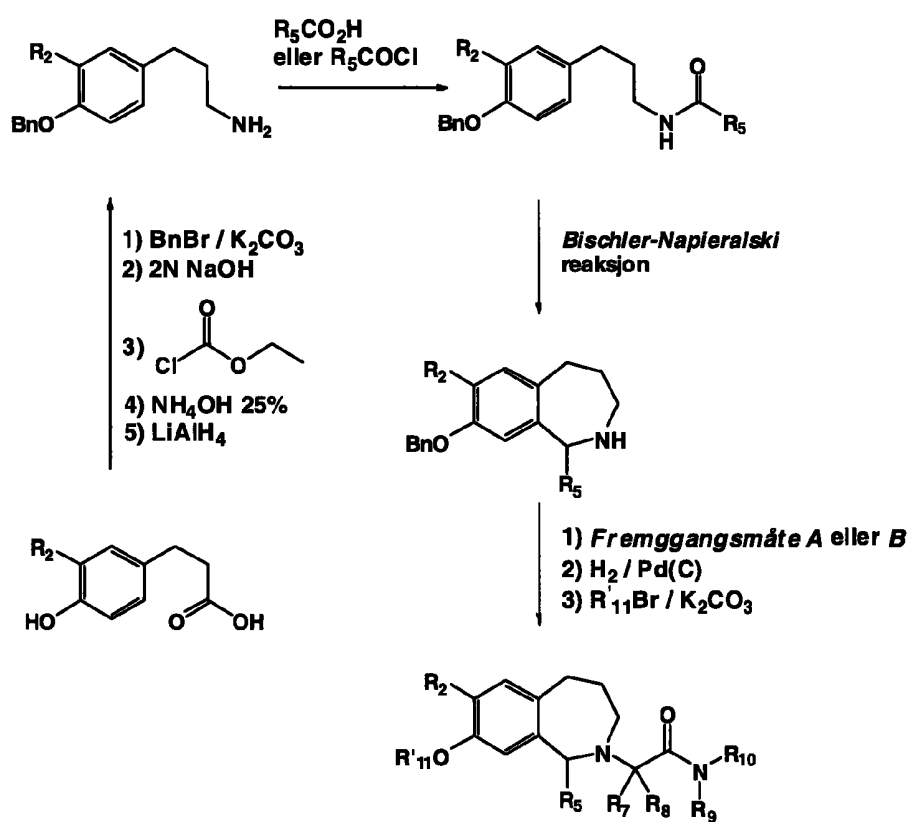
10

*Skjema 2a*

15 Benzazepiner med forskjellige substituenten i 8-stilling kan fremstilles ved hydrogenolyse av de tilsvarende 8-benzyloksi-1,3,4,5-tetrahydro-benzazepiner, etterfulgt av O-alkylering med en passende elektrofil (*Skjema 2b*, -OR'<sup>11</sup> omfattes av definisjonen av R<sup>3</sup>). Benzyleterne kan fremstilles ved hjelp av den forrige prosedyren (*Skjema 2a*), anvendt på 3-(4-benzyloksi-fenyl)-propionsyre-derivater.

20

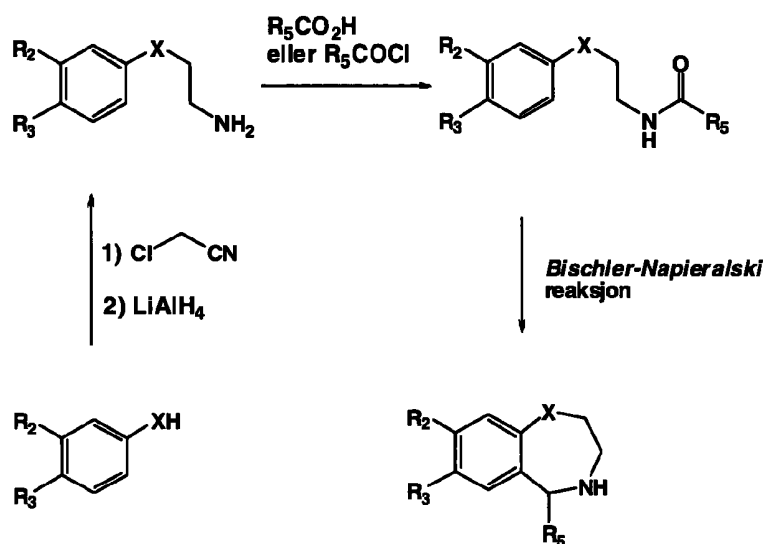
5



Skjema 2b

10

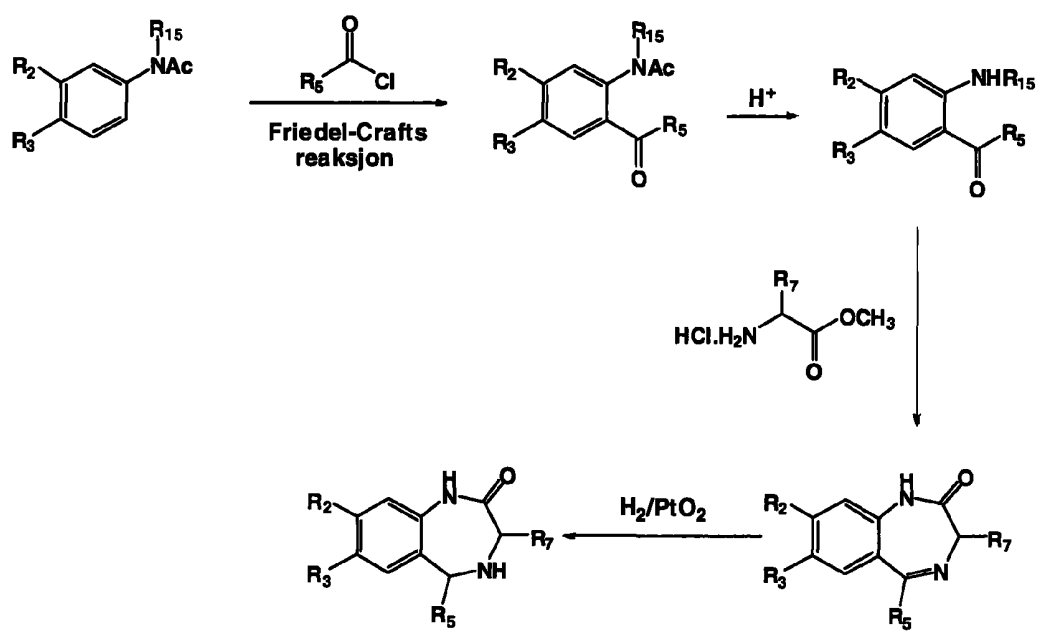
Benzotiazepin- og benzoksazepin-derivater hvor X er O eller S, Y er  $\text{CH}_2$  og, kan fremstilles fra det tilsvarende arylamin ved kobling med den ønskede karboksylsyre eller det ønskede acylklorid, etterfulgt av behandling med  $\text{POCl}_3$  og til slutt  $\text{NaBH}_4$  (Bischler-Napieralskis reaksjon) som vist i Skjema 3.



Skjema 3

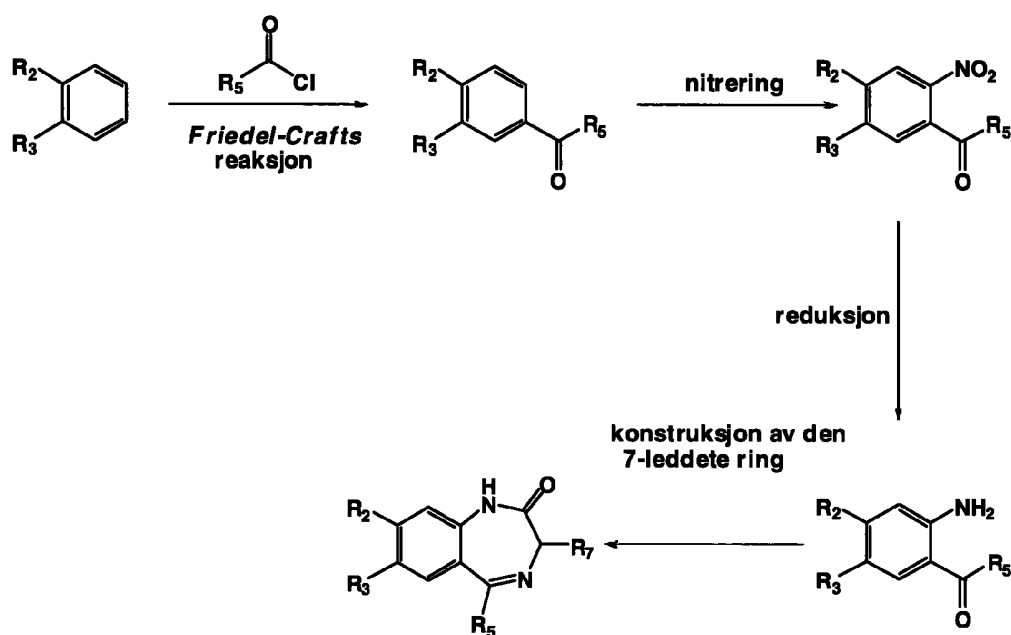
1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-derivater hvor X er NR<sup>15</sup>, Y er CO, kan fremstilles ved Friedel-Crafts-acylring av et passende acetyliert anilin med det respektive acylklorid (Sternbach L.H. *et al.*, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3781-3788), etterfulgt av N-avbeskyttelse, cyclisering ved behandling med metylestere av α-aminosyrer (Sternbach L.H. *et al.*, *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3788-3796) og til slutt hydrogenolyse av dihydroforbindelsen (Fryer R.I. *et al.*, *J. Med. Chem.* **1964**, 386-389) (*Skjema 4a*). En alternativ syntese av slike 1,3,4,5-tetrahydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-derivater er beskrevet i *Skjema 4b*. I henhold til denne metoden blir et arylketon-derivat fremstilt ved Friedel-Crafts-acylring, og påfølgende nitring og hydrogenering gir anilin-derivatet. 1,3-dihydro-benzo[e][1,4]diazepin-2-on-skjelettet blir deretter fremstilt i henhold til en veldokumentert cycliserings-prosedyre som omfatter bromacetylbromid og ammoniakk (Bock M.G. *et al.*, *J. Org. Chem.* **1987**, 3232-3239; Zhang W. *et al.*, *J. Med. Chem.* **1994**, 745-757).

5



Skjema 4a

10

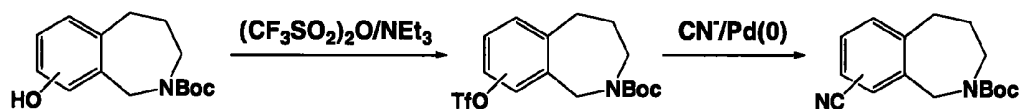


Skjema 4b

5

De tidligere prosedyrer som er basert på Bischler-Napieralski-reaksjonen, er uforenlige med fremstilling av benzazepin-derivater som har elektrontiltrekkende substituenten på fenylingen. Det kan derfor innføres cyanogrupper ved omsetning av et triflat med cyanid-ioner i nærvær av palladium(0) (Austin N.E. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2553-2555; Ritter K. *et al.*, *Syntese* **1993**, 735; Selnick H.G. *et al.*, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 20, 3255-3262) (Skjema 5).

