DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) **Ausschließungspatent**

(19) **DD** (11) **238 049 A5**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) **C 07 D 313/08**

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

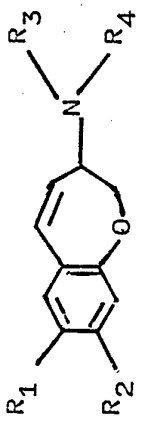
(21)	AP C 07 D / 282 372 0	(22)	01.11.85	(44)	06.08.86
(31)	P3440296.9	(32)	05.11.84	(33)	DE

(71) siehe (73)
(72) Ohlendorf, Heinrich W., Dr. Dipl.-Ing.; Rohland, Michael, Dr. Dipl.-Biol.; Wolf, Klaus-Ullrich, Dr. med. vet., DE
(73) Kali-Chemie AG, 3000 Hannover, DE

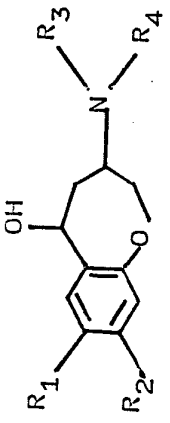
(54) 3-Amino-2,3-dihydro-1-benzoxepin-Verbindungen sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 3-Amino-2,3-dihydro-1-benzoxepin-Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R_1, R_2, R_3 und R_4, die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, und deren Säureadditionssalze, sowie diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zubereitungen, die als Arzneimittel angewendet werden können. Durch die Erfindung werden Arzneimittel bereitgestellt, die sich insbesondere durch für Antidepressiva typische Eigenschaften auszeichnen. Erfindungsaufgabe ist, neue 3-Amino-2,3-dihydro-1-benzoxepin-Derivate mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften zu entwickeln. Die Aufgabe wird gelöst, indem man aus Verbindungen der allgemeinen Formel II, worin R_1 bis R_4, die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, Wasser abspaltet, und gegebenenfalls freie Verbindungen der Formel I in ihre Säureadditionssalze überführt oder die Säureadditionssalze in die freien Verbindungen der Formel I überführt. Formeln I und II

I



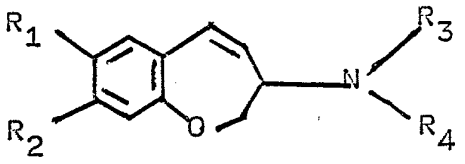
II



ISSN 0433-6461

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-2,3-dihydro-1-benzoxepin-Verbindungen der allgemeinen Formel I



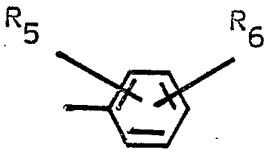
I

worin

R_1 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeutet, und

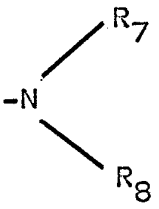
R_2 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeutet, oder einer der Substituenten R_1 und R_2 Wasserstoff ist, und der andere Nitro oder Trifluormethyl bedeutet,

R_3 Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe bedeutet, welche gegebenenfalls an einem nicht an Stickstoff gebundenen Kohlenstoffatom substituiert sein kann durch Hydroxy oder niederes Alkoxy oder durch eine Phenylgruppe a



a

worin R_5 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy und R_6 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeuten oder R_5 und R_6 an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und gemeinsam Alkylendioxy mit 1–2 Kohlenstoffatomen darstellen, oder durch eine Aminogruppe b



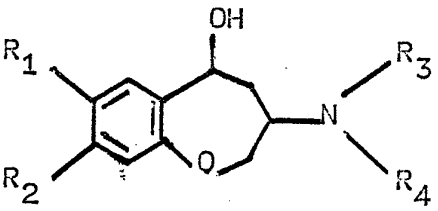
b

worin R_7 Wasserstoff oder niederes Alkyl und R_8 Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten, oder R_7 und R_8 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 5-6gliedrigen Heterocyclus bilden, welcher gegebenenfalls als 2. Heterocyclus Sauerstoff, Schwefel oder eine $=NR_9$ Gruppe, worin R_9 Wasserstoff oder niederes Alkyl ist, enthält, und

