



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET  
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) NR. 155054

(51) Int Cl<sup>4</sup> C 07 D 313/08

(83)

(21) Patentsøknad nr 802324  
(22) Inngivelsesdag 01.08.80  
(24) Løpedag 01.08.80  
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr -  
(86) Internasjonal inngivelsesdag -  
(85) Videreføringsdag -  
(41) Alment tilgjengelig fra 03.02.81  
(44) Utlegningsdag 27.10.86

(71)(73) Søker/Patenthaver KALI-CHEMIE PHARMA GMBH.,  
Hans-Böckler-Allee 20,  
D-3000 Hannover,  
BRD.

(72) Oppfinner HEINRICH-WILHELM OHLENDORF, Hannover,  
KLAUS-ULLRICH WOLF, Hönigsen,  
WILHELM KAUPMANN, Hannover-Kirchrade,  
HENNING HEINEMANN, Hannover,  
BRD.

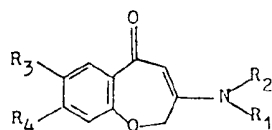
(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 02.08.79, BRD, nr. P 29 31 398.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMGANGSMÅTE VED FREMSTILLING AV TERAPEUTISK  
AKTIVE 3-AMINO-1-BENZOXEPIN-5(2H)-DERIVATER.

(57) Sammendrag

Nye 3-amino-1-benzoxepin-5(2H)-on-derivater med formelen:



I

hvor  $R_1$  og  $R_2$  uavhengig av hverandre er hydrogen, alkyl med 1-5 carbonatomer som på enden kan være substituert med en usubstituert fenylgruppe eller en fenylgruppe substituert med ett eller to halogenatomer, methyl- eller methoxygrupper eller en 3,4-methylenedioxy- eller 3,4-ethylenedioxygruppe, en eventuelt på enden med en hydroxy- eller methoxygruppe substituert alkylgruppe med 2-5 carbonatomer eller en alkenylgruppe med 3 eller 4 carbonatomer, eller en av de to grupper  $R_1$  og  $R_2$  er hydrogen eller en alkylgruppe med 1-5 carbonatomer og den annen er en alkylgruppe med 2-5 carbonatomer som på enden er substituert med en  $NR_5R_6$ -gruppe, hvor  $R_5$  og  $R_6$  uavhengig av hverandre er hydrogen eller en alkylgruppe med 1-5 carbonatomer, eller hvor  $R_5$  og  $R_6$  direkte eller over et av heteroatomene O, S eller N er forbundet med hverandre til en 5- til 7-leddet ring, eller alkylgruppene  $R_1$  og  $R_2$  er forbundet med hverandre direkte eller over et heteroatom O, S eller  $NR_7$  til en 5- til 7-leddet ring, hvor  $R_7$  er et hydrogenatom, en methyl-, benzyl- eller fenylgruppe,  $R_3$  og  $R_4$  uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy eller alkylthio, idet alkylgruppen kan ha 1-4 carbonatomer, eller en av de to grupper  $R_3$  og  $R_4$  er trifluor-methyl eller nitro, og den annen er hydrogen,

og syreaddisjonssalter derav.

Forbindelsene egner seg for behandling av spasmer i mage-tarmkanalen.  
Fremstillingen av forbindelsene er beskrevet.

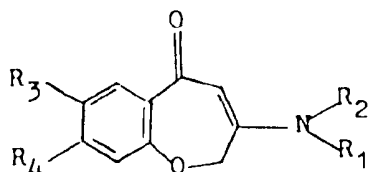
(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye, terapeutisk aktive 1-benzoxepin-5(2H)-on-derivater og deres salter.

Til grunn for foreliggende oppfinnelse ligger fremstillingen av nye forbindelser med farmakologiske og terapeutiske egenskaper.

Overraskende nok har det vist seg at de nye 3-amino-1-benzoxepin-5(2H)-on-derivater har en god virkning på motiliteten av magen.

Gjenstand for oppfinnelsen er derfor en analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive 3-amino-1-benzoxepin-5(2H)-on-derivater med formelen:



I

hvor  $R_1$  og  $R_2$  uavhengig av hverandre er hydrogen, alkyl med 1-5 carbonatomer som eventuelt er substituert terminalt med en fenylgruppe, en alkylgruppe med 2-5 carbonatomer som eventuelt er substituert terminalt med en methoxygruppe, eller alkylgruppene  $R_1$  og  $R_2$  er forbundet med hverandre over et heteroatom O, eller  $NR_7$  til en 5- til 7-leddet ring, hvor  $R_7$  er benzyl,  $R_3$  og  $R_4$  uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, og syreaddisjons-salter derav.

