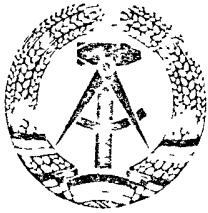


(19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT



Ausschlusspatent

Erteilt gemäÙ § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

0154 487

Int.Cl.³

3(51) C 07 D313/08

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 222 971
(31) P2931398

(22) 30.07.80
(32) 02.08.79

(44) 24.03.82
(33) DE

- (71) KALI CHEMIE PHARMA GMBH, HANNOVER; DE;
- (72) OHLENDORF, HEINRICH-WILHELM, DR. DIPL.-CHEM.; WOLF, KLAUS-ULLRICH, DR.;
- KAUPMANN, WILHELM, DR. DIPL.-CHEM.; HEINEMANN, HENNING, DR. DIPL.-CHEM.; DE;
- (73) KALI CHEMIE PHARMA GMBH, HANNOVER; DE;
- (74) INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN, 1020 BERLIN, WALLSTRASSE 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1-BENZOXEPIN-5(2H)-ON-DERIVATEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-Benzoxepin-5(2H)-on-Derivaten mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, vor allem hemmender und regulierender Wirkung bei Spasmen der glatten Muskulatur im Magen-Darm-Kanal. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Verbindungen, die selektiv eine gute Wirkung auf die Motilität des Magens aufweisen und die keine unerwünschten Nebenwirkungen verursachen. ErfindungsgemäÙ werden neue 3-Amino-1-benzoxepin-5(2H)-on-Derivate der Formel I hergestellt, worin beispielsweise bedeuten: R₁ und R₂ unabhäangig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine C₁ bis C₅-Alkylgruppe, welche ggf. endstäendig einen ggf. substituierten Phenylrest tragen kann, eine ggf. endstäendig mit einer Hydroxy- oder Methoxygruppe substituierte C₂ bis C₅-Alkylgruppe u.a.; R₃ und R₄ unabhäangig voneinander jeweils Wasserstoffatom, Halogenatom, Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylthiogruppe, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome haben kann, u.a., sowie deren Säureadditionssalze. - Formel I -

222971

Berlin, den 9,1,1981

AP C 07 D/222 971

57 783 / 18

Verfahren zur Herstellung von 1-Benzoxepin-5(2H)-on-Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 1-Benzoxepin-5(2H)-on-Derivate und ihrer Salze, Zwischenprodukte zu deren Herstellung sowie diese Substanzen enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Vor allem zeigen sie eine hemmende und regulierende Wirkung bei Spasmen der glatten Muskulatur im Magen-Darm-Kanal.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, zur Behebung von Spasmen der gastrointestinalen Muskulatur Parasympathicolytica zu verabreichen. Die mangelhafte Selektivität ihrer Wirkung begrenzen jedoch deren Einsatzmöglichkeit. Weiterhin verbieten auftretende Nebenwirkungen, beispielsweise Mundtrockenheit, Sehstörungen und Harnretention, die Applikation ausreichend hoher Dosen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen, welche spezifisch eine hemmende und regulierende Wirkung

222971

9.1.1980

AP C 07 D/222 971

57 783 / 18

bei spastischen Zuständen im Magen-Darm-Kanal und im Gallenwegssystem aufzuweisen, ohne Nebenwirkungen zu verursachen.

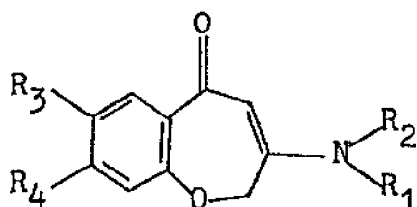
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten wertvollen pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften sowie Verfahren zu deren Herstellung aufzufinden.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die neuen 3-Amino-1-benzoxepin-5(2H)-on-Derivate eine gute Wirkung auf die Motilität des Magens haben.

Gegenstand der Erfindung sind daher neue 3-Amino-1-benzoxepin-5(2H)-on-Derivate der Formel I