10



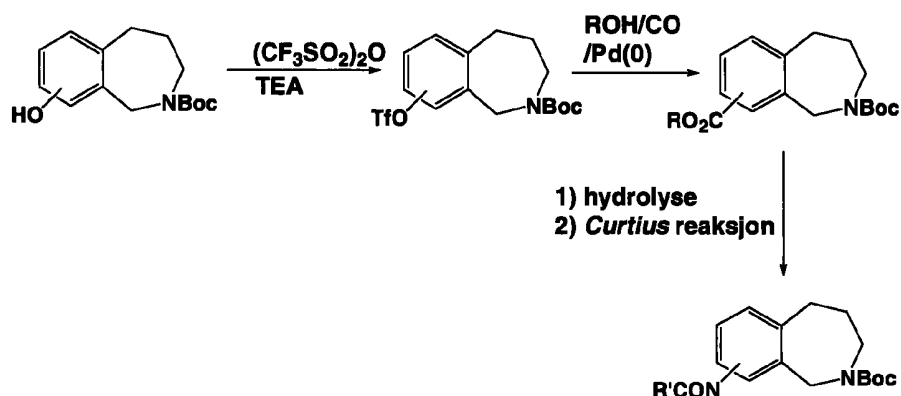
15

Skjema 5

20

Karboksylatgrupper kan også innføres ved omsetning av et triflat med karbonmonoksyd og en alkohol i nærvær av palladium(0) (Roth G.P. *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1959; Ma D. *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 18, 2447-2450; Fisher M.J. *et al.*, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 2085-2101; Kraus G.A. *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9189-9190). Disse karboksylat-funksjonene kan deretter omdannes til amino-funksjoner ved hydrolyse, etterfulgt av Curtius-reaksjon (Skjema 6).

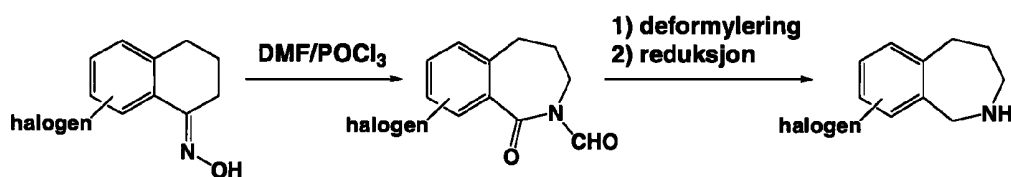
10



Skjema 6

Halogenholdige 2-benzazepiner kan fremstilles ved å behandle en halogenert tetralon-oksimer med  $\text{POCl}_3/\text{DMF}$ , og det resulterende 1,3,4,5-tetrahydro-1-okso-2H-2-benzazepin-2-karboksaldehyd kan deretter deformyleres og reduseres (Majo V.J. *et al.*, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 23, 3863-3868) (Skjema 7).

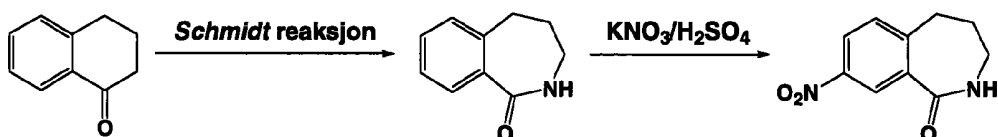
20



25

Skjema 7

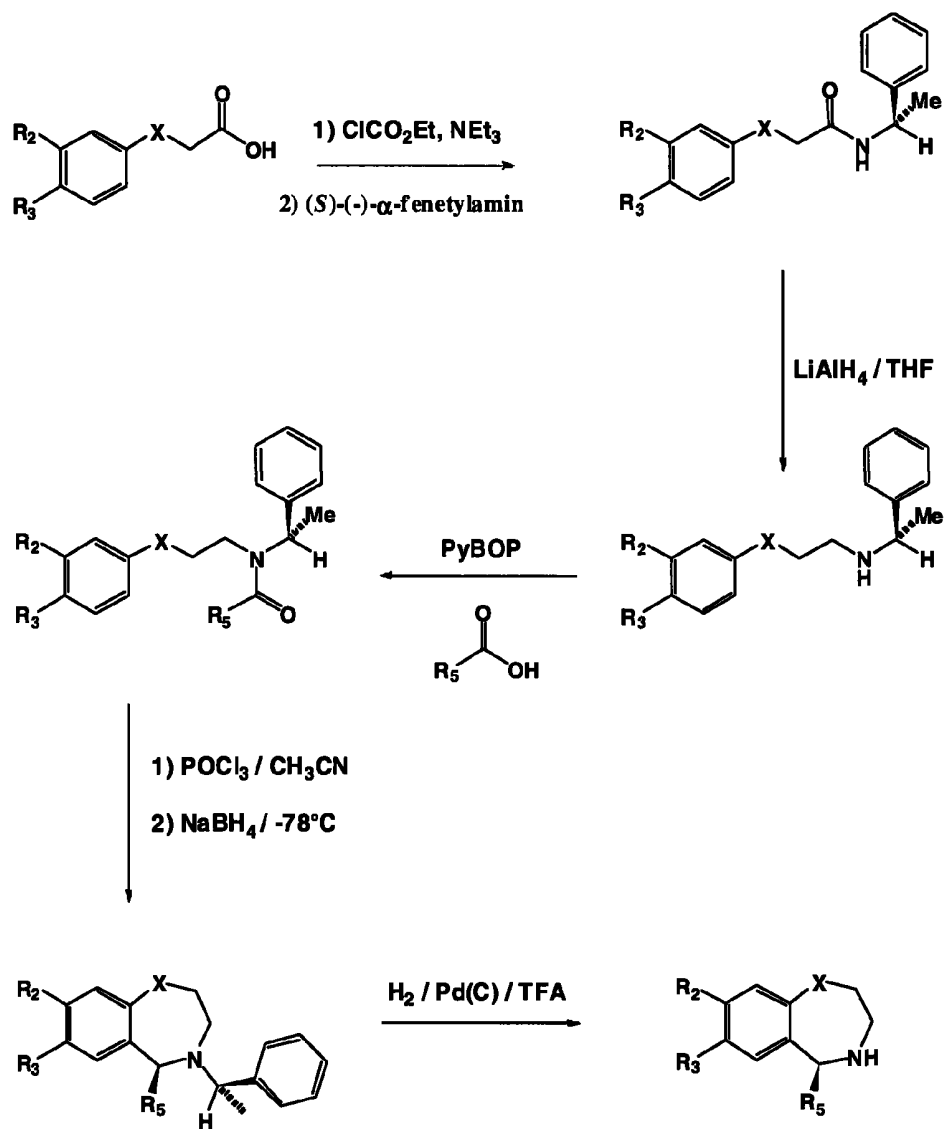
8-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin kan fremstilles ved regioselektiv nitrering av 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-2-benzazepin-1-on ved anvendelse av kaliumnitrat og svovelsyre (Grunewald G.L. *et al.*, *J. Heterocyklisk Chem.* **1994**, *31*, 1609-1617) (Skjema 8).



5

Skjema 8

- 10 Fremstilling av rene enantiomerer av 1-substituert-2-tetrahydrobenzazepin-derivater (Skjema 9) er basert på en beskrevet metode for syntetisering av optisk rene 1-substituerte tetrahydroisokinoliner (Polniaszek R.P. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4859-4863). Hovedtrinnet i denne asymmetriske syntesen er stereoselektiv hydrid-reduksjon av et kiralt imminium-ion som er fremstilt ved Bischler-Napieralskis reaksjon. Substratets
- 15 kiralitet vil være avledet fra det kommersielt tilgjengelig (*S*)-(-)- $\alpha$ -fenetylamin.



Skjema 9

## Eksperimenter

|    |                |                                                                          |
|----|----------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 5  |                | <b>Forkortelser:</b>                                                     |
|    | AcOEt          | Etylacetat                                                               |
|    | Bn             | Benzyl                                                                   |
|    | Boc            | <i>Tert</i> -butoksykarbonyl                                             |
|    | BSA            | Bovint serumalbumin                                                      |
| 10 | CHO            | Eggstokk fra kinesisk hamster (Chinese hamster ovary)                    |
|    | DMF            | Dimetylformamid                                                          |
|    | DMSO           | Dimetylsulfoksyd                                                         |
|    | ES             | Elektronspray                                                            |
|    | FCS            | Kalvefoster-serum (Foetal calf serum)                                    |
| 15 | FLIPR          | Plateleser for fluorescens-avbildning (Fluorescent imaging plate reader) |
|    | HBSS           | Hank's balanserte saltløsning                                            |
|    | HEPES          | 4-(2-hydroksyetyl)-piperazin-1-etansulfonsyre                            |
|    | HV             | Høyvakuum                                                                |
|    | MeOH           | Metanol                                                                  |
| 20 | Min            | Minutt(er)                                                               |
|    | MS             | Massespektroskopi                                                        |
|    | LC             | Væskeskromatografi                                                       |
|    | PyBOP          | Benzotriazol-1-yl-oksy-tris-pyrrolidino-fosfoniumheksafluorfosfat        |
| 25 | R <sub>f</sub> | Retensjonsfront                                                          |
|    | rt             | Retensjonstid                                                            |
|    | RT             | Romtemperatur                                                            |
|    | TE             | Trietylamin                                                              |
|    | TFA            | Trifluoreddiksyre                                                        |
| 30 | Tf             | CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -                                        |
|    | THF            | Tetrahydrofuran                                                          |
|    | TLC            | Tynnsjikt-skromatografi                                                  |

## **I.Biologi**

5

### **Bestemmelse av effekten av OX<sub>1</sub>- og OX<sub>2</sub>-reseptorantagonister**

Den antagonisteffekt som forbindelsene med den generelle formel (I) hadde på  
10 OX<sub>1</sub>- og OX<sub>2</sub>-reseptorer, ble bestemt i henhold til følgende eksperimentelle metode.

#### **Eksperimentell metode:**

15

#### **Måling av intracellulær kalsium**

Eggstokkceller fra kinesisk hamster (CHO-celler) som uttrykker henholdsvis den humane orexin-1-reseptor og den humane orexin-2-reseptor, ble dyrket i dyrkningsmedium (Ham F-12 med l-glutamin) som inneholdt 300 µg/ml G418, 100 U/ml penicillin, 100 µg/ml streptomycin og 10 % inaktivert kalvefoster-serum (FCS).

20 Cellene ble podet med 80'000 celler / brønn i 96-brønners, sorte, sterile plater (Costar) med gjennomsiktig bunn som var belagt med 1 % gelatin i Hanks' balanserte saltløsning (HBSS). Alle reagenser var fra Gibco BRL.

De podete platene ble inkubert natten over ved 37°C i 5% CO<sub>2</sub>.

Human orexin-A i form av agonist, ble fremstilt som 1 mM stamløsning i metanol:vann  
25 (1:1), fortynnet i HBSS som inneholdt 0,1 % BSA og 2 mM HEPES, for å anvendes i forsøket i en totalkonsentrasjon på 10 nM.

Antagonister ble fremstilt som 10 mM stamløsning i DMSO, ble deretter fortynnet i 96-brønners plater, først i DMSO, deretter i HBSS som inneholdt 0,1 % bovint serumalbumin (BSA) og 2 mM HEPES.

30 På forsøksdagen ble hver brønn tilsatt 100 µl påsettingsmedium (HBSS som inneholdt 1% FCS, 2 mM HEPES, 5 mM probenecid (Sigma) og 3 µM fluorescerende kalsium-indikator Fluo-3 AM (1 mM stamløsning i DMSO med 10% pluronsyre Molecular Probes).

35 96-brønns-platene ble inkubert i 60 min ved 37° C i 5% CO<sub>2</sub>. Påsettingsløsningen ble deretter sugd opp og cellene ble vasket 3 ganger med 200 µl HBSS som inneholdt 2,5

mM probenecid, 0,1% BSA, 2 mM HEPES. 100 µl av den samme bufferen ble fylt i hver brønn.