For substituentene  $R_3$  og  $R_4$  på fenylingen kommer som halogenatomer fluor, klor, brom eller jod, særlig fluor, klor eller brom, på tale. Alkylgruppene med 1-4 carbonatomer kan være rettkjedede eller forgrenede. Særlig foretrukne forbindelser er 3-methylamino-1-benzoxepin-5(2H)-on og 3-methylamino-7-methyl-1-benzoxepin-5(2H)-on.

De isolerte frie baser kan eventuelt ved omsetning med uorganiske eller organiske syrer på i og for seg kjent vis overføres til deres fysiologisk godtagbare syreaddisjonssalter. Eksempelvis har hydrogenklorid, hydrogenbromid, svovelsyre, salpetersyre, orthofosforsyre, maleinsyre, cyclohexylamino-sulfonsyre, amidosulfonsyre og p-toluensulfonsyre vist seg

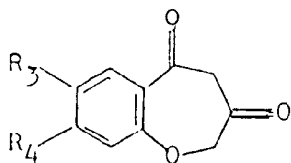
155054

2

som egnede syrer:

Analogifremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er kjen-  
tegnet ved at en forbindelse med formelen:

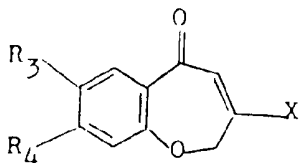
5



II

10 hvor  $R_3$  og  $R_4$  er som ovenfor angitt,  
eller en forbindelse med formelen:

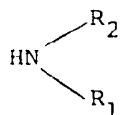
15



IV

hvor  $R_3$  og  $R_4$  er som ovenfor angitt, og X er klor eller brom,  
omsettes med et amin med formelen:

20



III

hvor  $R_1$  og  $R_2$  er som ovenfor angitt, i et inert oppløsnings-  
middel, den frie base isoleres,

25

og eventuelt at den erholdte forbindelse av formel I hvori  
 $R_1$  og  $R_2$  er forbundet med hverandre over en  $NR_2$ -gruppe over-  
føres til syreaddisjonssalter, eller at den frie base isoleres  
fra sitt syreaddisjonssalt.

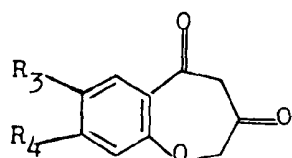
30

Omsetning av en forbindelse med formel II eller IV med  
et amin med formel III kan skje på i og for seg kjent vis.  
Omsetningen av 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion-  
derivatet med formel II med aminene med formel III kan be-  
gunstiges ved tilsetning av katalytiske mengder av uorganiske  
og organiske syrer, som f.eks. saltsyre, svovelsyre, p-toluen-  
35 sulfonsyre eller maursyre. Som inert oppløsningsmiddel kan  
f.eks. anvendes kloroform, diklormethan, benzen eller toluen.  
Reaksjonen kan utføres i temperaturområdet 0-150°C. Omset-  
ningen kan forbedres ved at man fjerner det dannede vann under

- reaksjonen på vanlig vis. Ved anvendelse av forbindelsene med formel IV kan man utføre omsetningen med aminet med formel III i et inert oppløsningsmiddel, som kloroform, diklormethan, dimethylformamid, dioxan eller tetrahydrofuran, ved temperaturer mellom  $-70^{\circ}$  og  $+50^{\circ}\text{C}$ , idet reaksjonen fortrinnsvis utføres i nærvær av en organisk base, som triethylamin, eller et overskudd av det anvendte amin.

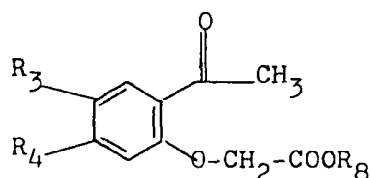
De nye forbindelser med formel IV kan fremstilles på i og for seg kjent vis ved at 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion-derivatet med formel II omsettes med et tilsvarende syrehalogenid. Som syrehalogenider kommer fosforoxydhalogenider, fosfortrihalogenider, thionylklorid eller særlig oxalylklorid på tale. I nærvær av et inert oppløsningsmiddel, f.eks. diklormethan eller dimethylformamid, kan omsetningen utføres i temperaturområdet fra  $-20^{\circ}$  til  $80^{\circ}\text{C}$ . For omsetningen med aminet med formel III kan det for overskudd av syrehalogenid og oppløsningsmiddel befrikkede reaksjonsprodukt anvendes.