222971



worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_1 - C_5 -Alkylgruppe, welche gegebenenfalls einen unsubstituierten Phenylrest oder einen durch ein oder zwei Halogenatome, Methyl- oder Methoxygruppen oder eine 3,4-Methylenedioxy- oder 3,4-Äthylendioxygruppe substituierten Phenylrest endständig tragen kann, eine gegebenenfalls endständig mit einer Hydroxy- oder Methoxygruppe substituierte C_2 - C_5 -Alkylgruppe oder eine C_3 - C_4 -Alkenylgruppe bedeuten, oder einer der beiden Reste R_1 und R_2 ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_5 -Alkylgruppe und der andere eine C_2 - C_5 -Alkylgruppe, endständig substituiert mit einer NR_5R_6 -Gruppe - in welcher R_5 und R_6 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_1 - C_5 -Alkylgruppe sein können oder in welcher R_5 und R_6 direkt oder über ein Heteroatom O, S oder N zu einem 5- bis 7-Ring miteinander verbunden sein können - bedeuten oder die Alkylgruppen R_1 und R_2 direkt oder über ein Heteroatom O, S oder NR_7 zu einem 5- bis 7-Ring miteinander verbunden sein können, wobei R_7 ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl- oder Phenylgruppe ist, R_3 und R_4 unabhängig voneinander jeweils Wasserstoffatom, Halogenatom, Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylthiogruppe bedeuten, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome haben kann, oder einer der beiden Reste R_3 und R_4 Trifluormethyl- oder Nitrogruppe und der andere Wasserstoffatom sind, sowie deren Säureadditionssalze.

222971

Als gegebenenfalls substituierte Alkylreste bzw. Alkenylreste R_1 und R_2 kommen gerade oder verzweigte Gruppen mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen in Frage, so beispielsweise die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, Pentyl-, Isopentyl-, Neopentyl-, Allyl-, 2-Butenyl- oder 3-Butenylreste. Bevorzugt sind Verbindungen, in welchen nur einer der Reste R_1 und R_2 einen substituierten Alkylrest bedeutet und der andere ein Wasserstoffatom oder Alkylrest ist.

Für R_5 und R_6 kommen die obengenannten Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in Frage.

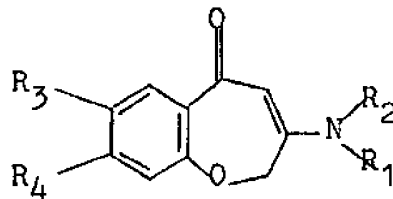
Wenn die Alkylgruppen an den Stickstoffatomen entweder direkt oder über ein Heteroatom miteinander verbunden sind, kommen z.B. in Frage Pyrrolidin, Piperidin, Azacycloheptan, Morpholin, Thiomorpholin, Piperazin und Homopiperazin, wobei letztere gegebenenfalls am Stickstoffatom mit Methyl, Benzyl oder Phenyl substituiert sein können. Bevorzugt werden die Verbindungen mit 5- bzw. 6-Ring.

Für die Substituenten R_3 und R_4 am Phenylring kommen als Halogenatome Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, insbesondere Fluor-, Chlor- oder Bromatome in Frage. Die C_1 -bis C_4 -Alkylreste in den Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylthiogruppen können gerade oder verzweigt sein, wobei insbesondere bei Mehrfachsubstitution am Phenylrest der Methylrest, so Methyl, Methoxy oder Methylthio, vorherrscht. Für die Nitro- oder Trifluormethylgruppe ist die Monosubstitution bevorzugt.

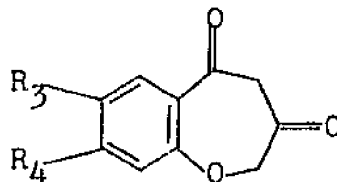
222971

Bei Substitution mit gegebenenfalls substituiertem Piperazin oder Homopiperazin bzw. Alkyl-NR₅R₆ der oben angegebenen Bedeutung, können die aus dem Reaktionsgemisch isolierten freien Basen gewünschtenfalls durch Umsetzung mit anorganischen oder organischen Säuren nach an sich bekannter Weise in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt werden. Als geeignete Säuren haben sich beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Orthophosphorsäure, Maleinsäure, Cyclohexylaminosulfonsäure, Amidosulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure erwiesen.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der 3-Amino-1-benzoxepin-5(2H)-on-Derivate der Formel I

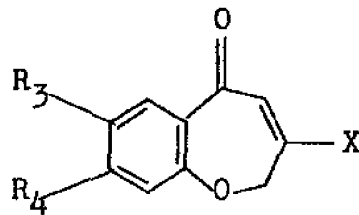


worin R₁, R₂, R₃ und R₄ die obige Bedeutung haben, sowie deren Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

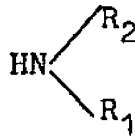


222971

worin R_3 und R_4 die obige Bedeutung haben,
oder eine Verbindung der Formel IV



worin R_3 und R_4 die obige Bedeutung haben und X Chlor
oder Brom ist,
mit einem Amin der Formel III



worin R_1 und R_2 die obige Bedeutung haben, in einem inerten
Lösungsmittel umgesetzt, die freie Base isoliert und
sie gegebenenfalls in ein Säureadditionssalz überführt
oder aus deren Säureadditionssalz die freie Base iso-
liert.