Før platelesing for fluorescens-avbildning (FLIPR) ble utført (Molecular Devices) ble antagonist sett til platen i et volum på 50 µl, inkubert i 20 min og til slutt ble 100 µl agonist tilsatt. Fluorescens ble målt for hver brønn i intervaller på ett sekund, høyden av hver fluorescens-topp ble sammenlignet med høyden av den fluorescens-toppen som ble oppnådd for 10 nM orexin-A med buffer istedenfor antagonist. IC<sub>50</sub>-verdien (den konsentrasjon av forbindelse som er nødvendig for å hemme 50 % av agonistresponsen) for hver antagonist ble bestemt. Verdier for utvalgte forbindelser er oppgitt i Tabell 1.

10

|                    | <i>IC</i> <sub>50</sub> (nM) |                   |
|--------------------|------------------------------|-------------------|
|                    | OX <sub>1</sub>              | OX <sub>2</sub>   |
| <b>Eksempel 3</b>  | <b>99</b>                    | <b>&gt; 10000</b> |
| <b>Eksempel 5</b>  | <b>64</b>                    | <b>7900</b>       |
| <b>Eksempel 9</b>  | <b>23</b>                    | <b>1239</b>       |
| <b>Eksempel 20</b> | <b>23</b>                    | <b>231</b>        |
| <b>Eksempel 23</b> | <b>21</b>                    | <b>189</b>        |
| <b>Eksempel 25</b> | <b>41</b>                    | <b>241</b>        |
| <b>Eksempel 34</b> | <b>41</b>                    | <b>9192</b>       |
| <b>Eksempel 35</b> | <b>32</b>                    | <b>7041</b>       |
| <b>Eksempel 68</b> | <b>12</b>                    | <b>174</b>        |
| <b>Eksempel 69</b> | <b>9</b>                     | <b>349</b>        |

*Tabell 1*

## **II. Kjemii**

De følgende eksempler illustrerer fremstillingen av farmakologisk aktive forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse, men begrenser på ingen måte omfanget av den. Alle temperaturer er oppgitt som °C. Alle hydrokloridsalter ble fremstilt ved å oppløse den frie basen i diklormetan og behandle den resulterende løsning med overskudd HCl i 2-propanol (5-6 M).

### **A. Utgangsmaterialer: Syntese av tetrahydrobenzazepin og beslektede heterocykliske derivater:**

#### **3-(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionamid**

- En omrørt løsning av 3-(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionsyre (10,0 g, 47,56 mmol) i tørr THF (175 ml), ble under nitrogen tilsatt TEA (7,3 ml, 52,44 mmol), og den resulterende blanding ble avkjølt til -10°C før etylklorformiat (5 ml, 52,47 mmol) ble tilsatt dråpevis. Etter omrøring ved -10°C (20 min) ble ammoniumhydroksyd (25% i vann, 105 ml) i THF (105 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved -15°C i 30 min og deretter ved RT i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum, ekstrahert tre ganger med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og de samlede organiske ekstrakter ble vasket med mettet, vandig NaHCO<sub>3</sub> og saltløsning. Den organiske fasen ble tørket over vannfri MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet, hvilket ga tittelforbindelsen (9,73 g, 46,50 mmol, 97%) i form av et fargeløst, fast stoff. Ingen ytterligere rensning av rå-amidet var nødvendig.
- LC-MS: rt = 2,94 min, 210 (M+1, ES+).

#### **3-(3,4-dimetoksy-fenyl)-propylamin**

- En løsning av 3-(3,4-dimetoksy-fenyl)-propionamid (11,09 g, 53,00 mmol) i vannfri THF (400 ml) ble langsomt satt til en omrørt, isavkjølt suspensjon av LiAlH<sub>4</sub> (4,02 g, 106,00 mmol) i vannfri THF (170 ml). Etter fullført tilsetning ble blandingen omrørt ved tilbaketilbake i 2 timer. Etter avkjøling til 0°C ble H<sub>2</sub>O (5 ml) og NaOH 1N (5 ml) tilsatt dråpevis for å nedbryte overskudd av hydrid. Suspensjonen ble deretter filtrert og residuet ble etter inndampning fordelt mellom H<sub>2</sub>O (40 ml) og CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). Det organiske

sjiktet ble vasket med mettet, vandig NaHCO<sub>3</sub> og saltløsning, tørket over vannfri MgSO<sub>4</sub> og inndampet under redusert trykk, hvilket ga rå-aminet (7,00 g, 35,84 mmol, 68%) i form av en gul olje.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\alpha$ : 6,9-6,6 (3H, m), 3,9-3,8 (6H, d), 2,9-2,7 (2H, m), 2,65-  
5 2,55 (2H, m), 1,9-1,75 (2H, m).

### **2-(3,4-dimetoksy-fenyl)-N-[3-(3,4-dimetoksy-fenyl)-propyl]-acetamid**

En løsning av 3-(3,4-dimetoksy-fenyl)-propylamin (12,51 g, 64,06 mmol) og TEA (10  
10 ml, 71,84 mmol) i vannfri THF (70 ml), ble avkjølt til 0°C og (3,4-dimetoksy-fenyl)-  
acetylklorid (13,75 g, 64,07 mmol) i THF (28 ml) ble tilsatt dråpevis. Etter omrøring  
under nitrogen i 13 timer ved RT, ble en mettet, vandig NaHCO<sub>3</sub>-løsning tilsatt og  
reaksjonsblandingen ble ekstrahert tre ganger med AcOEt. Den organiske fasen ble tørket  
over vannfri MgSO<sub>4</sub>, filtrert og løsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Påfølgende  
15 vasking av det rå faste stoffet med toluen, ga tittelforbindelsen (12,81 g, 34,30 mmol,  
53%) i form av et beige, fast stoff.

LC-MS: rt = 4,00 min, 374 (M+1, ES+).

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

20 En blanding av 2-(3,4-dimetoksy-fenyl)-N-[3-(3,4-dimetoksy-fenyl)-propyl]-acetamid  
(6,16 g, 16,49 mmol) og POCl<sub>3</sub> (4,95 ml, 54,07 mmol) i vannfri acetonitril (185 ml), ble  
omrørt ved tilbakeløp i 4 timer under nitrogen. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen  
inndampet under vakuum og residuet ble oppløst i MeOH (125 ml). Løsningen ble  
25 avkjølt til 0°C og NaBH<sub>4</sub> (4,31 g, 113,93 mmol) ble tilsatt porsjonsvis. Etter omrøring  
ved 0°C i 2 timer under nitrogen, ble reaksjonsblandingen hellet i H<sub>2</sub>O og ekstrahert tre  
ganger med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med saltløsning, tørket  
over vannfri MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet, hvilket ga en rå olje. Flash-kromatografi  
(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 9/1) ga tittelforbindelsen i form av en racemisk blanding (2,29 g, 6,40  
30 mmol, 39%, gul olje).

LC-MS: rt = 3,02 min, 358 (M+1, ES+).

**[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre-metylester**

En blanding av 1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-  
 5 benzo[c]azepin (1,10 g, 3,08 mmol), TEA (1,3 ml, 9,33 mmol) og metyl- $\alpha$ -bromfenylacetat (487  $\mu$ l, 3,09 mmol) i vannfri toluen (13 ml), ble omrørt ved tilbakesløp i 17 timer under nitrogen. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen oppløst i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml), vasket med H<sub>2</sub>O (15 ml) og den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. De samlede organiske faser ble tørket over vannfri MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet, hvilket  
 10 ga en rå olje. Flash-kromatografi (AcOEt/heksan: 1/1) ga tittelforbindelsen i form av en blanding av stereoisomerer (1,34 g, 2,65 mmol, 86%, gul olje).  
 LC-MS: rt = 3,99 min. og rt = 4,24 min (diastereoisomerer), 506 (M+1, ES+).

**[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre**

Til en løsning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre-metylester (1,17 g, 2,31 mmol) i MeOH (9 ml) og dioksan (12 ml), ble vandig 2N NaOH (11 ml, 22 mmol) tilsatt dråpevis. Den  
 20 resulterende gule, homogene blanding ble deretter omrørt ved 45°C i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet under vakuum og vasket med Et<sub>2</sub>O (5 ml). Den vandige fasen ble surgjort (pH = 1) med 2N HCl og ekstrahert tre ganger med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. De samlede organiske faser ble tørket over vannfri MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet, hvilket ga tittel-karboksylsyren (1,14 g, 2,31 mmol, 100%) i form av et beige,  
 25 fast stoff (blanding av diastereoisomerer).  
 LC-MS: rt = 3,58 min, 492 (M+1, ES+).

**3-(4-benzyloksi-3-metoksy-fenyl)-propionsyre-benzylester**

30

En blanding av 3-(4-hydroksey-3-metoksey-fenyl)-propionsyre (5,1 g, 25,99 mmol), vannfri K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (25 g, 180,88 mmol) og benzylbromid (7,5 ml, 63,14 mmol) i vannfri aceton (100 ml), ble omrørt ved tilbakesløp i 7,5 timer under nitrogen. Etter avkjøling ble

reaksjonsblandingen filtrert og inndampet under vakuum. Flash-kromatografi ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ga tittelforbindelsen (8,83 g, 23,45 mmol, 90%).

LC-MS: rt = 5,65 min, 377 (M+1, ES+).

### 5 **3-(4-benzyloksy-3-metoksy-fenyl)-propionsyre**

En løsning av 3-(4-benzyloksy-3-metoksy-fenyl)-propionsyre-benzylester (11,03 g, 29,30 mmol) i MeOH (110 ml) og dioksan (145 ml), ble tilsatt vandig 2N NaOH (139 ml, 278 mmol) dråpevis. Den resulterende gule, homogene blanding ble deretter omrørt ved 50°C i 17 timer. Reaksjonsblandingen ble deretter inndampet under vakuum og vasket med  $\text{Et}_2\text{O}$  (100 ml). Den vandige fasen ble surgjort (pH = 1) med 2N HCl og ekstrahert tre ganger med  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . De samlede organiske faser ble tørket over vannfri  $\text{MgSO}_4$ , filtrert og inndampet, hvilket ga tittel-karbonsyren (8,4 g, 29,30 mmol, 100%) i form av et fargeløst, fast stoff.

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

### **3-(4-benzyloksy-3-metoksy-fenyl)-propionamid**

En omrørt løsning av 3-(4-benzyloksy-3-metoksy-fenyl)-propionsyre (8,38 g, 29,30 mmol) i tørr THF (110 ml), ble under nitrogen tilsatt TEA (4,5 ml, 32,33 mmol), og den resulterende blanding ble avkjølt til -10°C før etylklorformiat (3,1 ml, 32,53 mmol) ble tilsatt dråpevis. Etter omrøring ved -10°C (20 min) ble ammoniumhydroksyd (25% i vann, 65 ml) i THF (65 ml) tilsatt, og blandingen ble omrørt ved -15°C i 30 min og deretter ved RT i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen ble inndampet under vakuum, ekstrahert tre ganger med  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  og de samlede organiske ekstrakter ble vasket med mettet, vandig  $\text{NaHCO}_3$  og saltløsning. Den organiske fasen ble tørket over vannfri  $\text{MgSO}_4$ , filtrert og inndampet, hvilket ga tittelforbindelsen (8,40 g, 29,30 mmol, 100%) i form av et fargeløst, fast stoff. Ingen ytterligere rensning av rå-amidet var nødvendig. LC-MS: rt = 4,08 min, 286 (M+1, ES+).

30

### **3-(4-benzyloksy-3-metoksy-fenyl)-propylamin**

En løsning av 3-(4-benzyloksy-3-metoksy-fenyl)-propionamid (7,85 g, 27,53 mmol) i vannfri THF (210 ml) ble langsomt satt til en omrørt, isavkjølt suspensjon av  $\text{LiAlH}_4$

(2,09 g, 55,07 mmol) i vannfri THF (90 ml). Etter fullført tilsetning ble blandingen omrørt ved tilbakeløp i 1 time. Etter avkjøling til 0°C ble H<sub>2</sub>O (15 ml) tilsatt dråpevis for å nedbryte overskudd av hydrid, og den resulterende suspensjon ble deretter filtrert.