De som utgangsforbindelser anvendte 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion-derivater med formelen:



II

hvor  $R_3$  og  $R_4$  er som angitt i kravet, kan fremstilles ved at forbindelsene med formelen:



V

- hvor  $R_3$  og  $R_4$  er som ovenfor angitt, og  $R_8$  er en rettkjedet eller forgrenet lavmolekylær alkylgruppe, fortrinnsvis en methylgruppe, omsettes med en sterk base fra gruppen lithiumhydrid, natriumhydrid, lithium-t-butylat eller kalium-t-butylat i nærvær av et inert oppløsningsmiddel ved tempera-

- turer mellom  $-70^{\circ}\text{C}$  og kokepunktet for oppløsningsmidlet. Som oppløsningsmiddel er f.eks. dimethylformamid eller tetrahydrofuran egnet.

Til opparbeidelse kan reaksjonsblandingen tilsettes isvann, og den utfelte forbindelse med formel II kan fraskilles. Man kan imidlertid også ved utfelning av alkalisaltene, særlig lithiumsaltet, utskille forbindelsene med formel II fra biproduktene med et upolart oppløsningsmiddel, f.eks. toluen eller petrolether. Fra saltet kan den frie forbindelse frigjøres ved hjelp av en uorganisk eller organisk syre, f.eks. en vandig oppløsning av saltsyre, svovelsyre eller eddiksyre.

Det er overraskende at under anvendelse av de ovennevnte baser, fortrinnsvis natriumhydrid og lithium-t-butylat kan forbindelsene med formel II fåes under ringslutning av forbindelsene med formel V. Ved ringslutningsforsøkene med 2'-acetylfenoxyacetater med det vanlig anvendte natriumetylal kan bare benzofuranderivater erholdes (J. Org. Chem. vol. 42 (1977), s. 4265 og Tetrahedron Letters (1966), nr. 41, s. 4995, avsn. 1).

Kjent er bare det 7-brom-8-methylsubstituerte såvel som det usubstituerte 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion, som også ble isolert bl.a. ved hydrolyse av 2,3-dihydro-5-hydroxy-3-oxo-1-benzoxepin-4-carboxaldehyd (Synthesis (1977), s. 61-63). De substituerte 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dioner med formel II er derfor verdifulle nye mellomprodukter. De for fremstillingen av 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion-derivater med formel II nødvendige 2'-acetylfenoxyacetater kan som kjent fåes i gode utbytter fra 2-hydroxyacetofenonene, slik at en enkel vei til fremstilling av de farmakologisk interessante 3-amino-1-benzoxepin-5(2H)-on-derivater med formel I er gitt.

De nye fremgangsmåteforbindelser og deres syreaddisjonsalter oppviser visse verdifulle terapeutiske egenskaper, fremfor alt viser de en hemmende og regulerende virkning ved spasmer av glattmuskulaturen i mage-tarmkanalen.

Smertefulle abdominale sykdommer fremkalles ofte ved spasmer i den gastrointestinale muskulatur. De er det terapeutiske mål for en rekke spasmolytisk virksomme medikamenter. Fremfor alt har de parasymphaticolytiske midler allerede i

- lengre tid vært anvendt. Den mangelfulle selektivitet i deres virkning setter imidlertid snevre grenser for deres anvendelse. Fremfor alt forhindrer munntørrhet, synsforstyrrelser og urinretensjon deres anvendelse i tilstrekkelig høye  
5 doser.

Overraskende nok har det vist seg at fremgangsmåteforbindelsene spesifikt oppviser den ønskede hemmende og regulerende virkning, uten de kjemiske eller farmakologiske indikasjonene på de ovennevnte bivirkninger.

10

#### Beskrivelse av de farmakologiske undersøkelsesmetoder

##### 1. Akutt toksisitet

Den akutte 7-dagers toksisitet bestemmes etter en gangs administrasjon intraperitonealt på hvite, fastende NMRI-mus.

15

Beregningen av  $LD_{50}$ -verdien skjer over EDV ved en probit-analyse (L. Cavalli-Sforza, Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart (1964), Grundbegriffe der Biometrie, s. 153 ff.).

##### 2. Prøving av mageperistaltikken

20

For bestemmelse av mageperistaltikken innføres i vena jugularis på ca. 200 g tung, med ketamino-hydroklorid/xylazin-narkotisert rotter, et blodkarkateter og i trachea et trachealkateter. I magen innbindes en magesonde, som over en treveishane forbindes med en Statham-trykkmåler (P 23 DB). Magen  
25 lukkes ved pylorus og ved cardia med en ligatur. Derpå blir magen fylt med 3 ml 0,9%-ig natriumklorid. De av magen frembrakte trykk registreres kontinuerlig av en "Watanabe-Multicorder" (MC 641).