R_4 Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet, oder

R_3 und R_4 gemeinsam mit dem Sauerstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 5-6gliedrigen Heterocyclus bilden, welcher gegebenenfalls als 2. Heteroglied Sauerstoff, Schwefel oder eine $=NR_{10}$ Gruppe, worin R_{10} Wasserstoff, niederes Alkyl oder gegebenenfalls ein Phenylring durch 1–2 Substituenten aus der Gruppe Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy substituiertes Benzyl bedeutet, enthält,

und deren Säureadditionssalzen, **gekennzeichnet dadurch,** daß man aus Verbindungen der allgemeinen Formel II



II

worin R_1, R_2, R_3 und R_4 obige Bedeutung besitzen, Wasser abspaltet,
und gegebenenfalls freie Verbindungen der Formel I in ihre Säureadditionssalze überführt oder die Säureadditionssalze in die freien Verbindungen der Formel I überführt.

2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß R_1 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeutet, R_2 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkoxy oder niederes Alkyl bedeutet, R_3 Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe und R_4 Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe bedeuten.
3. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß R_1 Wasserstoff, Chlor, Brom oder niederes Alkyl mit 1-2 Kohlenstoffatomen bedeutet, R_2 Wasserstoff, Chlor, Brom oder niederes Alkyl mit 1-2 Kohlenstoffatomen bedeutet und R_3 und R_4 die in Punkt 2 angegebene Bedeutung besitzen.
4. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch,** daß Verbindungen der allgemeinen Formel I 3-Methylamino-2,3-dihydro-1-benzoxepin und dessen Säureadditionssalze sind.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 3-Amino-2,3-dihydro-1-benzoxepin-Verbindungen und deren Säureadditionssalze sowie diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.
Die Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von depressiven Erkrankungszuständen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Aus der europäischen Patentanmeldung Nr. 24560 sind 2,3,4,5-Tetrahydro-3-amino-1-benzoxepin-5-ol-Verbindungen mit die Motilität des Magens günstig beeinflussenden Wirkungen bekannt.

Ziel der Erfindung

Durch die Erfindung werden Arzneimittel bereitgestellt, die sich insbesondere durch für Antidepressiva typische Eigenschaften auszeichnen und somit zur Behandlung von depressiven Erkrankungszuständen eingesetzt werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue 3-Amino-2,3-dihydro-1-benzoxepin-Derivate mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften zu entwickeln.
Die vorliegende Erfindung betrifft daher neue 3-Amino-2,3-dihydro-1-benzoxepin-Verbindungen der allgemeinen Formel I (siehe Formelblatt), worin

R_1 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeutet, und

R_2 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeutet oder einer der Substituenten R_1 und R_2 Wasserstoff ist, und der andere Nitro oder Trifluormethyl bedeutet,

R_3 Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe bedeutet, welche gegebenenfalls an einem nicht an Stickstoff gebundenen Kohlenstoff substituiert sein kann durch Hydroxy oder niederes Alkoxy oder durch eine Phenylgruppe a (siehe Formelblatt), worin R_5 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy und R_6 Wasserstoff, Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy bedeuten oder R_5 und R_6 an benachbarte Kohlenstoffatome gebunden sind und gemeinsam Alkylendioxy mit 1-2 Kohlenstoffatomen darstellen, oder durch eine Aminogruppe b (siehe Formelblatt), worin R, Wasserstoff oder niederes Alkyl und R_8 Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeuten oder R_7 und R_8 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 5–6gliedrigen Heterocyclus bilden, welcher gegebenenfalls als 2. Heteroglied Sauerstoff, Schwefel oder eine $=NR_9$-Gruppe, worin R_9 Wasserstoff oder niederes Alkyl ist, enthält, und

R_4 Wasserstoff oder niederes Alkyl bedeutet, oder

R_3 und R_4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 5–6gliedrigen Heterocyclus bilden, welcher gegebenenfalls als 2. Heteroglied Sauerstoff, Schwefel oder eine $=NR_{10}$-Gruppe, worin R_{10} Wasserstoff, niederes Alkyl oder gegebenenfalls im Phenylring durch 1–2 Substituenten aus der Gruppe Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy substituiertes Benzyl bedeutet, enthält, und deren Säureadditionssalze.