Residuet ble etter inndampning fordelt mellom H<sub>2</sub>O (50 ml) og CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). Det

- 5 organiske sjiktet ble vasket med NaHCO<sub>3</sub> og saltløsning, tørket over vannfri MgSO<sub>4</sub> og inndampet under redusert trykk, hvilket ga rå-aminet (6,03 g, 22,22 mmol, 81%) i form av en gul olje.

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

10 ***N*-[3-(4-benzyloksi-3-metoksy-fenyl)-propyl]-2-(3,4-dimetoksy-fenyl)-acetamid**

En løsning av 3-(4-benzyloksi-3-metoksy-fenyl)-propylamin (6,06 g, 22,36 mmol) og TEA (3,5 ml, 25,14 mmol) i vannfri THF (25 ml), ble avkjølt til 0°C og (3,4-dimetoksy-fenyl)-acetylklorid (4,80 g, 22,36 mmol) i THF (10 ml) ble tilsatt dråpevis. Etter

- 15 omrøring ved RT i 28 timer under nitrogen, ble en mett, vandig NaHCO<sub>3</sub>-løsning tilsatt og reaksjonsblandingen ble ekstrahert tre ganger med AcOEt. Den organiske fasen ble tørket over vannfri MgSO<sub>4</sub>, filtrert og løsningsmidlet ble fjernet under vakuum.

Påfølgende vasking av det rå, faste stoffet med toluen ga tittelforbindelsen (6,57 g, 14,61 mmol, 65%) i form av et beige, fast stoff.

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

**8-benzyloksi-1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H* benzo[c]azepin**

- 25 En blanding av *N*-[3-(4-benzyloksi-3-metoksy-fenyl)-propyl]-2-(3,4-dimetoksy-fenyl)-acetamid (6,04 g, 13,43 mmol) og POCl<sub>3</sub> (4,1 ml, 44,78 mmol) i vannfri acetonitril (350 ml), ble omrørt ved tilbakeløp i 5 timer under nitrogen. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen inndampet under vakuum og residuet ble oppløst i MeOH (120 ml). Løsningen ble avkjølt til 0°C og NaBH<sub>4</sub> (3,50 g, 92,70 mmol) ble tilsatt porsjonsvis. Etter
- 30 omrøring ved 0°C i 2 timer under nitrogen, ble reaksjonsblandingen hellet i H<sub>2</sub>O og ekstrahert tre ganger med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med saltløsning, tørket over vannfri MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet, hvilket ga en rå olje. Flash-kromatografi (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 9/1) ga tittelforbindelsen i form av en racemisk blanding (2,44 g, 5,62 mmol, 42%, gul olje).

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

### **(3,4-dimetoksy-fenoksy)-acetonitril**

- 5 En løsning av 3,4-dimetoksyfenol (5,0 g, 32,4 mmol) i tørr aceton (160 ml), ble tilsatt kloracetonitril (2,05 ml, 32,4 mmol) og vannfri  $K_2CO_3$  (6,72 g, 48,6 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved tilbakeløp i 20 timer under nitrogen. Etter avkjøling ble blandingen filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble kombinert med  $H_2O$ , ekstrahert med  $CH_2Cl_2$  og de samlede organiske faser ble tørket over vannfri  $MgSO_4$ ,  
10 filtrert og inndampet, hvilket ga en rå olje. Flash-kromatografi (AcOEt/ heksan: 3/7) ga tittelforbindelsen (4,5 g, 68%).  
 $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\alpha$ : 6,8 (1H, d), 6,6 (1H, d), 6,5 (1H, dd), 4,75 (2H, s), 3,85 (6H, d).

### **2-(3,4-dimetoksy-fenoksy)-etylamin**

- En kald (0°C) suspensjon av  $LiAlH_4$  (1,73 g, 45,6 mmol) i vannfri THF (72 ml), ble dråpevis tilsatt en løsning av (3,4-dimetoksy-fenoksy)-acetonitril (5,88 g, 30,4 mmol) i vannfri THF (42 ml). Den resulterende blanding fikk nå RT og ble omrørt ved RT i 20  
20 timer under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble kombinert med en blanding av  $H_2O$ /2N NaOH (vandig) (4/1) for å nedbryte overskudd av  $LiAlH_4$ . Den hvite suspensjonen ble filtrert og det faste stoffet ble vasket med  $CH_2Cl_2$ . De samlede organiske faser ble tørket over vannfri  $MgSO_4$ , filtrert og inndampet, hvilket ga en rå olje. Flash-kromatografi ( $CH_2Cl_2$ / MeOH: 9/1) ga tittelforbindelsen (4,65 g, 77%).  
25  $^1H$ -NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\alpha$ : 6,78 (1H, d), 6,55 (1H, d), 6,4 (1H, dd), 3,95 (2H, t), 3,80 (6H, d), 3,05 (2H, t), 1,92 (2H, br.s.).

### **N-[2-(3,4-dimetoksy-fenoksy)-etyl]-2-(3,4-dimetoksy-fenyl)-acetamid**

- 30 En kald (0°C) løsning av 2-(3,4-dimetoksy-fenoksy)-etylamin (2,3 g, 11,8 mmol) i vannfri THF (21 ml), ble tilsatt TEA (1,4 ml, 19,2 mmol) og 3,4-dimetoksyfenylacetylklorid (2,49 g, 11,6 mmol) porsjonsvis. Den resulterende blanding ble omrørt ved RT i 20 timer under nitrogen. Blanding ble kombinert med  $H_2O$  og

ekstrahert tre ganger med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. De samlede organiske faser ble tørket over vannfri MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet, hvilket ga et fast råprodukt. Omkrystallisering fra dietyleter ga tittelforbindelsen (3,59 g, 80%) i form av et hvitt, fast stoff.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) α: 6,8 (3H, m), 6,4 (1H, d), 6,35 (1H, dd), 5,95 (1H, br.s)

5 3,95 (2H, t), 3,80 (12H, k), 3,6 (2H, m), 3,55 (2H, s).

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

### **5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oksazepin**

10 En omrørt løsning av *N*-[2-(3,4-dimetoksy-fenoksy)-etyl]-2-(3,4-dimetoksy-fenyl)-acetamid (3,6 g, 9,56 mmol) i tørr CH<sub>3</sub>CN (20 ml), ble tilsatt POCl<sub>3</sub> (2,62 ml, 28,6 mmol). Den resulterende blanding ble omrørt ved tilbakeløp i 3 timer under nitrogen. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen inndampet under vakuum og residuet ble oppløst i MeOH (80 ml). Løsningen ble avkjølt til 0°C og NaBH<sub>4</sub> (2,53 g, 67,0 mmol) ble tilsatt

15 porsjonsvis. Den resulterende blekgule suspensjon ble omrørt ved RT i 16 timer under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble hellet i H<sub>2</sub>O og ekstrahert tre ganger med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. De samlede organiske faser ble tørket over vannfri MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet, hvilket ga en rå olje. Flash-kromatografi (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH: 9/1) ga tittelforbindelsen (1,14 g, 33%) i form av en viskøs, brun olje.

20 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) α: 6,8-6,6 (5H, m), 6,45 (1H, s), 4,15 (1H, m), 3,80 (12H, k), 3,55-2,95 (6H, m).

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

### **(3,4-dimetoksy-fenylsulfanyl)-acetonitril**

25 En løsning av 3,4-dimetoksytiofenol (5,0 g, 29,4 mmol) i tørr DMF (150 ml), ble tilsatt kloracetonitril (1,85 ml, 29,4 mmol), vannfri K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,09 g, 44,1 mmol) og DMAP (358 mg, 2,9 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 80°C i 20 timer under nitrogen. Etter avkjøling ble blandingen filtrert og inndampet under vakuum. Residuet ble

30 kombinert med H<sub>2</sub>O, ekstrahert med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, og de samlede organiske faser ble tørket over vannfri MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet, hvilket ga en rå olje. Flash-kromatografi (AcOEt) ga tittelforbindelsen (5,16 g, 84%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) α: 7,2 (1H, d), 7,15 (1H, d), 6,9 (1H, d), 3,85 (6H, d), 3,5

(2H, s).

### **2-(3,4-dimetoksy-fenylsulfanyl)-etylamin**

5 En kald (0°C) løsning av (3,4-dimetoksy-fenylsulfanyl)-acetonitril (7,53 g, 36,0 mmol) i vannfri THF (41 ml), ble tilsatt NaBH<sub>4</sub> (1,22 g, 32,0 mmol) porsjonsvis og en løsning av BF<sub>3</sub>OEt<sub>2</sub> (5,37 ml, 20,0 mmol) i vannfri THF (13,4 ml) dråpevis i løpet av 30 min. Den resulterende blanding ble omrørt ved RT i 3 timer under nitrogen. Blandingen ble inndampet under vakuum, residuet ble oppløst i CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> og vasket med HCl 37%. Den  
10 vandige fasen ble nøytralisert med NaOH 30% og ekstrahert med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. De samlede organiske faser ble tørket over vannfri MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet, hvilket ga en rå olje. Flash-kromatografi (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH: 9/1) ga tittelforbindelsen (3,6 g, 46%).  
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\alpha$ : 7,05 (2H, m), 6,85 (1H, d), 3,80 (6H, d), 2,95 (2H, m), 1,7 (2H, br.s.).

15

### **2-(3,4-dimetoksy-fenyl)-N-[2-(3,4-dimetoksy-fenylsulfanyl)-etyl]-acetamid**

En kald (0°C) løsning av 2-(3,4-dimetoksy-fenylsulfanyl)-etylamin (3,97 g, 18,6 mmol) i  
20 vannfri THF (49 ml), ble tilsatt TEA (3,11 ml, 18,6 mmol) og 3,4-dimetoksyfenylacetylklorid (4,0 g, 18,6 mmol) porsjonsvis. Den resulterende blanding ble omrørt ved RT i 20 timer under nitrogen. Blandingen ble kombinert med H<sub>2</sub>O og ekstrahert tre ganger med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. De samlede organiske faser ble tørket over vannfri MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet, hvilket ga et fast råprodukt. Flash-kromatografi (AcOEt)  
25 ga tittelforbindelsen (7,08 g, 97%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\alpha$ : 6,95-6,7 (6H,m), 5,95 (1H,br.s), 3,95 (12H,k), 3,5 (2H,s), 3,55 (2H,k), 2,95 (2H,t).

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

**9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-6,7,8,9-tetrahydro-5-tia-8-aza-benzocyklohepten**

En omrørt løsning av 2-(3,4-dimetoksy-fenyl)-*N*-[2-(3,4-dimetoksy-fenylsulfanyl)-etyl]-  
 5 acetamid (4,0 g, 10,0 mmol) i tørr CH<sub>3</sub>CN (21 ml), ble tilsatt POCl<sub>3</sub> (2,80 ml, 30,0 mmol). Den resulterende blanding ble omrørt ved tilbakeløp i 3 timer under nitrogen. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen inndampet under vakuum og residuet ble oppløst i MeOH (85 ml). Løsningen ble avkjølt til 0°C og NaBH<sub>4</sub> (2,7 g, 69,0 mmol) ble tilsatt porsjonsvis, den resulterende blekgule suspensjon ble omrørt ved RT i 16 timer under  
 10 nitrogen. Reaksjonsblandingen ble hellet i H<sub>2</sub>O og ekstrahert tre ganger med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. De samlede organiske faser ble tørket over vannfri MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet, hvilket ga en rå olje. Flash-kromatografi (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH: 9/1) ga tittelforbindelsen (1,14 g, 27%) i form av en viskøs, brun olje.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\alpha$ : 7,1 (1H, s), 6,8 (4H, s), 4,6 (1H, m), 4,15, 3,80 (12H, q),  
 15 3,45-2,75 (6H, m).