30

Ved utførelse av forsøkene foretaes en stimulering av de peristaltiske bevegelser av magen ved varig infusjon av 50 mg/kg·h bariumklorid intravenøst, og de opptredende amplityde- og frekvenser av de av magen frembrakte trykkbølger måles (kontrollverdier). Derpå blir forsøksforbindelsene oppløst i fysiologisk natriumkloridoppløsning eller suspendert i Tylose<sup>®</sup>

35

MH50 administrert i en dose på 20 mg/kg intraperitonealt, og amplityde- og frekvensendringen av trykkbølgene bestemmes.

155054

6

Bedømmelsen gir at kort etter administrasjon av fremgangsmåteforbindelsene skjer en nedsettelse av de peristaltiske bevegelser av magen, som gjør seg merkbar ved en tydelig senkning av amplitydene. Frekvensen blir bare forandret i 5 liten grad som det fremgår av de etterfølgende tabeller. Den lave toksisitet av forbindelsene gir dem en god forlikelighet. En ytterligere fordel er den iaktatte hurtige virkningsinn-

treden.  
Ved de beskrevne metoder ble eksempelvis de følgende 10 forbindelser undersøkt:

- A) 3-methylamino-1-benzoxepin-5(2H)-on
- B) 3-methylamino-8-klor-1-benzoxepin-5(2H)-on
- C) 3-isopropylamino-1-benzoxepin-5(2H)-on
- D) 3-amino-1-benzoxepin-5(2H)-on
- 15 E) 3-(n-butylamino)-1-benzoxepin-5(2H)-on
- F) 3-fenethylamino-1-benzoxepin-5(2H)-on
- G) 3-(N-benzylpiperazino)-1-benzoxepin-5(2H)-on
- H) 3-morfolino-1-benzoxepin-5(2H)-on
- I) 3-( $\beta$ -methoxyethylamino)-1-benzoxepin-5(2H)-on
- 20 K) 3-methylamino-8-methyl-1-benzoxepin-5(2H)-on
- L) 3-methylamino-7-methyl-1-benzoxepin-5(2H)-on
- M) 3-methylamino-8-t-butyl-1-benzoxepin-5(2H)-on
- N) 3-methylamino-7-klor-1-benzoxepin-5(2H)-on
- O) 3-methylamino-7-fluor-1-benzoxepin-5(2H)-on

Tabell

	Forbindelser	Senkning av amplituden i %	Frekvens- endring i %	LD <sub>50</sub> i.p. (mg/kg)
5	A	56	- 18	664
	B	58	- 16	450
	C	32	- 2	544
	D	45	- 12	544
	E	26	+ 36	442
10	F	29	- 7	n.b.
	G	31	+ 10	634
	H	12	+ 17	650
	I	46	+ 11	n.b.
	K	55	+ 4	n.b.
15	L	75	+ 15	n.b.
	M	72	+ 10	n.b.
	N	46	- 1	n.b.
	O	37	+ 1	n.b.

20 n.b. = ikke bestemt

De farmakologisk iaktatte virkninger lar vente en gunstig påvirkning ved forskjellige spastiske tilstander såvel i mage-tarmkanalen som i galleveisystemet.

25 Fremgangsmåteforbindelsene kan administreres i de vanlige farmasøytiske preparater. Doseringen av fremgangsmåteforbindelsene avhenger av forskjellige faktorer som arten og graden av sykdommen og av den anvendte forbindelse. I alminnelighet er ved oral administrasjon en enkeltdose på 1-50, særlig 2-20 mg, tilstrekkelig til å gi tilfredsstillende resultater.

30 De etterfølgende eksempler tjener til å belyse oppfinnelsen ytterligere.

#### Eksempel 1

35 En oppløsning av 88 g (0,5 mol) 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion og en spatelspiss med p-toluensulfonsyre i 750 ml toluen blir under omrøring tilsatt 44 g (0,5 mol) N,N-dimethylethylendiamin og derpå omrørt ved værelsetemperatur inntil reaksjonen er avsluttet. Det etter inndampning av oppløsningen erholdte residuum avsuges og omkrystalliseres



155054

8

fra benzen/ligroin. Man får 108 g (88% av det teoretiske) 3-( $\beta$ -dimethylamino-ethylamino)-1-benzoxepin-5(2H)-on med smp. 100-101°C.

5 Eksempel 2

En oppløsning av 17,6 g (0,1 mol) 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion og en spatelspiss p-toluensulfonsyre i 200 ml diklormethan blir under omrøring tilsatt 6 g (0,1 mol) isopropylamin og derpå omrørt ved værelsetemperatur inntil  
10 reaksjonen er avsluttet. Det etter inndampning av oppløsningen erholdte residuum avsuges og omkrystalliseres fra butylacetat. Man får 13,5 g (62% av det teoretiske) 3-isopropylamino-1-benzoxepin-5(2H)-on med smp. 150-152°C.