Die Umsetzung einer Verbindung II oder IV mit einem
Amin der Formel III kann in an sich bekannter Weise er-
folgen. Die Umsetzung der 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzox-
epin-3,5-dion-Derivate der Formel II mit den Aminen der
Formel III kann durch Zugabe katalytischer Mengen an
anorganischen und organischen Säuren, wie beispiels-
weise Salzsäure, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure oder
Ameisensäure begünstigt werden. Als inerte Lösungsmittel
können beispielsweise Chloroform, Dichlormethan, Benzol

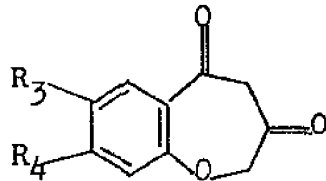
222971

oder Toluol dienen. Die Reaktion kann im Temperaturbereich von 0 bis 150°C durchgeführt werden. Die Umsetzung kann dadurch verbessert werden, daß man das sich bildende Wasser während der Reaktion auf übliche Weise entfernt. Bei Verwendung der Verbindungen der Formel IV kann man die Umsetzung mit dem Amin der Formel III in einem inerten Lösungsmittel, wie Chloroform, Dichlormethan, Dimethylformamid, Dioxan oder Tetrahydrofuran, bei Temperaturen zwischen -70 und +50°C, durchführen, wobei die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart einer organischen Base, wie Triäthylamin, oder einer überschüssigen Menge des eingesetztenamins vorgenommen wird.

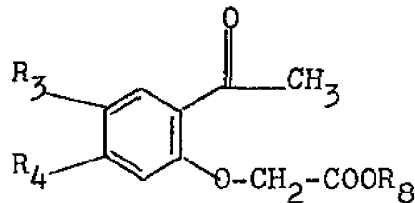
Die neuen Verbindungen der Formel IV lassen sich in ansich bekannter Weise dadurch herstellen, daß man die 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion-Derivate der Formel II mit einem entsprechenden Säurehalogenid umsetzt. Als Säurehalogenide kommen Phosphoroxidhalogenide, Phosphortrihalogenide, Thionylchlorid oder insbesondere Oxalylchlorid in Frage. In Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, beispielsweise Dichlormethan oder Dimethylformamid, kann die Umsetzung im Temperaturbereich von -20 bis 80°C durchgeführt werden. Für die Umsetzung mit dem Amin der Formel III kann das vom überschüssigen Säurehalogenid und vom Lösungsmittel befreite Reaktionsprodukt eingesetzt werden.

222971

Die als Ausgangsverbindungen eingesetzten 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion-Derivate der Formel II



in welcher R_3 und R_4 die obige Bedeutung haben, können dadurch hergestellt werden, daß man Verbindungen der Formel V



in welcher R_3 und R_4 die obige Bedeutung haben und R_8 eine gerade oder verzweigte niedermolekulare Alkylgruppe, vorzugsweise eine Methylgruppe, ist, mit einer starken Base aus der Reihe Lithiumhydrid, Natriumhydrid, Lithium-tert.-butylat oder Kalium-tert.-butylat in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen -70°C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels umgesetzt. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise Dimethylformamid oder Tetrahydrofuran.

Zur Aufarbeitung kann das Reaktionsgemisch mit Eiswasser, versetzt und die ausfallende Verbindung der Formel II abgetrennt werden. Man kann aber auch durch Ausfällen

222971

der Alkalisalze, insbesondere des Lithiumsalzes, mit einem unpolaren Lösungsmittel, beispielsweise Toluol oder Petroläther, die Verbindungen der Formel II von den Nebenprodukten abtrennen. Aus dem Salz kann die freie Verbindung mittels einer anorganischen oder organischen Säure, beispielsweise einer wäßrigen Lösung von Salzsäure, Schwefelsäure oder Essigsäure, freigesetzt werden.

Es ist überraschend, daß unter Verwendung der oben genannten Basen, vorzugsweise Natriumhydrid und Lithiumtert.-butylat die Verbindungen der Formel II unter Ringschluß der Verbindungen der Formel V erhalten werden können; bei den Cyclisierungsversuchen von 2'-Acetylphenoxyacetaten mit dem üblicherweise eingesetzten Natriumäthylat konnten nur Benzofuranderivate erhalten werden (s. J.Org.Chem. Vol.42 (1977) S.4265 sowie Tetrahedron Letters (1966) No.41, S.4995, Abs.1).