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

**9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-6,7-dihydro-9*H*-5-tia-8-aza-benzocyklohepten-8-karboksylysyre *tert*-butylester**

20 En kald (0°C) omrørt løsning av 9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-6,7,8,9 tetrahydro-5-tia-8-aza-benzocyklohepten (417 mg, 1,11 mmol) i tørr CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), ble tilsatt TEA (168  $\mu$ L, 1,2 mmol) og di-*tert*-butyl-dikarbonat (262 mg, 1,2 mmol). Den resulterende blanding fikk nå RT og ble omrørt ved RT i 20 timer under nitrogen.  
 25 Reaksjonsblandingen ble kombinert med vann, ekstrahert to ganger med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, de samlede organiske faser ble tørket over vannfri MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet, hvilket ga en rå, gul olje. Flash-kromatografi (AcOEt) ga tittelforbindelsen i form av en blekgul olje (486 mg, 91%).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7,15 (1H, d); 6,6-6,8 (4H, m); 5,05 (1H, m); 3,85 (12H, d); 3,65 (2H, m); 3,45 (2H, m); 2,75 (2H, m); 1,45 (9H, d).  
 30

**9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-5,5-diokso-5,6,7,9-tetrahydro-5 $\lambda^6$ -tia-8-aza-benzocyklohepten-8-karboksylysyre-*tert*-butylester**

En kald (0°C), omrørt løsning av 9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-6,7-dihydro 9H-5-tia-8-aza-benzocyklohepten-8-karboksylysyre-*tert*-butylester (100 mg, 0,21 mmol) i tørr CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml), ble tilsatt 3-klorperbenzosyre (106 mg, 0,614 mmol). Den

5 resulterende blanding ble omrørt ved 0°C i 2 timer, fikk nå RT og ble omrørt ved RT natten over. Reaksjonsblandingen ble kombinert med vann, ekstrahert to ganger med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, de samlede organiske faser ble tørket over vannfri MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet, hvilket ga en rå olje. Flash-kromatografi (AcOEt/ heksan: 1/1) ga tittelforbindelsen i form av et blekgult, fast stoff (76 mg, 71%).

10 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,15 (1H, d); 6,6-6,8 (4H, m); 5,25 (1H, m); 3,85 (12H, d); 3,65 (2H, m); 3,35 (2H, m); 2,75 (2H, m); 1,35 (9H, d).

15 **9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-6,7,8,9-tetrahydro-5-tia-8-aza-benzocyklohepten-5,5-dioksyd.**

En omrørt løsning av 9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-5,5-diokso-5,6,7,9 tetrahydro-5λ<sup>6</sup>-tia-8-aza-benzocyklohepten-8-karboksylysyre-*tert*-butylester (310 mg, 0,61 mmol) i tørr CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 ml), ble tilsatt trifluoreddiksyre (372 µL, 4,86 mmol). Den resulterende blanding ble omrørt ved RT i 20 timer under nitrogen. Reaksjonsblandingen ble kombinert med vann/ 2N NaOH, ekstrahert to ganger med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, og de samlede organiske faser ble tørket over vannfri MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet, hvilket ga en rå olje. Flash-kromatografi (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH: 9/1) ga tittelforbindelsen i form av en blekgul olje (118 mg, 47%).

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

**2-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4-dimetoksy-fenyl)-etanon**

20

En blanding av (3,4-diklor-fenyl)-eddiksyre (11,14 g, 54,33 mmol) og vannfri DMF (1,45 ml) i tionylklorid (137 ml), ble omrørt ved RT under nitrogen i 17 timer. Overskudd av tionylklorid ble fjernet under vakuum. Vannfri toluen ble satt til residuet som igjen ble

inndampet under vakuum (gjentatt to ganger til). Pulverisert, vannfri aluminiumklorid (11,57 g, 86,72 mmol) ble satt porsjonsvis (eksoterm reaksjon) til en omrørt blanding av 1,2-dimetoksy-benzen (6,92 ml, 54,34 mmol) og det ovennevnte acylklorid i vannfri diklormetan (120 ml). En eksoterm reaksjon skjedde og reaksjonsblandingen ble  
 5 oppvarmet ved tilbakeløp i 2 timer. Reaksjonsblandingen fikk nå romtemperatur og ble deretter hellet i en blanding av is (67 g) og vandig 7,5 N HCl (64 ml). Sjøktene ble separert og det vandige sjiktet ble ekstrahert med diklormetan. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet til tørrhet, hvilket ga en brun rest (olje og fast stoff). Etter ytterligere tørking (HV) ble  
 10 vannfri dietyleter tilsatt og et beige, fast stoff ble utfelt. Det beige, faste stoffet ble frafiltrert og ytterligere tørket (8,33 g, 47%).  
 LC-MS: rt = 5,25 min, 326 (M+1, ES+).

#### 15 **2-(3,4-diklor-fenyl)-1-(4,5-dimetoksy-2-nitro-fenyl)-etanon**

En heterogen blanding av 2-(3,4-diklor-fenyl)-1-(3,4-dimetoksy-fenyl)-etanon (8,33 g, 25,6 mmol) i eddiksyreanhydrid (65 ml), ble satt dråpevis til en avkjølt (0°C) løsning av 65% salpetersyre (140 ml) og eddiksyreanhydrid (21,3 ml). Den resulterende blanding ble omrørt ved 0°C i 2 timer. Vann ble tilsatt dråpevis og den resulterende heterogene  
 20 blanding ble omrørt og langsomt oppvarmet. Råproduktet ble deretter frafiltrert og det beige, faste stoffet ble vasket flere ganger med destillert vann og tørket under HV (6,98 g, 74%).

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

#### 25 **1-(2-amino-4,5-dimetoksy-fenyl)-2-(3,4-diklor-fenyl)-etanon**

En blanding av 2-(3,4-diklor-fenyl)-1-(4,5-dimetoksy-2-nitro-fenyl)-etanon (9,62 g, 25,98 mmol) og palladium på trekull (2,88 g, 30% av massen) ble tilsatt metanol (500 ml) dråpevis, og den resulterende heterogene blanding ble hydrogenert (1atm) ved RT i 4  
 30 dager. Reaksjonsblandingen ble filtrert over Celite og Celite-kakene ble vasket flere ganger med vannfri metanol. Filtratet ble deretter inndampet til tørrhet og den rå brune

oljen ble rensset med flash-kromatografi (diklormetan/metanol, 360/1), hvilket ga det forventede anilinderivat i form av en brun olje (5,04 g, 57%).

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

5 **2-brom-*N*-{2-[2-(3,4-diklor-fenyl)-acetyl]-4,5-dimetoksy-fenyl}-acetamid**

1-(2-amino-4,5-dimetoksy-fenyl)-2-(3,4-diklor-fenyl)-etanon (5,52 g, 16,24 mmol) ble oppløst i diklormetan (20 ml), destillert vann ble deretter tilsatt (2 ml) og den resulterende løsning ble avkjølt til –5°C under nitrogen. Bromacetylbromid (1,63 ml, 18,68 mmol) ble oppløst i diklormetan (10 ml) og satt dråpevis til den ovennevnte  
10 løsning; temperaturen fikk ikke overstige +5°C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 15 min og fikk deretter nå RT før ytterligere omrøring i 2,5 timer. Diklormetan ble tilsatt (30 ml) og det organiske sjiktet ble vasket med destillert vann, mettet NaHCO<sub>3</sub>-løsning og saltløsning. Det ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og løsningsmidlet ble  
15 fjernet under vakuum. Denne rå blandingen ble rensset med flash-kromatografi (diklormetan/metanol, 360/1), hvilket ga produktet i form av et gult, fast stoff (5,25 g, 70%).

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

20 **5-(3,4-diklor-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3-dihydro-benzo[e][1,4]diazepin-2-on**

2-brom-*N*-{2-[2-(3,4-diklor-fenyl)-acetyl]-4,5-dimetoksy-fenyl}-acetamid (5,25 g, 11,39 mmol) ble plassert under nitrogen ved –10°C. Ammoniakk i metanol (7N, 55 ml) ble tilsatt dråpevis ved –10°C, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 40°C i 2,5 timer og  
25 deretter ved tilbakesløp (75°C) i 1 time. Løsningsmidlet ble avdampet under vakuum, hvilket ga et gult, fast stoff som ble oppløst i diklormetan og vasket med vann. Den organiske fasen ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og inndampet til tørrhet. Flash-kromatografi (diklormetan/metanol, 18/1) ga det forventede produkt i form av et gult, fast stoff (1,5 g, 35%).

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

**5-(3,4-diklor-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-2-on**

En løsning av 5-(3,4-diklor-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3-dihydro-benzo[e][1,4]-diazepin-2-on (0,48 g, 1,17 mmol) i iseddik (1,67 ml) og metanol (9,4 ml), ble omrørt ved 0°C under nitrogen. Natriumcyanoborhydrid (0,148 g, 2,23 mmol) ble tilsatt porsjonsvis, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0°C i 30 min og deretter ved RT i 2 timer. Vann (17 ml) ble tilsatt dråpevis, og produktet ble ekstrahert med diklormetan og vasket med vandig 1N ammoniakk. Den organiske fasen ble tørket over magnesiumsulfat og filtrert, og løsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Den resulterende gule olje utkrystalliserte under HV (0,19 g, 41%).

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

#### B. Generell prosedyre A:

Ved -15°C ble en løsning av det respektive amin  $R^9R^{10}NH$  (1 ekvivalent) i THF (0,40 M) satt dråpevis til en løsning av 2-bromacetyl bromid (1 ekvivalent) i THF (0,20 M).

Reaksjonsblandingen ble deretter behandlet dråpevis med en løsning av diisopropyletylamin (4 ekvivalenter) i THF (2,0 M), fikk langsomt nå RT (i løpet av 30 min) og ble omrørt ved RT i 30 min. En løsning av det respektive benzazepin (1 ekvivalent) i THF (0,20 M) ble tilsatt, og blandingen ble omrørt ved 75°C i 15 timer.

Etter avkjøling ble AcOEt og H<sub>2</sub>O tilsatt og den vandige fasen ble ekstrahert to ganger med AcOEt. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med saltløsning, tørket over vannfri MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum. Flash-kromatografi ga det forventede benzazepin-derivat.

#### Eksempel 1

##### 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-naftalen-1-ylmetyl-acetamid:

fremstilt ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med 1-naphtalenemetylamin og 1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin.

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

**Eksempel 2**

***N*-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-acetamid:**

5

fremstilt ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med piperonylamin og 1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[c]azepin.

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

10 **Eksempel 3**

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

15 fremstilt ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med 2-aminoindan-hydroklorid og 1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[c]azepin.

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

**Eksempel 4**

20

**2-[5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3-dihydro-5*H*-benzo[f][1,4]oksazepin-4-yl]-*N*-indan-2-yl-acetamid:**

25 fremstilt ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med 2-aminoindan-hydroklorid og 5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oksazepin.

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

**Eksempel 5**

30 **2-[5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3-dihydro-5*H*-benzo[f][1,4]oksazepin-4-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med rac-1-aminoindan og 5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oksazepin.

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

#### 5 Eksempel 6

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

10 fremstilt ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med rac-1-aminoindan og 1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin.

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

#### Eksempel 7

15

**2-[9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-5,5-diokso-5,6,7,9-tetrahydro-5λ<sup>6</sup>-tia-8-aza-benzocyklohepten-8-yl]-N-indan-2-yl-acetamid:**

20 fremstilt ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med 2-aminoindan-hydroklorid og 9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-6,7,8,9-tetrahydro-5-tia-8-aza-benzocyklohepten-5,5-dioksyd.