15 Eksempel 3

I en kokende oppløsning av 52,8 g (0,3 mol) 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion og en spatelspiss p-toluensulfonsyre i 225 ml toluen blir under omrøring innledet dimethylamin. Det dannede vann fraskilles på en vannfraskiller.  
20 Etter avsluttet reaksjon inndampes oppløsningen, det tilbakeblivende residuum avsuges og omkrystalliseres fra kloroform/ether. Man får 42 g (69% av det teoretiske) 3-dimethylamino-1-benzoxepin-5(2H)-on med smp. 136-138°C.

25 Eksempel 4

I en kokende oppløsning av 160 g (0,9 mol) 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion og 1 ml maursyre i 500 ml diklormethan innføres under omrøring methylamin. Det dannede vann fraskilles på en vannavskiller. Etter avsluttet reaksjon  
30 avkjøles oppløsningen med is, 3-methylamino-1-benzoxepin-5(2H)-onet avsuges og omkrystalliseres fra methanol. Man får 140 g (81% av det teoretiske) av forbindelsen med smp. 176-178°C.

35 Eksempel 5

I en kokende oppløsning av 70,4 g (0,4 mol) 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion i 400 ml kloroform innføres ammoniakk under omrøring. Det dannede vann fraskilles på en vannavskiller. Etter avsluttet reaksjon avkjøles oppløsningen,

- 3-amino-1-benzoxepin-5(2H)-onet avsuges og omkrystalliseres. Utbytte er 60,5 g (86% av det teoretiske), med smp. 196-200°C fra kloroform.

#### 5 Eksempel 6

- Til en oppløsning av 35,2 g (0,2 mol) 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion i 200 ml diklormethan tilsettes 38,1 g (0,3 mol) oxalylklorid. Etter 14 timer ved værelsetemperatur avsuges oppløsningsmidlet, og den gjenværende olje destilleres.
- 10 Fraksjonen som går over ved 150-170°C/3 mbar, som i hovedsaken består av 3-klor-1-benzoxepin-5(2H)-on, taes opp i 100 ml kloroform. Den erholdte oppløsning avkjøles med is og tilsettes dråpevis under avkjøling et overskudd av piperidin oppløst i diklormethan. Der omrøres ved 0°C inntil reaksjonen er
- 15 avsluttet, reaksjonsoppløsningen helles så på is, og den organiske fase fraskilles, vaskes med vann, tørres og inndampes. 3-piperidino-1-benzoxepin-5(2H)-onet omkrystalliseres fra ether. Man får 19,3 g (40% av det teoretiske beregnet på 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion) med smp. 101-103°C.

20

#### Eksempel 7

På den i eksempel 1 til 6 beskrevne måte får man med lignende utbytter fra:

- 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion og  $\beta,\beta$ -dimethyl- $\gamma$ -dimethylamino-propylamin, n-butylamin, benzylamin, morfolin,  $\gamma$ -dimethylamino-propylamin, fenethylamin, diethylamin, pyrrolidin,  $\beta$ -methoxyethylamin, N-benzylpiperazin eller t-butylamin,
- forbindelsene:

30

Smp. °C

- |   |         |
|---|---------|
| 3-( $\beta,\beta$ -dimethyl- $\gamma$ -dimethylamino-propylamino)-1-benzoxepin-5(2H)-on | 111-113 |
| 3-(n-butylamino)-1-benzoxepin-5(2H)-on  | 120-122 |
| 35 3-benzylamino-1-benzoxepin-5(2H)-on  | 157-160 |
| 3-morfolino-1-benzoxepin-5(2H)-on   | 126-129 |
| 3-( $\gamma$ -dimethylamino-propylamino)-1-benzoxepin-5(2H)-on                          | 118-120 |
| 3-fenethylamino-1-benzoxepin-5(2H)-on   | 180-182 |

155054

10

3-diethylamino-1-benzoxepin-5(2H)-on	95- 96
3-pyrrolidino-1-benzoxepin-5(2H)-on	118-122
3-( $\beta$ -methoxyethylamino)-1-benzoxepin-5(2H)-on	108-110
3-(N-benzylpiperazino)-1-benzoxepin-5(2H)-on	132-135
6 3-(t-butylamino)-1-benzoxepin-5(2H)-on	olje
IR (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) 1605 cm <sup>-1</sup>	