Bekannt ist nur das 7-Brom-8-methyl-substituierte sowie das unsubstituierte 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion, welches u.a. bei der Hydrolyse von 2,3-Dihydro-5-hydroxy-3-oxo-1-benzoxepin-4-carboxaldehyd isoliert wurde (s. Synthesis (1977) S.61-63). Die substituierten 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dione der Formel II sind daher wertvolle neue Zwischenprodukte und stellen einen Teil der vorliegenden Erfindung dar. Die für die Herstellung von 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion-Derivaten der Formel II erforderlichen 2'-Acetylphenoxyacetate können bekanntlich aus den 2-Hydroxyacetophenonen in guter Ausbeute erhalten werden, so daß ein einfacher Weg zur Herstellung der pharmakologisch interessanten 3-Amino-1-benzoxepin-5(2H)-on-Derivate der Formel I gegeben ist.

222971

Die neuen Verbindungen und ihre Säureadditionssalze weisen wertvolle therapeutische Eigenschaften auf, vor allem zeigen sie eine hemmende und regulierende Wirkung bei Spasmen der glatten Muskulatur im Magen-Darm-Kanal.

Schmerzhafte abdominale Erkrankungen werden häufig durch Spasmen der gastrointestinalen Muskulatur hervorgerufen. Sie sind das therapeutische Ziel einer Vielzahl spasmolytisch wirkender Medikamente. Vor allem die Parasympatholytica werden schon seit geraumer Zeit angewandt. Die mangelhafte Selektivität ihrer Wirkung setzt jedoch ihrem Einsatz enge Grenzen. Vor allem Mundtrockenheit, Sehstörungen und Harnretention verbieten die Applikation ausreichend hoher Dosen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Substanzen spezifisch die gewünschte hemmende und regulierende Wirkung zeigen, ohne daß chemische oder pharmakologische Hinweise auf die oben genannten Nebenwirkungen gegeben sind.

Beschreibung der pharmakologischen Untersuchungsmethoden

1. Akute Toxizität

Die akute 7-Tage-Toxizität wird nach einmaliger Applikation intraperitoneal an der weißen nüchternen NMRI-Maus bestimmt. Die Berechnung der LD₅₀-Werte erfolgt über EDV durch eine Probitanalyse (L.Cavalli-Sforza, Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart (1964), Grundbegriffe der Biometrie, S. 153 ff.).

2. Prüfung der Magenperistaltik

Zur Bestimmung der Magenperistaltik werden etwa 200 g schweren, mit Ketamino-Hydrochlorid/Xylazin narkoti-

2 2 2 9 7 1

sierten Ratten in die Vena jugularis ein Gefäß-Katheter und in die Trachea ein Trachealkatheter eingeführt. In den Magen wird eine Magensonde eingebunden, die über einen Dreiwegehahn mit einem Statham-Druckgeber (P 23 DB) verbunden wird. Der Magen wird am Pylorus und an der Cardia durch eine Ligatur verschlossen. Anschließend wird der Magen mit 3 ml 0,9%iger NaCl gefüllt. Die vom Magen erzeugten Drucke werden kontinuierlich von einem Watanabe-Multicorder (MC 641) registriert.

Zur Durchführung der Versuche wird eine Stimulation der peristaltischen Bewegungen des Magens durch Dauerinfusion von 50 mg/kg/h Bariumchlorid i.v. vorgenommen und die auftretenden Amplituden und Frequenzen der vom Magen erzeugten Druckwellen gemessen (Kontrollwerte), Anschließend werden die Testsubstanzen in physiologischer Natriumchloridlösung gelöst oder in Tylose MH50 suspendiert in einer Dosis von 20 mg/kg intraperitoneal appliziert und die Amplituden- und Frequenzänderung der Druckwellen ermittelt.

Die Auswertung ergibt, daß kurz nach Applikation der erfindungsgemäßen Substanzen eine Herabsetzung der peristaltischen Bewegungen des Magens erfolgt, die sich in einer deutlichen Senkung der Amplituden bemerkbar macht. Die Frequenz wird nur im geringeren Maße verändert, wie der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen ist. Die geringe Toxizität der Substanzen gewährleistet eine gute Verträglichkeit derselben. Ein weiterer Vorteil ist der beobachtete rasche Wirkungseintritt.