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

25

#### Eksempel 8

30 **2-[9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-5,5-diokso-5,6,7,9-tetrahydro-5λ<sup>6</sup>-tia-8-aza-benzocyklohepten-8-yl]-N-indan-1-yl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med rac-1-aminoindan og 9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-6,7,8,9-tetrahydro-5-tia-8-aza-benzocyclohepten-5,5-dioksyd.

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

5

#### **Eksempel 9**

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

10

fremstilt ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med S(+)-1-aminoindan og 1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin.

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

15

#### **Eksempel 10**

**2-[5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-yl]-N-naftalen-1-ylmetyl-acetamid:**

20

fremstilt ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med 1-naphtalenemetylamin og 5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oksazepin.

LC-MS: rt = 4,39 min, 557 (M+1, ES+).

#### **Eksempel 11**

25

**2-[5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-yl]-N-(2-etoksy-benzyl)-acetamid:**

30

fremstilt ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med 2-etoksy-benzylamin og 5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oksazepin.

LC-MS: rt = 4,34 min, 551 (M+1, ES+).

**Eksempel 12**

**2-[5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-yl]-N-indan-1-yl-acetamid:**

5

fremstilt ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med S(+)-1-aminoindan og 5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oksazepin.

LC-MS: rt = 4,32 min, 533 (M+1, ES+).

10 **Eksempel 13**

**2-[9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-6,7-dihydro-9H-5-tia-8-aza-benzocyklohepten-8-yl]-N-(1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl)-acetamid:**

15 fremstilt ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med rac-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-ylamin og 9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-6,7,8,9-tetrahydro-5-tia-8-aza-benzocyklohepten.

LC-MS: rt = 5,01 min, 563 (M+1, ES+).

20 **Eksempel 14**

**N-benzyl-2-[5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-yl]-acetamid:**

25 fremstilt ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med benzylamin og 5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[f][1,4]oksazepin.

LC-MS: rt = 4,05 min, 507 (M+1, ES+).

**Eksempel 15**

30

**2-[9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-6,7-dihydro-9H-5-tia-8-aza-benzocyklohepten-8-yl]-N-indan-1-yl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med S(+)-1-aminoindan og 9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-6,7,8,9-tetrahydro-5-tia-8-aza-benzocyclohepten.

LC-MS: rt = 4,85 min, 549 (M+1, ES+).

#### 5 Eksempel 16

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

10 fremstilt ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med rac-4-metoksy-indan-1-ylamin og 1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[c]azepin.

LC-MS: rt = 3,83 min, 561 (M+1, ES+).

#### Eksempel 17

15

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

fremstilt ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med rac-3-fenyl-indan-1-ylamin og 1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[c]azepin.

20 LC-MS: rt = 4,42 min, 607 (M+1, ES+).

#### Eksempel 18

25 **2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(4-metyl-indan-1-yl)-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med rac-4-metyl-indan-1-ylamin og 1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[c]azepin.

30 LC-MS: rt = 4,02 min, 545 (M+1, ES+).

#### Eksempel 19

**2-[8-benzylloksy-1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med S(+)-1-aminoindan og 1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[c]azepin.

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

**C. Generell prosedyre B:**

- En løsning av det respektive [1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre (1 ekvivalent) i vannfri DMF (0,04 M), ble suksessivt tilsatt PyBOP (1,1 ekvivalenter), det respektive amin (1 ekvivalent) og *N,N*-diisopropyletylamin (2,3 ekvivalenter). Den resulterende blanding ble omrørt ved RT i 15 timer under nitrogen. Etter fullført reaksjon ble AcOEt tilsatt, og den organiske fasen ble vasket med saltløsning, tørket over vannfri MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum. Flash-kromatografi ga det tilsvarende benzazepin-derivat.

**Eksempel 20**

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

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med 2-aminoindan-hydroklorid.

- LC-MS: rt = 4,26 min, 607 (M+1, ES+).

**Eksempel 21**

- N*-butyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med n-butylamin.

LC-MS: rt = 3,91 min, 547 (M+1, ES+).

## 5 Eksempel 22

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

10 fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med S(+)-1-aminoindan.

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

## Eksempel 23

15

**N-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med piperonylamin.

20

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

## Eksempel 24

25 **N-cyklopentyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med cyklopentylamin.

30

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

## Eksempel 25

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-  
N-furan-2-ylmetyl-2-fenyl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-  
benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med furfurylamin.

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

**Eksempel 26**

**{2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-  
2-fenyl-acetylamino}-eddiksyre-etyler:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-  
benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med glycin-etyler-hydroklorid.

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

**Eksempel 27**

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-  
2-fenyl-N-pyridin-4-ylmetyl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-  
benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med 4-pikolylamin.

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

**Eksempel 28**

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-  
2-fenyl-N-pyridin-3-ylmetyl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-  
benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med 3-pikolylamin.

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

**Eksempel 29**

***N*-cyklopropyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med cyklopropylamin.

LC-MS: rt = 3,59 min, 531 (M+1, ES+).

**Eksempel 30**

***2*-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(2-okso-tetrahydro-furan-3-yl)-2-fenyl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med 2-amino-4-butyrolakton-hydrobromid.

LC-MS: rt = 3,46 min, 575 (M+1, ES+).

**Eksempel 31**

***2*-{2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetyl-amino}-3-hydroksey-propionsyre-metylester:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med L-serin-metylester-hydroklorid.

LC-MS: rt = 3,40 min, 593 (M+1, ES+).

**Eksempel 32**

***2*-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-etylkarbamoylmetyl-2-fenyl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med 2-amino-*N*-etyl-acetamid.

LC-MS: rt = 3,37 min, 576 (M+1, ES+).

5   **Eksempel 33**

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-[(etyl-metyl-karbamoyl)-metyl]-2-fenyl-acetamid:**

10   fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med 2-amino-*N*-etyl-*N*-metyl-acetamid.

LC-MS: rt = 3,42 min, 590 (M+1, ES+).

**Eksempel 34**

15

**3-{2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetylamino}-propionsyre-metylester:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med 3-amino-propionsyre-metylester.

20

LC-MS: rt = 3,52 min, 577 (M+1, ES+).

25   **Eksempel 35**

***N*-(1*H*-benzoimidazol-2-ylmetyl)-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid:**

30   fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med 2-aminometyl-benzimidazol-dihydroklorid-hydrat.

LC-MS: rt = 3,36 min, 621 (M+1, ES+).

**Eksempel 36**

**3-{2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetylamino}-*N,N*-dimetyl-propionamid:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med 3-amino-*N,N*-dimetyl-propionamid.

LC-MS: rt = 3,42 min, 590 (M+1, ES+).

**Eksempel 37**

**3-{2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetylamino}-*N*-etyl-*N*-metyl-propionamid:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med 3-amino-*N*-etyl-*N*-metyl-propionamid.

LC-MS: rt = 3,40 min, 604 (M+1, ES+).

**Eksempel 38**

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(1-metyl-1H-indol-3-ylmetyl)-2-fenyl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med *C*-(1-metyl-1H-indol-3-yl)-metylamin.

LC-MS: rt = 3,99 min og rt = 4,12 min (diastereoisomerer), 634 (M+1, ES+).

**Eksempel 39**

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-isoksazol-5-ylmetyl-2-fenyl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med *C*-isoksazol-5-yl-metylamin-hydroklorid.

LC-MS: *rt* = 3,65 min, 572 (*M*+1, ES+).

#### 5    **Eksempel 40**

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(1H-indol-3-ylmetyl)-2-fenyl-acetamid:**

10    fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med *C*-(1H-indol-3-yl)-metylamin-dihydroklorid.

LC-MS: *rt* = 3,82 min og *rt* = 3,96 min (diastereoisomerer), 620 (*M*+1, ES+).

#### **Eksempel 41**

15

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(1-metyl-1H-benzoimidazol-2-ylmetyl)-2-fenyl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-  
20    benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med *C*-(1-metyl-1H-benzoimidazol-2-yl)-metylamin.

LC-MS: *rt* = 3,50 min, 635 (*M*+1, ES+).

#### **Eksempel 42**

25

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-isokinolin-1-ylmetyl-2-fenyl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-  
30    benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med *C*-isokinolin-1-yl-metylamin-dihydroklorid.

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

**Eksempel 43**

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-N-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-yl-benzyl)-acetamid:**

5

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med 4-(1,2,3-tiadiazol-4-yl)benzylamin-hydroklorid.

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

10

**Eksempel 44**

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(1-metyl-1H-indazol-3-ylmetyl)-2-fenyl-acetamid:**

15

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med C-(1-metyl-1H-indazol-3-yl)-metylamin-hydroklorid.

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

20

**Eksempel 45**

**N-cyanometyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid:**

25

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med amino-acetonitril-hydroklorid.

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

30

**Eksempel 46**

**N-(2-acetylamino-etyl)-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med *N*-acetyletylendiamin.

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

5

#### **Eksempel 47**

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-*N*-(2,2,2-trifluor-etyl)-acetamid:**

10

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med 2,2,2-trifluoretylamin.

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

15

#### **Eksempel 48**

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(2-metylsulfanyl-etyl)-2-fenyl-acetamid:**

20

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med 2-(metyltio)-etylamin.

LC-MS: rt = 3,63 min, 565 (M+1, ES+).

#### **Eksempel 49**

25

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-*N*-kinolin-2-ylmetyl-acetamid:**

30

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med *C*-kinolin-2-yl-metylamin-dihydroklorid.

LC-MS: rt = 3,91 min, 632 (M+1, ES+).

**Eksempel 50**

***N*-(2-cyano-etyl)-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid:**

5

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med 3-aminopropionitril.

LC-MS: rt = 3,30 min, 544 (M+1, ES+).

10 **Eksempel 51**

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(3-metoksy-propyl)-2-fenyl-acetamid:**

15 fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med 3-metoksypropylamin.

LC-MS: rt = 3,32 min, 563 (M+1, ES+).

**Eksempel 52**

20

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(3-etoksy-propyl)-2-fenyl-acetamid:**

25 fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med 3-etoksypropylamin.

LC-MS: rt = 3,51 min, 577 (M+1, ES+).

**Eksempel 53**30 **2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med ammoniumklorid.

LC-MS: rt = 3,15 min, 491 (M+1, ES+).

#### 5 Eksempel 54

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-N-pyrazin-2-ylmetyl-acetamid:**

10 fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med C-pyrazin-2-yl-metylamin-hydroklorid.

LC-MS: rt = 3,33 min, 583 (M+1, ES+).

#### Eksempel 55

15

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

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med propargylamin.

20 LC-MS: rt = 3,36 min og rt = 3,51 min (diastereoisomerer), 529 (M+1, ES+).

#### Eksempel 56

25 **N-tert-butyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med *tert*-butylamin.

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

**Eksempel 57**

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-  
N-(3-metyl-butyl)-2-fenyl-acetamid:**

5

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med 1-amino-3-metylbutan.

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

10 **Eksempel 58**

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-  
N-(3,3-dimetyl-butyl)-2-fenyl-acetamid:**

15 fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med 3,3-dimetylbutylamin.

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

**Eksempel 59**

20

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-  
N-(1-etyl-propyl)-2-fenyl-acetamid:**

25 fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med 1-etylpropylamin.

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

**Eksempel 60**30 **2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-  
N-(2-etylsulfanyl-etyl)-2-fenyl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med 2-(etyltio)etylamin-hydroklorid.

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

#### 5 Eksempel 61

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(2-hydroksy-etyl)-2-fenyl-acetamid:**

10 fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med etanolamin.

LC-MS: rt = 3,19 min, 535 (M+1, ES+).

#### Eksempel 62

15

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-hydroksy-propyl)-2-fenyl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med 3-amino-1-propanol.