Sofern in den Verbindungen der Formel I die Substituenten R_1, R_2, R_3 und R_4 niedere Alkylgruppen darstellen oder enthalten, können diese gerade oder verzweigt sein und vorzugsweise 1–4, insbesondere 1–2, Kohlenstoffatome enthalten.
Die Substituenten R_1 und R_2 stellen bevorzugt Wasserstoff oder auch Halogen, niederes Alkyl oder niederes Alkoxy dar. Als Halogensubstituenten R_1 und/oder R_2 kommen insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, bevorzugt Chlor, in Frage. Sofern R_1 und/oder R_2 niederes Alkyl bedeuten, stellt dieses insbesondere Methyl oder auch Äthyl dar. Niedere Alkoxysubstituenten stellen insbesondere Methoxy dar.
Die Substituenten R_3 und R_4 bedeuten vorzugsweise Wasserstoff oder niederes Alkyl oder bilden gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen 5–6gliedrigen Heterocyclus. Insbesondere stellen R_3 und R_4 Wasserstoff oder niederes Alkyl dar. Als niedere Alkylgruppen kommen gerade oder verzweigte Alkylgruppen wie beispielsweise Methyl, Äthyl n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl oder verzweigte Butyle in Frage. Als günstig erweisen sich z. B. Verbindungen, worin einer der Substituenten R_3 und R_4 Wasserstoff, Methyl oder Äthyl bedeutet, und der andere eine der vorstehend genannten niederen Alkylgruppen darstellt.
Falls R_3 und R_4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an welches sie gebunden sind, einen Heterocyclus bilden, welcher ein zweites Heteroglied enthält, stellt dieses insbesondere Sauerstoff oder eine Iminogruppe $=NR_{10}$ dar, worin R_{10} vorzugsweise Benzyl oder niederes Alkyl bedeutet.
Als niedere Alkoxysubstituenten der Alkylgruppe R_3 kommen insbesondere Methoxy oder Äthoxy in Frage. Falls R_3 durch eine Phenylgruppe a substituiert ist, gilt für deren Substituenten R_5 und R_6 das vorstehend für die Substituenten R_1 und R_2 Gesagte. Falls R_3 durch eine Aminogruppe b substituiert ist, können deren Substituenten R_7 und R_8 insbesondere eine der vorstehend genannten Alkylgruppen, vorzugsweise Methyl oder Äthyl oder auch Wasserstoff, darstellen.