Eksempel 8

På de i eksempel 1 til 6 beskrevne måter får man i lignende utbytter fra:

- 10 2,3,4,5-tetrahydro-7-fluor-1-benzoxepin-3,5-dion,  
 2,3,4,5-tetrahydro-7-nitro-1-benzoxepin-3,5-dion,  
 2,3,4,5-tetrahydro-7,8-diklor-1-benzoxepin-3,5-dion,  
 2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethyl-1-benzoxepin-3,5-dion,  
 15 2,3,4,5-tetrahydro-7-brom-1-benzoxepin-3,5-dion,  
 2,3,4,5-tetrahydro-7-methoxy-1-benzoxepin-3,5-dion,  
 2,3,4,5-tetrahydro-8-methoxy-1-benzoxepin-3,5-dion,  
 2,3,4,5-tetrahydro-7-klor-1-benzoxepin-3,5-dion,  
 2,3,4,5-tetrahydro-8-klor-1-benzoxepin-3,5-dion,  
 20 2,3,4,5-tetrahydro-7-methyl-1-benzoxepin-3,5-dion,  
 2,3,4,5-tetrahydro-7-ethyl-1-benzoxepin-3,5-dion,  
 2,3,4,5-tetrahydro-8-methyl-1-benzoxepin-3,5-dion,  
 2,3,4,5-tetrahydro-7-klor-8-methyl-1-benzoxepin-3,5-dion,  
 2,3,4,5-tetrahydro-8-t-butyl-1-benzoxepin-3,5-dion  
 25 og methylamin, dimethylamin eller  $\gamma$ -dimethylaminopropylamin,  
 forbindelsene:

	<u>Smp. °C</u>
3-methylamino-7-fluor-1-benzoxepin-5(2H)-on	
30 (·0,25 H <sub>2</sub> O)	216-219
3-methylamino-7-nitro-1-benzoxepin-5(2H)-on	200
3-methylamino-7,8-diklor-1-benzoxepin-5(2H)-on	238-241
3-methylamino-7,8-dimethyl-1-benzoxepin-5(2H)-on	218-222
3-methylamino-7-brom-1-benzoxepin-5(2H)-on	200-202
35 3-methylamino-7-methoxy-1-benzoxepin-5(2H)-on	169-172
3-methylamino-8-methoxy-1-benzoxepin-5(2H)-on	211-214
3-methylamino-7-klor-1-benzoxepin-5(2H)-on	136-198
3-methylamino-8-klor-1-benzoxepin-5(2H)-on	204-208
3-methylamino-7-methyl-1-benzoxepin-5(2H)-on	178-180

.	3-methylamino-7-ethyl-1-benzoxepin-5(2H)-on	181-183
	3-dimethylamino-8-klor-1-benzoxepin-5(2H)-on	126-129
	3-( $\gamma$ -dimethylamino-propylamino)-7-klor-1-benzoxepin-5(2H)-on-hydroklorid	206-208
5	3-methylamino-7-klor-8-methyl-1-benzoxepin-5(2H)-on	229-234
	3-methylamino-8-methyl-1-benzoxepin-5(2H)-on	182-184
	3-methylamino-8-t-butyl-1-benzoxepin-5(2H)-on	195-196

10 Eksempel 9

A. Til en løsning av 35,2 g (0,2 mol) 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzodiazepin-3,5-dion i 200 ml diklormethan ble tilsatt 38,1 g (0,3 mol) oxalyklorid. Etter 14 timer ved romtemperatur ble løsningsmidlet fjernet og den gjenværende olje ble destillert. Den fraksjon som gikk over ved 150 - 170°C/3 mbar, som hovedsakelig besto av 2-klor-1-benzoxepin-5(2H)-on, ble tatt opp i 100 ml kloroform.

B. Den under A erholdte løsning av 3-klor-1-benzoxepin-5(2H)-on i kloroform ble kjølt med is og ble under avkjøling dråpevis tilsatt et overskudd av isopropylamin oppløst i diklormethan. Etter endt reaksjon ble reaksjonsblandingen omrørt ved 0°C, løsningen ble deretter helt over på is og den organiske fase ble fraskilt. Den organiske fase ble vasket med vann, tørket og inndampet. 3-isopropylamino-1-benzoxepin-5(2H)-on ble omkrystallisert fra ether. Utbytte: 22,6 g, smeltepunkt 150 - 152°C.