20 LC-MS: rt = 3,13 min, 549 (M+1, ES+).

#### Eksempel 63

25 **[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre N',N'-dimetyl-hydrazid:**

fremstilt ved omsetning av [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre med N,N-dimetylhydrazin.

30 LC-MS: rt = 3,20 min, 534 (M+1, ES+).

#### D. Variasjon av substituent i 8-stilling:

**Generell prosedyre:**

En løsning av det respektive 8-benzyloksi-1,3,4,5-tetrahydro-benzazepin i metanol (0,07 M), ble tilsatt palladium (10 vekt% på aktivert trekull; 10 % av vekten av benzyleteren),  
 5 og den resulterende heterogene blanding ble kraftig omrørt under hydrogenatmosfære ved RT inntil benzyleteren var borte (TLC). Etter fullstendig omdanning ble blandingen filtrert gjennom Celite og inndampet under vakuum. Flash-kromatografi ga det rene fenol-derivatet. En løsning av dette fenol-derivatet (1 ekvivalent) i vannfri DMF (0,04 M), ble suksessivt tilsatt vannfri kaliumkarbonat (5 ekvivalenter) og den respektive  
 10 elektrofil (1,2 ekvivalenter). Den resulterende heterogene blanding ble omrørt ved 50°C i opptil 15 timer. Etter reaksjonen ble blandingen oppløst i AcOEt og vasket med en mettet, vandig løsning av NaHCO<sub>3</sub>. Den organiske fasen ble tørket over vannfri MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum. Flash-kromatografi ga det rene benzazepin-derivatet.

**Eksempel 64**

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-hydroksy-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid:**

20 fremstilt ved hydrogenolyse av 2-[8-benzyloksi-1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid.  
 LC-MS: rt = 3,64 min, 517 (M+1, ES+).

**Eksempel 65**

25

***N*-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-hydroksy-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid:**

fremstilt ved hydrogenolyse av *N*-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[8-benzyloksi-1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid.  
 30 LC-MS: rt = 3,77 min, 611 (M+1, ES+).

**Eksempel 66**

**2-[8-allyloksy-1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid:**

5

fremstilt ved omsetning av 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-hydroksy-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid med allylbromid.

LC-MS: rt = 4,05 min, 557 (M+1, ES+).

10 **Eksempel 67**

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-8-propoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid:**

15  

fremstilt ved omsetning av 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-hydroksy-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid med 1-brompropan.

LC-MS: rt = 4,13 min, 559 (M+1, ES+).

**Eksempel 68**

20

**2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-isopropoksy-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid:**

25  

fremstilt ved omsetning av 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-hydroksy-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid med 2-brompropan.

LC-MS: rt = 4,07 min, 559 (M+1, ES+).

**Eksempel 69**30  

**2-[8-(2,2-difluor-etoksy)-1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid:**

fremstilt ved omsetning av 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-hydroksy-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid med 2-brom-1,1-difluoretan.

LC-MS:  $r_t = 4,14$  min, 581 (M+1, ES+).

#### 5    **Eksempel 70**

***N*-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[8-(2,2-difluor-etoksy)-1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid:**

10    fremstilt ved omsetning av *N*-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-hydroksy-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid med 2-brom-1,1-difluoretan.

LC-MS:  $r_t = 4,20$  min og  $r_t = 4,37$  min (diastereoisomerer), 675 (M+1, ES+).

#### 15    **Eksempel 71**

***N*-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-isopropoksy-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid:**

20    fremstilt ved omsetning av *N*-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-hydroksy-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid med 2-brompropan.

LC-MS:  $r_t = 3,96$  min, 653 (M+1, ES+).

#### 25    E.    **1,4-benzodiazepin-2-oner:**

#### **Eksempel 72**

**2-[5-(3,4-diklor-benzyl)-7,8-dimetoksy-2-okso-1,2,3,5-tetrahydro benzo[e][1,4]diazepin-4-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid:**

30

fremstilt i henhold til den generelle prosedyre A, ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med S(+)-1-aminoindan og 5-(3,4-diklor-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-2-on.

LC-MS: rt = 5,18 min, 554,47 (M+1, ES+).

5

#### F. Optisk rene benzazepiner:

Fremstillingen av rene enantiomerer av 1-substituert-2-tetrahydrobenzazepin-derivater ble basert på metoden som er beskrevet av Polniaszek, i tilfellet med optisk rene 1-substituerte tetrahydroisokinoliner (Polniaszek R.P. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4859-4863). I Bischler-Napieralski-reaksjonen ble det benyttet de samme forsøksbetingelser som beskrevet av Kano (S. Kano *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, 25, 10, 2510-2515).

#### 15 1-(S)-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1H benzo[c]azepin.

2-(3,4-dimetoksy-fenyl)-N-[3-(3,4-dimetoksy-fenyl)-propyl]-N-(1-(S)-fenyl-etyl)-acetamid ble fremstilt i henhold til de beskrevne prosedyrer (Polniaszek R.P. *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 4859-4863).

20

En blanding av 2-(3,4-dimetoksy-fenyl)-N-[3-(3,4-dimetoksy-fenyl)-propyl]-N-(1-(S)-fenyl-etyl)-acetamid (7,0 g, 14,65 mmol) og fosforoksyd-klorid (13,4 ml, 146,5 mmol) i vannfri acetonitril (160 ml), ble oppvarmet ved tilbakeløp i 6,5 timer under nitrogen. Etter avkjøling til romtemperatur ble de flyktige stoffene fjernet under vakuum, og den resulterende oljen ble oppløst i vannfri metanol før inndampning til tørrhet (gjentatt to ganger). Den resulterende brune oljen ble igjen oppløst i vannfri metanol (122 ml) og avkjølt til -78 °C under nitrogen. Deretter ble natrium-borhydrid (3,02 g, 79,99 mmol) tilsatt porsjonsvis i løpet av 5 timer til reaksjonsblandingen holdt -78 °C. Reaksjonen ble stanset ved dråpevis tilsetning av vandig 1N HCl (8 ml), og blandingen fikk nå romtemperatur før løsningsmidlet ble fjernet under vakuum og vann (175 ml) ble tilsatt. Etter ekstraksjon med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 150 ml) ble det organiske sjiktet tørket over vannfritt magnesiumsulfat, og løsningsmidlet ble fjernet under vakuum. Den resulterende rå oljen ble rensert med flash-kromatografi (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH : 36/1), hvilket ga den rene

30

diastereoisomer 1-(*S*)-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2-(1-(*S*)-fenyl-etyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azepin i form av en gul olje (1,36 g, 20%). Denne forbindelsen (225 mg, 0,49 mmol) ble deretter oppløst i metanol (8 ml), og 10% palladium på trekull (225 mg) og trifluoreddiksyre (0,05 ml, 0,65 mmol) ble tilsatt. Den resulterende blanding

5 ble omrørt under hydrogen (1 atm) ved RT i 13 timer. Etter filtrering over Celite og inndampning til tørrhet, ble vann (10 ml) og vandig 2N NaOH (0,35 ml, 0,70 mmol) tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 ml) og det organiske ekstraktet ble tørket over vannfri MgSO<sub>4</sub>, filtrert og inndampet under vakuum. Det optisk rene 1-(*S*)-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azepin ble

10 oppnådd i form av en gul olje (152 mg, 88%).  
LC-MS: rt = 3,04 min, 358 (M+1, ES+).

#### Eksempel 73

15 **2-[1-(*S*)-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-2-yl]-*N*-indan-(*S*)-1-yl-acetamid:**

fremstilt i henhold til den generelle prosedyre A ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med *S*(+)-1-aminoindan og 1-(*S*)-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3,4,5-

20 tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azepin.  
LC-MS: rt = 3,76 min, 531 (M+1, ES+).

#### Eksempel 74

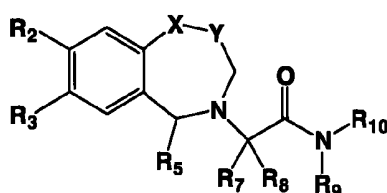
25 **2-[1-(*S*)-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-2-yl]-*N*-indan-2-yl-acetamid:**

fremstilt i henhold til den generelle prosedyre A ved omsetning av 2-bromacetyl bromid med 2-aminoindan-hydroklorid og 1-(*S*)-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3,4,5-

30 tetrahydro-1*H*-benzo[*c*]azepin.  
LC-MS: rt = 3,70 min, 531 (M+1, ES+).

# Patentkrav

## 1. Forbindelse med den generelle formel (I)



Generell formel (I)

hvor:

$R^2$  og  $R^3$  representerer uafhængig hydroksy,  $C_1$ - $C_4$ -alkoksy,  $C_2$ - $C_5$ -alkenyloksy eller fenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkoksy;

$R^5$  representerer fenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkoksy eventuelt substitueret på fenylingen med  $C_1$ - $C_4$ -alkoksy eller halogen;

$R^7$  og  $R^8$  representerer uafhængig hydrogen eller fenyl;

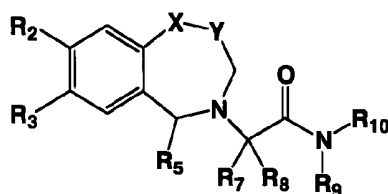
$R^9$  og  $R^{10}$  representerer uafhængig hydrogen; indanyl, eventuelt substitueret med  $C_1$ - $C_4$ -alkyl eller  $C_1$ - $C_4$ -alkoksy; tetrahydronaetyl; fenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, eventuelt substitueret med  $C_1$ - $C_4$ -alkoksy; naetyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl;  $C_1$ - $C_6$ -alkyl;  $C_2$ - $C_5$ -alkenyl;  $C_2$ - $C_5$ -alkinyl;  $C_3$ - $C_6$ -cykloalkyl; heterocyklyl eller heterocyklyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, hvor heterocyklylen er valgt fra gruppen bestående af benzodioksolyl, furyl, pyridyl, benzimidazolyl, indolyl, isoksazolyl, isokinolyl, indazolyl, kinolyl og pyrazinyl, hvor heterocyklylen eventuelt er substitueret med  $C_1$ - $C_4$ -alkyl; eller  $C_1$ - $C_4$ -alkyl hvor én eller to hydrogenatomer er erstattet med hydroksy, cyano, trifluormetyl,  $-O$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-NH$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-N(C_1$ - $C_4$ -alkyl) $_2$ ,  $-S$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-COO$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-CONH$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $-CON(C_1$ - $C_4$ -alkyl) $_2$ , eller  $-NHCO$ - $C_1$ - $C_4$ -alkyl; og

$-X-Y-$  uafhængig representerer  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-S-CH_2-$ ,  $-SO_2-CH_2-$  og  $-NH-CO-$ ;

eller en optisk ren enantiomer, en blanding af enantiomerer slik som for eksempel en racemat, en optisk ren diastereoisomer, en blanding af diastereoisomerer, en diastereoisomer racemat, en blanding af diastereoisomere racemater, eller en mesoform;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

## 2. Forbindelse med formel (II) ifølge krav 1



Formel (II)

5

hvor:

$R^2$  og  $R^3$  uafhængig repræsenterer hydrokxy,  $C_1$ - $C_4$ -alkoksy,  $C_2$ - $C_5$ -alkenyloksy eller feny-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy;

10  $R^5$  repræsenterer feny-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoksy eventuelt substitueret på fenylingen med  $C_1$ -C<sub>4</sub>-alkoksy eller halogen;

$R^7$  og  $R^8$  repræsenterer uafhængig hydrogen eller feny;