Die neuen 3-Amino-2,3-dihydro-1-benzoxepin-Verbindungen der Formel I und deren Säureadditionssalze werden erfindungsgemäß erhalten, indem man aus 3-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-5-ol-Verbindungen der allgemeinen Formel II (siehe Formelblatt), worin R_1, R_2, R_3 und R_4 obige Bedeutung besitzen, in an sich bekannter Weise Wasser abspaltet, und gegebenenfalls freie Verbindungen der Formel I in ihre Säureadditionssalze überführt oder die Säureadditionssalze in die freien Verbindungen der Formel I überführt.
Die Wasserabspaltung aus den 3-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-5-olen der Formel II kann nach an sich zur Dehydratisierung von Alkoholen üblichen Methoden durch Behandeln mit sauren Wasserabspaltungsmitteln erfolgen. Beispielsweise können die Verbindungen der Formel II mit wäßrigen Lösungen von unter den Reaktionsbedingungen inerten anorganischen oder organischen Säuren, gegebenfenalls unter Zusatz eines mit Wasser mischbaren inerten organischen Lösungsmittels behandelt werden. Zweckmäßigerweise werden für die Wasserabspaltung starke anorganische Säuren eingesetzt. Als Beispiele geeigneter anorganischer Säuren seien genannt Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure z. B. eine wäßrige 5 bis 32%ige Chlorwasserstoffsäurelösung, oder auch Phosphorsäuren und Schwefelsäure. Als organische Säuren eignen sich starke organische Säuren, beispielsweise Benzolsulfonsäuren, welche im Benzolring gegebenenfalls durch niederes Alkyl oder Halogen substituiert sein können, oder niedere aliphatische Halogencarbonsäuren wie Trifluoressigsäure. Als mit Wasser mischbare Lösungsmittel, welche dem Reaktionsgemisch gegebenfalls zugesetzt werden können, eignen sich insbesondere niedere Alkohole. Die Reaktionstemperatur und die Reaktionszeit können je nach Stärke der für die Wasserabspaltung eingesetzten Säure variieren. So können je nach Konzentration und Art der verwendeten Säure Temperaturen zwischen Raumtemperatur und Siedetemperatur des Reaktionsgemisches verwendet werden und die Reaktionszeiten können zwischen einer und mehreren Stunden betragen.
Die Verbindungen der Formel II können zur Wasserabspaltung auch mit Lewis-Säuren in einem polaren aprotischen organischen Lösungsmittel umgesetzt werden. Als Lewis-Säure wird vorzugsweise Aluminiumtrichlorid verwendet. Als Lösungsmittel eignen sich niedere Alkyläther von niederen Polyolen, z. B. niedere Glykoläther wie Äthylenglykoldimethyläther. Die Reaktion findet vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, insbesondere Temperaturen zwischen ca. 50 °C und Siedetemperatur des Reaktionsgemisches statt.
Die Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert und gereinigt werden. Säureadditionssalze können in üblicher Weise in die freien Basen überführt werden und diese gewünschtenfalls in bekannter Weise in pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze überführt werden. Als pharmakologisch annehmbare Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I eignen sich beispielsweise deren Salze mit anorganischen Säuren, z. B. Halogenwasserstoffsäuren, insbesondere Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäuren oder mit organischen Säuren, beispielsweise niederen aliphatischen Mono- oder Dicarbonsäuren wie Milchsäure, Maleinsäure, Fumarsäure oder Essigsäure, oder Sulfonsäuren, beispielsweise Niederalkylsulfonsäuren wie Methansulfonsäure oder gegebenenfalls im Benzolring durch Halogen oder niederes Alkyl substituierte Benzolsulfonsäuren wie p-Toluol-sulfonsäure oder Cyclohexylaminosulfonsäure.
Die Verbindungen der Formel I enthalten ein chirales Kohlenstoffatom und liegen in der D- und L-Form vor. Die vorliegende Erfindung umfaßt die racemischen Gemische und die reinen optischen Isomeren der Verbindungen der Formel I.
Bei der Synthese werden je nachdem, ob von racemischen Gemischen oder optischen aktiven Verbindungen der Formel II ausgegangen wird, die Verbindungen der Formel I in Form ihrer Racemate oder als optisch aktive Verbindungen erhalten. Die optisch aktiven Verbindungen können aus den racemischen Gemischen in an sich bekannter Weise erhalten werden, z. B. durch chromatographische Trennung an chiralen Trennmaterialien oder durch Umsetzung mit geeigneten optisch aktiven Säuren, beispielsweise Weinsäure, und anschließende Auftrennung in ihre optisch aktiven Antipoden durch fraktionierte Kristallisation der gewonnenen Salze.
Die 3-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-5-ol-Verbindungen der Formel II sind aus der europäischen Patentanmeldung Nr. 24560 bekannt und können nach den in dieser Patentschrift beschriebenen Methoden hergestellt werden.
Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze besitzen interessante pharmakologische Eigenschaften, insbesondere für Antidepressiva typische Eigenschaften. Die neuen Verbindungen zeichnen sich durch ausgeprägte antidepressive Eigenschaften mit einem günstigen Wirkungsprofil und guter physiologischer Verträglichkeit aus. Daneben besitzen die Verbindungen auch sich vorteilhaft auf die Motilität des Magens auswirkende Eigenschafen.
Die für Antidepressiva typischen Wirkungen der Verbindungen der Formel I lassen sich in pharmakologischen Standardtests an Tieren nachweisen. So wirken die Verbindungen z. B. in der Maus antagonistisch gegenüber durch Tetrabenazin induzierter Hypothermie.