Fremstilling 1 Fremstilling av utgangsmaterialer

30 Til en til -20°C avkjølt oppløsning av 242 g (1 mol) (2'-acetyl-4'-klor)-fenoxyeddiksyre-methylester i 300 ml dimethylformamid tilsettes 30,1 g (1 mol) natriumhydrid (80% i olje) under avkjøling i små porsjoner slik at temperaturen ikke overstiger -10°C. Derpå omrøres i ytterligere 35 45 minutter ved -15°C, hvorpå oppløsningen forsiktig helles i isvann og ekstraheres en gang med toluen. Etter surgjøring av vannfasen blir det utfelte produkt avsuget og omkrystallisert fra cyclohexan/toluen. Man får 126 g 2,3,4,5-tetrahydro-7-

- klor-1-benzoxepin-3,5-dion med smp. 131-134°C (60% av det teoretiske).

#### Fremstilling 2

- 5 Til en oppløsning av 28,7 g (0,1 mol) (2'-acetyl-4'-brom)-fenoxyeddiksyre-methylester i 150 ml tørt tetrahydrofuran tildryppes 8,8 g (0,11 mol) lithium-t-butylat i 50 ml tørt tetrahydrofuran under avkjøling slik at temperaturen holdes mellom 25 og 35°C. Derpå helles suspensjonen i 400 ml petrol-  
10 ether, og det utfelte lithiumsalt av 2,3,4,5-tetrahydro-7-brom-1-benzoxepin-3,5-dion avsuges. Dette salt innføres i en blanding av 150 ml vann og 11 ml saltsyre (32%). Det utfelte produkt avsuges, oppløses i diklormethan, oppløsningen vaskes med mettet koksaltoppløsning, tørres over natriumsulfat, inn-  
15 dampes, og residuet omkrystalliseres fra cyclohexan. Man får 11,7 g (46% av det teoretiske) 2,3,4,5-tetrahydro-7-brom-1-benzoxepin-3,5-dion med smp. 110-112°C.

#### Fremstilling 3

- 20 På de i fremstillinger 1 og 2 beskrevne måter får man under anvendelse av natriumhydrid, hhv. lithium-t-butylat, i lignende utbytter fra:
- (2'-acetyl-4'-methyl)-fenoxyeddiksyre-methylester,  
25 (2'-acetyl-5'-methyl)-fenoxyeddiksyre-methylester,  
(2'-acetyl-5'-klor)-fenoxyeddiksyre-methylester,  
(2'-acetyl-4'-fluor)-fenoxyeddiksyre-methylester,  
(2'-acetyl-4'-methoxy)-fenoxyeddiksyre-methylester  
(2'-acetyl-5'-methoxy)-fenoxyeddiksyre-methylester,  
30 (2'-acetyl-4',5'-diklor)-fenoxyeddiksyre-methylester,  
(2'-acetyl-4'-klor-5'-methyl)-fenoxyeddiksyre-methylester,  
(2'-acetyl-4',5'-dimethyl)-fenoxyeddiksyre-methylester,  
(2'-acetyl-5'-t-butyl)-fenoxyeddiksyre-methylester,  
(2'-acetyl-4'-ethyl)-fenoxyeddiksyre-methylester  
35 2'-acetyl-fenoxyeddiksyre-methylester og andre, forbindelsene:

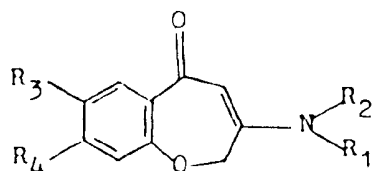
	<u>Smp. °C</u>
2,3,4,5-tetrahydro-7-methyl-1-benzoxepin-3,5-dion	124-127
2,3,4,5-tetrahydro-8-methyl-1-benzoxepin-3,5-dion	97- 98
2,3,4,5-tetrahydro-8-klor-1-benzoxepin-3,5-dion	152-154
5 2,3,4,5-tetrahydro-7-fluor-1-benzoxepin-3,5-dion	138-140
2,3,4,5-tetrahydro-7-methoxy-1-benzoxepin-3,5-dion	101-102
2,3,4,5-tetrahydro-8-methoxy-1-benzoxepin-3,5-dion	125-127
2,3,4,5-tetrahydro-7,8-diklor-1-benzoxepin-3,5-dion	168-170
10 2,3,4,5-tetrahydro-7-klor-8-methyl-1-benzoxepin- 3,5-dion	172-174
2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethyl-1-benzoxepin- 3,5-dion	117-118
2,3,4,5-tetrahydro-8-t-butyl-1-benzoxepin-3,5-dion	olje
IR (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ): 1676, 1738 cm <sup>-1</sup>	
15 2,3,4,5-tetrahydro-7-ethyl-1-benzoxepin-3,5-dion	74- 75
2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion	83- 86
2,3,4,5-tetrahydro-7-nitro-1-benzoxepin-3,5-dion	138-139