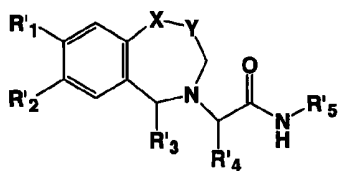
$R^9$  og  $R^{10}$  repræsenterer uafhængig hydrogen; feny-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, eventuelt substitueret med  $C_1$ -C<sub>4</sub>-alkoksy; naftyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl;  $C_1$ -C<sub>6</sub>-alkyl;  $C_2$ - $C_5$ -alkenyl;  $C_3$ -C<sub>6</sub>-cykloalkyl; eller  
 15 heterocyklyl eller heterocyklyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, hvor heterocyklylen er valgt fra gruppen bestående af benzodioksolyl, furyl, pyridyl, benzimidazolyl, indolyl, isoksazolyl, isokinolyl, indazolyl, kinolyl og pyrazinyl, hvor heterocyklylen eventuelt er substitueret med  $C_1$ -C<sub>4</sub>-alkyl; og

-X-Y- uafhængig repræsenterer -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- og  
 20 -NH-CO-;

eller en optisk ren enantiomer, en blanding af enantiomerer slik som for eksempel en racemat, en optisk ren diastereoisomer, en blanding af diastereoisomerer, en diastereoisomer racemat, en blanding af diastereoisomere racemater, eller en mesoform; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25

## 3. Forbindelse med formel (III) ifølge krav 1 eller 2



Formel (III)

hvor:

- 5  $R'^1$  og  $R'^2$  uafhængig repræsenterer hydroksy,  $C_1$ - $C_4$ -alkoksy eller  $C_2$ - $C_5$ -alkenyloksy;  
 $R'^3$  repræsenterer fenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkoksy eventuelt substitueret på fenylringen med  $C_1$ - $C_4$ -alkoksy eller halogen;  
 $R'^4$  repræsenterer hydrogen eller fenyl;  
 $R'^5$  repræsenterer hydrogen; fenyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, eventuelt substitueret med  $C_1$ - $C_4$ -alkoksy;  
 10 naftyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl;  $C_1$ - $C_6$ -alkyl;  $C_2$ - $C_5$ -alkenyl;  $C_3$ - $C_6$ -cykloalkyl; heterocyklyl eller heterocyklyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, hvor heterocyklylen er valgt fra gruppen bestående af benzodioxolyl, furyl, pyridyl, benzimidazolyl, indolyl, isoksazolyl, isokinolyl, indazolyl, kinolyl og pyrazinyl, hvor heterocyklylen eventuelt er substitueret med  $C_1$ - $C_4$ -alkyl;  
 -X-Y- uafhængig repræsenterer -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -O-CH<sub>2</sub>-, -S-CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- og  
 15 -NH-CO-;

eller en optisk ren enantiomer, en blanding af enantiomerer slik som for eksempel en racemat, en optisk ren diastereoisomer, en blanding af diastereoisomerer, en diastereoisomer racemat, en blanding af diastereoisomere racemater, eller en mesoform; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20

4. Forbindelse ifølge hvilket som helst af kravene 1 til 3, valgt fra gruppen bestående af  
 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-naftalen-1-ylmetyl-acetamid;  
*N*-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-  
 25 tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-acetamid;  
 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-2-yl-acetamid;  
 2-[5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-yl]-*N*-indan-2-yl-acetamid;

- 2-[5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid;
- 5 2-[9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-5,5-diokso-5,6,7,9-tetrahydro-5λ-tia-8-aza-benzocyklohepten-8-yl]-*N*-indan-2-yl-acetamid;
- 2-[9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-5,5-diokso-5,6,7,9-tetrahydro-5λ-tia-8-aza-benzocyklohepten-8-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid;
- 10 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-2-yl-2-fenyl-acetamid;
- 2-[9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-6,7-dihydro-9H-5-tia-8-aza-benzocyklohepten-8-yl]-*N*-naftalen-1-ylmetyl-acetamid;
- 15 2-[9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-6,7-dihydro-9H-5-tia-8-aza-benzocyklohepten-8-yl]-*N*-(2-etoksy-benzyl)-acetamid;
- 2-[9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-6,7-dihydro-9H-5-tia-8-aza-benzocyklohepten-8-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid;
- 2-[5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-yl]-*N*-(1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl)-acetamid;
- 20 *N*-benzyl-2-[9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-6,7-dihydro-9H-5-tia-8-aza-benzocyklohepten-8-yl]-acetamid;
- 2-[5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid;
- 25 *N*-butyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-2-fenyl-acetamid;
- N*-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid;
- 30 *N*-Cyklopentyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid;

- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-furan-2-ylmetyl-2-fenyl-acetamid;
- {2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetylamino}-eddijsyre syre etylester;
- 5 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-*N*-pyridin-4-ylmetyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-*N*-pyridin-3-ylmetyl-acetamid;
- N*-Cyklopropyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-
- 10 benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(2-okso-tetrahydro-furan-3-yl)-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(4-metoksy-indan-1-yl)-acetamid;
- 15 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(3-fenyl-indan-1-yl)-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(4-metyl-indan-1-yl)-acetamid;
- 2-{2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-
- 20 2-fenyl-acetylamino}-3-hidroksy-propionsyre syre metylester;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-etylkarbamoylmetyl-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-[(etyl-metyl-karbamoyl)-metyl]-2-fenyl-acetamid;
- 25 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-hidroksy-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid;
- 2-[8-benzyloksy-1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid;
- 3-{2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-
- 30 2-fenyl-acetylamino}-propionsyre syre metylester;
- N*-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-hidroksy-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid;

- N*-(1*H*-benzoimidazol-2-ylmetyl)-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid; 3-{2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetyl-amino}-*N,N*-dimetyl-propionamid;
- 5 3-{2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetyl-amino}-*N*-etyl-*N*-metyl-propionamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-2-yl]-*N*-(1-metyl-1*H*-indol-3-ylmetyl)-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-2-yl]-*N*-
- 10 isoksazol-5-ylmetyl-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-2-yl]-*N*-(1*H*-indol-3-ylmetyl)-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-2-yl]-*N*-(1-metyl-1*H*-benzoimidazol-2-ylmetyl)-2-fenyl-acetamid;
- 15 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-2-yl]-*N*-isokinolin-1-ylmetyl-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-2-yl]-2-fenyl-*N*-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-yl-benzyl)-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-2-yl]-*N*-
- 20 (1-metyl-1*H*-indazol-3-ylmetyl)-2-fenyl-acetamid;
- N*-cyanometyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid;
- N*-(2-acetyl-amino-etyl)-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid; 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-
- 25 1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-2-yl]-2-fenyl-*N*-(2,2,2-trifluor-etyl)-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-2-yl]-*N*-(2-metylsulfanyl-etyl)-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-2-yl]-2-fenyl-*N*-kinolin-2-ylmetyl-acetamid;
- 30 *N*-(2-cyano-etyl)-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-2-yl]-*N*-(3-metoksy-propyl)-2-fenyl-acetamid;

- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-etoksy-propyl)-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid;
- 5 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-N-pyrazin-2-ylmetyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-N-prop-2-ynyl-acetamid;
- N-tert-butyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-
- 10 benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid; 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-metyl-butyl)-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3,3-dimetyl-butyl)-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-
- 15 (1-etyl-propyl)-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(2-etylsulfanyl-etyl)-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(2-hidroksy-etyl)-2-fenyl-acetamid;
- 20 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-(3-hidroksy-propyl)-2-fenyl-acetamid;
- [1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-fenyl-eddiksyre syre N',N'-dimetyl-hydrazid;
- 2-[8-allyloksy-1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-
- 25 yl]-N-indan-1-yl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-8-propoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-isopropoksy-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid;
- 30 2-[8-(2,2-difluor-etoksy)-1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-N-indan-1-yl-acetamid;
- N-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[8-(2,2-difluor-etoksy)-1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid;

- N*-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-isopropoksy-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid;  
 2-[5-(3,4-diklor-benzyl)-7,8-dimetoksy-2-okso-1,2,3,5-tetrahydro-benzo[e][1,4]diazepin-4-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid;
- 5 2-[1-(*S*)-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid;  
 2-[1-(*S*)-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-2-yl-acetamid;  
 2-[5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-yl]-*N*-naftalen-1-ylmetyl-acetamid;
- 10 2-[5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-yl]-*N*-(2-etoksy-benzyl)-acetamid; og  
 2-[9-(3,4-dimetoksy-benzyl)-2,3-dimetoksy-6,7-dihydro-9H-5-tia-8-aza-benzocyklohepten-8-yl]-*N*-(1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-yl)-acetamid.
- 15
5. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, valgt fra gruppen bestående av  
 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-2-yl-acetamid;  
 2-[5-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-2,3-dihydro-5H-benzo[f][1,4]oksazepin-4-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid;
- 20 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid;
- 25 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-2-yl-2-fenyl-acetamid;  
*N*-butyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid;  
 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-2-fenyl-acetamid;
- 30 *N*-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid;

- N*-Cyklopentyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-furan-2-ylmetyl-2-fenyl-acetamid;
- 5 {2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetylamino}-eddiksyre syre etylester;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-*N*-pyridin-3-ylmetyl-acetamid;
- 3-{2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-
- 10 2-fenyl-acetylamino}-propionsyry syre metylester;
- N*-(1*H*-benzoimidazol-2-ylmetyl)-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(1-metyl-1*H*-indol-3-ylmetyl)-2-fenyl-acetamid;
- 15 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-isoksazol-5-ylmetyl-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(1*H*-indol-3-ylmetyl)-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-
- 20 isokinolin-1-ylmetyl-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-*N*-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-yl-benzyl)-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(1-metyl-1*H*-indazol-3-ylmetyl)-2-fenyl-acetamid;
- 25 *N*-cyanometyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-*N*-(2,2,2-trifluor-etyl)-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(2-metylsulfanyl-etyl)-2-fenyl-acetamid;
- 30 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-*N*-kinolin-2-ylmetyl-acetamid;

- N*-(2-cyano-etyl)-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(3-metoksy-propyl)-2-fenyl-acetamid;
- 5 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(3-etoksy-propyl)-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-*N*-pyrazin-2-ylmetyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-*N*-prop-2-ynyl-acetamid;
- 10 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(3-metyl-butyl)-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(3,3-dimetyl-butyl)-2-fenyl-acetamid;
- 15 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(1-etyl-propyl)-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(2-etylsulfanyl-etyl)-2-fenyl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-(2-hidroksy-etyl)-2-fenyl-acetamid;
- 20 2-[8-allyloksy-1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid;
- 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-8-propoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid;
- 25 2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-isopropoksy-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid;
- 2-[8-(2,2-difluor-etoksy)-1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid;
- N*-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[8-(2,2-difluor-etoksy)-1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid;
- 30 *N*-benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-[1-(3,4-dimetoksy-benzyl)-8-isopropoksy-7-metoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[c]azepin-2-yl]-2-fenyl-acetamid;

2-[1-(*S*)-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-2-yl]-*N*-indan-1-yl-acetamid;

2-[1-(*S*)-(3,4-dimetoksy-benzyl)-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-benzo[*c*]azepin-2-yl]-*N*-indan-2-yl-acetamid.

5

6. Farmasøytisk preparat for behandling av lidelser som er relatert til orexins rolle, spesielt lidelser som fedme og søvnforstyrrelser, som inneholder én eller flere forbindelser ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og vanlige bærermaterialer og tilsetningsmidler.

10

7. Forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse som medikament for behandling av lidelser som er relatert til en av orexins roller, spesielt fedme og søvnforstyrrelser.

15

8. Fremgangsmåte for fremstilling av farmasøytiske preparater for behandling av lidelser relatert til orexins rolle, spesielt fedme og søvnforstyrrelser, som inneholder én eller flere forbindelser som krevet i hvilket som helst av kravene 1 til 5, eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller salter derav, som aktive bestanddeler, hvor fremgangsmåten omfatter å blande én eller flere aktive bestanddeler med farmasøytisk akseptable tilsetningsmidler og hjelpestoffer på en måte som er kjent *per se*.

20