Beschreibung der pharmakologischen Untersuchungsmethoden:

1. Bestimmung der minimalen toxischen Dosis.
Männlichen Mäusen von 20–25 g Gewicht werden per os Maximaldosen von 300 mg/kg der Testsubstanz verabreicht. Die Tiere werden drei Stunden lang sorgfältig auf Toxizitätssymptome beobachtet, über einen Zeitraum von 24 Stunden nach der Applikation werden zusätzlich alle Symptome und Todesfälle registriert. Begleitsymptome werden ebenfalls beobachtet und registriert. Wenn Tod oder starke toxische Symptome beobachtet werden, werden weiteren Mäusen zunehmend geringere Dosen verabreicht. Die niedrigste Dosis, welche Tod oder starke toxische Symptome hervorruft, wird als minimale toxische Dosis angegeben.
2. Bestimmung des Tetrabenazin-Antagonismus in Mäusen.
Die antagonistische Wirkung der Substanzen auf durch Tetrabenazin induzierte Hyphothermie wird in männlichen NMRI-Mäusen mit einem Körpergewicht von 18–26 g, welche vorher 16 Stunden lang nüchtern bei einer Raumtemperatur von 22 °C gehalten wurden, bestimmt.
Zur Erzeugung einer Hypothermie wird den Mäusen eine Dosis von 45 mg/kg Tetrabenazin suspendiert in einem Volumen von 10 ml/kg einer 2%igen Tyloselösung i. p. appliziert. 60 Min. nach der Tetrabenazinapplikation werden den Tieren die Testsubstanzen per os in einem Volumen von 10 ml/kg einer 2%igen Tyloselösung verabreicht. Einer Kontrolltiergruppe wird per os nur die Tyloselösung verabreicht. Die anfängliche Körpertemperatur der Tiere wird direkt vor der Tetrabenazingabe rektal mit

einer Thermistor-Sonde gemessen. 1,2 und 3 Stunden nach Applikation der Testsubstanzen werden die Körpertemperaturmessungen wiederholt. Aus den 1,2 und 3 Stunden nach Testsubstanz- bzw. Placebogabe festgestellten Körpertemperaturwerten wird ein Mittelwert berechnet. Die Differenz zwischen diesem berechneten Mittelwert und der anfänglichen Körpertemperatur der Tiere zeigt die durch Tetrabenazin verursachte Temperaturerniedrigung an. Bei den mit antidepressiv wirksamen Testsubstanzen behandelten Tiergruppen ist die Temperatursenkung geringer als bei der nur mit Plazebo behandelten Kontrolltiergruppe. Die durch die Testsubstanzen bewirkte Verringerung der Temperatursenkung wird in % bezogen auf die bei der Kontrolltiergruppe gemessene Temperatursenkung angegeben und stellt ein Indiz für die antidepressiven Eigenschaften der Substanzen dar. Die folgende Tabelle gibt nach den vorstehend beschriebenen Testmethoden erhaltene Ergebnisse wieder. Die für die Verbindungen der Formel I angegebenen Beispielnummern beziehen sich auf die nachstehenden Herstellungsbeispiele.

Beispiel Nr.	minimale toxische Dosis mg/kg Maus	Antagonistische Wirkung gegenüber Tetrabenazin induzierter Hypothermie	
		Dosis µmol/kg	% Verringerung der Hypothermie
1	100	31,6	54
5	300	46,4	13
6	200	46,4	47
8	100	46,4	36
10	>300	46,4	51
11	300	46,4	28
12	300	46,4	14
14	100	46,4	36
16	200	46,4	29
17	100	46,4	46

Aufgrund der vorstehend beschriebenen Wirkungen eignen sich die Verbindungen der Formel I und ihre pharmakologisch akzeptablen Säureadditionssalze als Arzneimittel zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen und Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems, insbesondere Erkrankungen des depressiven Formenkreises.
Die zu verwendenden Dosen variieren naturgemäß je nach Art der verwendeten Substanz, des zu behandelnden Zustandes und der Applikationsform. Z. B. werden parenterale Formulierungen im allgemeinen weniger Wirkstoff enthalten als orale Präparate. Im allgemeinen eignen sich jedoch für Applikationen an größeren Säugetieren Arzneiformen mit einem Wirkstoffgehalt und 2–30 mg pro Einzeldosis.
Als Heilmittel können die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen in galenischen Zubereitungen wie z. B. Tabletten, Kapseln, Suppositorien oder Lösungen enthalten sein. Diese galenischen Zubereitungen können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden unter Verwendung üblicher fester Trägerstoffe, wie z. B. Milchzucker, Stärke oder Talkum oder flüssiger Verdünnungsmittel, wie z. B. Wasser, fetten Ölen oder flüssigen Paraffinen, und unter Verwendung von pharmazeutisch üblichen Hilfsstoffen, beispielsweise Tablettensprengmitteln, Lösungsvermittlern oder Konservierungsmitteln.
Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, jedoch deren Umfang in keiner Weise beschränken.