20

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive 3-amino-1-benzoxepin-5(2H)-on-derivater med formelen:

25



I

30

hvor R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> uavhengig av hverandre er hydrogen, alkyl med 1-5 carbonatomer som eventuelt er substituert terminalt med en fenylgruppe, en alkylgruppe med 2-5 carbonatomer som eventuelt er substituert terminalt med en methoxygruppe, eller alkylgruppene R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> er forbundet med hverandre over et heteroatom O, eller NR<sub>7</sub> til en 5- til 7-leddet ring, hvor R<sub>7</sub> er benzyl, R<sub>3</sub> og R<sub>4</sub> uavhengig av hverandre er hydrogen, halogen eller alkyl med 1-4 carbonatomer, og syreaddisjons-salter derav,

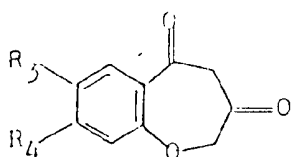
35

155054

14

karakterisert ved at en forbindelse med formelen:

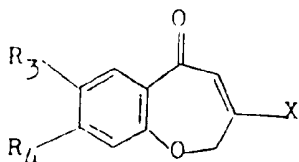
5



II

hvor  $R_3$  og  $R_4$  er som ovenfor angitt, eller en forbindelse med formelen:

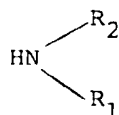
10



IV

hvor  $R_3$  og  $R_4$  er som ovenfor angitt, og X er klor eller brom, omsettes med et amin med formelen:

20



III

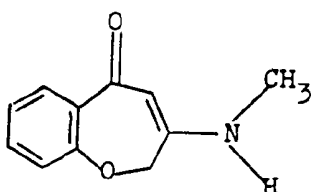
hvor  $R_1$  og  $R_2$  er som ovenfor angitt, i et inert oppløsningsmiddel, den frie base isoleres,

og eventuelt at den erholdte forbindelse av formel I hvori  $R_1$  og  $R_2$  er forbundet med hverandre over en  $NR_7$ -gruppe overføres til syreaddisjonssalter eller at den frie base isoleres fra sitt syreaddisjonssalt.

25

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 3-methylamino-1-benzoxepin-5(2H)-on av formel I

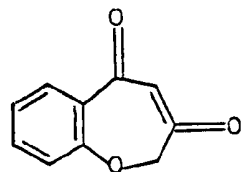
30



I

35

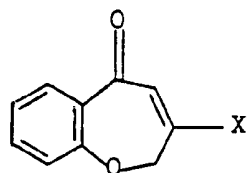
karakterisert ved at 2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion av formel II



II

6

eller et 3-halogen-1-benzoxepin-5(2H)-on av formel IV

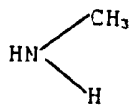


IV

10

hvor i X betegner klor eller brom, omsettes med methylamin  
av formel III

15

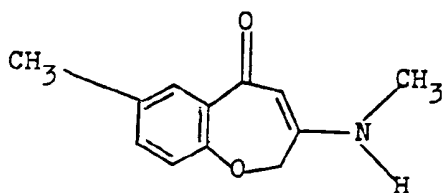


III

20 i et inert løsningsmiddel, og at den frie base isoleres.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 for fremstilling av 3-methylamino-7-methyl-1-benzoxepin-5(2H)-on av formel I

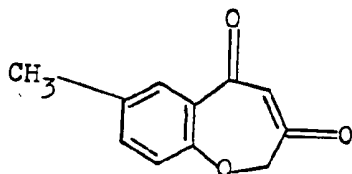
25



I

30 karakterisert ved at 2,3,4,5-tetrahydro-7-methyl-1-benzoxepin-3,5-dion av formel II

35



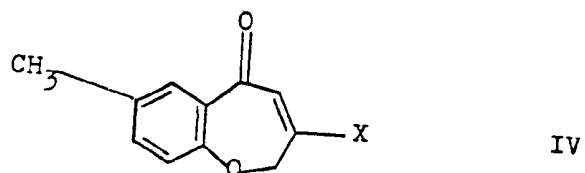
II

eller et 3-halogen-7-methyl-1-benzoxepin-5(2H)-on av formel IV

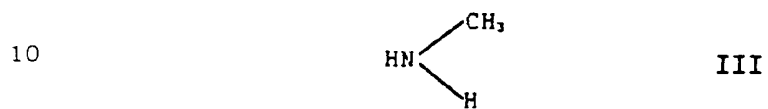


155054

16



hvor X betegner klor eller brom, omsettes med methylamin av  
formel III



i et inert løsningsmiddel, og at den frie base isoleres.

15

20

25

30

35