Ausführungsbeispiel

Beispiel 1:
3-Methylamino-2,3-dihydro-1-benzoxepin

23,0 g 3-Methylamino-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-5-ol-hydrochlorid werden in 50 ml 32%iger wäßriger Salzsäurelösung 30 min. unter Rühren auf 100 °C erhitzt. Anschließend wird die Lösung auf 100 g Eis gegossen und das Gemisch mit 70 ml 25%iger wäßriger Ammoniaklösung alkalisch gemacht. Danach wird einmal mit 100 ml und viermal mit je 25 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Es werden 17,4 g 3-Methylamino-2,3-dihydro-1-benzoxepin als farbloses Öl erhalten.
Die erhaltene ölige Base wird in 25 ml Isopropanol gelöst und zur Bildung des Hydrochlorids wird gasförmiger Chlorwasserstoff in die Lösung eingeleitet. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene 3-Methylamino-2,3-dihydro-1-benzoxepin-hydrochlorid abfiltriert und aus Isopropanol umkristallisiert. Schmelzpunkt: 168–170 °C.

Beispiel 2:
7,8-Dimethyl-3-methylamino-2,3-dihydro-1-benzoxepin

10,0 g 7,8-Dimethyl-3-methylamino-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-5-ol-hydrochlorid werden in 50 ml mit Chlorwasserstoff gesättigtem Methanol gelöst und die Lösung wird 2 Stunden unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird die Lösung im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 25%iger wäßriger Ammoniaklösung gelöst und die ammoniakalische Lösung wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet. Es werden 7,9 g 7,8-Dimethyl-3-methylamino-2,3-dihydro-1-benzoxepin-hydrochlorid erhalten. Schmelzpunkt: 216–128 °C.

Beispiel 3:
3-Butylamino-2,3-dihydro-1-benzoxepin

15,0 g 3-Butylamino-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-5-ol-hydrochlorid werden in 80 ml 85%iger wäßriger Phosphorsäurelösung 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung auf 100 g Eis gegossen und das Gemisch wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet. Es werden 12,1 g 3-Butylamino-2,3-dihydro-1-benzoxepin-hydrochlorid erhalten. Schmelzpunkt: 138 °C.

Beispiel 4:
3-Methylamino-2,3-dihydro-1-benzoxepin

1,93 g 3-Methylamino-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-5-ol werden in 25 ml Äthylenglycoldimethyläther gegeben und unter Eiskühlung mit 1,5 g Aluminiumtrichlorid versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 18 Stunden auf Siedetemperatur erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung mit verdünnter Natriumhydroxidlösung versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchloridextrakt wird eingedampft und das als Rückstand verbleibende 3-Methylamino-2,3-dihydro-1-benzoxepin wird wie in Beispiel 1 beschrieben in sein Hydrochlorid überführt und dieses aus einem Methanol/Äther-Gemisch umkristallisiert. Es werden 1,9 g 3-Methylamino-2,3-dihydro-1-benzoxepin-hydrochlorid erhalten. Schmelzpunkt: 168–170 °C.
Nach den in den vorstehenden Beispielen beschriebenen Verfahren werden auch die in der nachstehenden Tabelle angegebenen 3-Amino-2,3-dihydro-1-benzoxepin-Verbindungen durch Wasserabspaltung aus entsprechenden 3-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-5-ol-Verbindungen hergestellt.

Bsp. Nr.	R_1	R_2	R_3-N-R_4	Salz	Fp. °C
5	H	H	H-N-$(CH_2)_2$-phen	HCl	224-227 (Z)
6	H	H	H-N-$CH(CH_3)_2$	HCl	203
7	H	H	H-N-C_2H_5	HCl	177-179
8	H	H	pyrr-	HBr	136-138
9	H	H	H-N-CH_2-phen	HCl	231-233 (Z)
10	H	H	C_2H_5-N-C_2H_5	Cyc	88-90
11	H	H	morph-	HCl	178-180
12	H	H	benzpi-	2 HCl	258-260
13	H	H	pipe-	HBr	160-162
14	7-Cl	H	H-N-CH_3	HCl	208-209
15	7-Cl	8-CH_3	H-N-CH_3	HCl	243-254
16	7-C_2H_5	H	H-N-CH_3	HCl	238-240 (Z)
17	H	H	CH_3-N-C_2H_5	HBr	126-128
18	H	H	H-N-H	HCl	220-223 (Z)
19	H	H	CH_3-N-CH_3	Mal	135-137
20	8-CF_3	H	H-N-CH_3	Ba	öl
21	7-NO_2	H	H-N-CH_3	Ba	öl
22	7-Cl	8-Cl	H-N-CH_3	HCl	234-235 (Z)
23	8-Cl	H	H-N-CH_3	HCl	210-211 (Z)
24	7-Br	H	H-N-CH_3	HCl	258-260 (Z)

Bsp. Nr.	R_1 / R_2		R_3-N(-)-R_4	Salz	Fp. °C
25	7-OCH_3	H	H-N(-)-CH_3	Ba	öl
26	8-OCH_3	H	H-N(-)-CH_3	Ba	öl
27	H	H	H-N(-)-$(CH_2)_2$-OCH_3	HCl	88 - 90
28	H	H	H-N(-)-$(CH_2)_2$-OH	Mal	98 - 99
29	H	H	CH_3-pi-	2 HCl	225 - 227 (Z)
30	H	H	CH_3-N(-)-CH_2-(2-Cl-phen)	HCl	180 - 181
31	H	H	CH_3-N(-)-CH_2-(3-CH_3O-phen)	HCl	176 - 177
32	H	H	H-N(-)-CH_2-(4-CH_3-phen)	Mal	125 - 127
33	H	H	H-N(-)-$(CH_2)_3$-$N(CH_3)_2$	2 HCl	199 - 201
34	H	H	CH_3-N(-)-CH_2-(2,4-di-Cl-phen)	HCl	144 - 146

HCl = Hydrochlorid,
Mal = Maleinat,
Cyc = Cyclohexylaminosulfonat,
pyrr = Pyrrolidino,
benzpi = 4-Benzylpiperazin,
CH_3-pi = 4-Methylpiperazin,
Z = unter Zersetzung

HBr = Hydrobromid,
Ba = Base,
phen = Phenyl,
morph = Morpholin,
pipe = Piperidin,
öl = ölig,

Beispiel I:
3-Methylamino-2,3-dihydro-1-benzoxepin-hydrochlorid enthaltende Tabletten

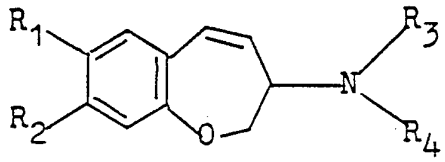
Es werden Tabletten in folgender Zusammensetzung pro Tablette hergestellt:

3-Methylamino-2,3-dihydro-1-benzoxepin-hydrochlorid	20 mg
Maisstärke	60 mg
Milchzucker	135 mg
Gelatine (als 10%ige Lösung)	6 mg

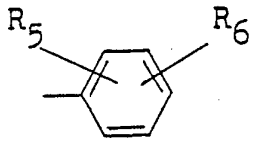
Der Wirkstoff, die Maisstärke und der Milchzucker werden mit der 10%igen Gelatine-Lösung eingedickt. Die Paste wird zerkleinert und das entstandene Granulat wird auf ein geeignetes Blech gebracht und getrocknet. Das getrocknete Granulat wird durch eine Zerkleinerungsmaschine geleitet und in einem Mixer mit weiteren folgenden Hilfstoffen vermischt:

Talkum	5 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Maisstärke	9 mg

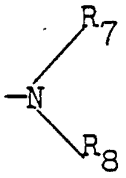
und sodann zu Tabletten von 240 mg verpreßt.



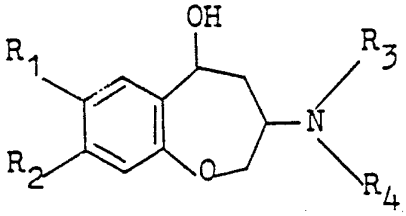
I



a



b



II