2 2 2 9 7 1

Nach den beschriebenen Methoden wurden beispielsweise folgende Substanzen untersucht:

- A) 3-Methylamino-1-benzoxepin-5(2H)-on
- B) 3-Methylamino-8-chlor-1-benzoxepin-5(2H)-on
- C) 3-Isopropylamino-1-benzoxepin-5(2H)-on
- D) 3-Amino-1-benzoxepin-5(2H)-on
- E) 3-(n-Butylamino)-1-benzoxepin-5(2H)-on
- F) 3-Phenäthylamino-1-benzoxepin-5(2H)-on
- G) 3-(N-Benzylpiperazino)-1-benzoxepin-5(2H)-on
- H) 3-Morpholino-1-benzoxepin-5(2H)-on
- I) 3-(β-Methoxyäthylamino)-1-benzoxepin-5(2H)-on
- K) 3-Methylamino-8-methyl-1-benzoxepin-5(2H)-on
- L) 3-Methylamino-7-methyl-1-benzoxepin-5(2H)-on
- M) 3-Methylamino-8-tert.-butyl-1-benzoxepin-5(2H)-on
- N) 3-Methylamino-7-chlor-1-benzoxepin-5(2H)-on
- O) 3-Methylamino-7-fluor-1-benzoxepin-5(2H)-on

222971

Tabelle

Substanzen	Senkung der Amplitude in %	Frequenzänderung in %	LD ₅₀ i.p. (mg/kg)
A	56	- 18	664
B	58	- 16	450
C	32	- 2	544
D	45	- 12	544
E	26	+ 36	442
F	29	- 7	n.b.
G	31	+ 10	634
H	12	+ 17	650
I	46	+ 11	n.b.
K	55	+ 4	n.b.
L	75	+ 15	n.b.
M	72	+ 10	n.b.
N	46	- 1	n.b.
O	37	+ 1	n.b.

Die pharmakologisch beobachteten Wirkungen lassen eine günstige Beeinflussung bei verschiedenen spastischen Zuständen sowohl im Magen-Darm-Kanal als auch im Gallenwegsystem am Menschen erwarten.

Die Arzneimittelzubereitungen enthalten die Substanzen der Formel I oder deren pharmakologisch verträgliche Salze als Wirkstoff in Kombination mit üblichen pharmakologisch verträglichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln. Die Arzneimittel können oral oder parenteral verabreicht werden und liegen als Tabletten, Kapseln, Sirups, Trockenpulver, injizierbare und infundierbare

222971

Lösungen oder Suspensionen von Sie können aber auch als Suppositorien konfektioniert werden. Im allgemeinen werden oral verabreichbare Präparate bevorzugt.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Arzneipräparate hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie von der Art und der Schwere der Krankheit oder von der verwendeten Verbindung. Im allgemeinen genügt bei oraler Gabe eine Einzeldosis von 1 bis 50, insbesondere 2 bis 20 mg, um zufriedenstellende Ergebnisse zu erhalten.

Beispiel I

Kapseln mit 10 mg 3-Methylamino-1-benzoxepin-5(2H)-on als Wirkstoff

Zusammensetzung:

Wirkstoff	10 Teile
Lactose	65 Teile
Maisstärke, getrocknet	40 Teile
lösliche Stärke	4 Teile
Magnesiumstearat	<u>1 Teil</u>
	120 Teile

Herstellungsvorschrift:

Der Wirkstoff wird mit Lactose und Maisstärke vermischt. Die entstandene Mischung wird mit einer 15%-igen wäßrigen Lösung der löslichen Stärke durchfeuchtet und granuliert. Die feuchte Masse wird durch ein 1,6mm-Sieb passiert, bei 40°C auf Horden getrocknet und anschließend durch ein 1,0mm-Sieb passiert. Nach dem Vermischen des Granulats mit Magnesiumstearat wird die entstandene Mischung in Mengen von 120 mg verkapselt, so daß jede Kapsel 10 mg Wirkstoff enthält.

222971

9.1.1981

AP C 07 D/222 971

57 783 / 18

Ausführungsbeispiel

Die nachstehenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1

Eine Lösung von 88 g (0,5 Mol) 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure in 750 ml Toluol wird unter Rühren mit 44 g (0,5 Mol) N,N-Dimethyläthylendiamin versetzt und anschließend bis zur Beendigung der Reaktion bei Raumtemperatur gerührt. Der nach Einengen der Lösung gewonnene Rückstand wird abgesaugt und aus Benzol/Ligroin umkristallisiert. Es werden 108 g (88 % d. Th.) 3-(β -Dimethylamino-ethylamino)-1-benzoxepin-5(2H)-on mit Fp. 100 bis 101 °C erhalten.

Beispiel 2

Eine Lösung von 17,6 g (0,1 Mol) 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure in 200 ml Dichlormethan wird unter Rühren mit 6 g (0,1 Mol) Isopropylamin versetzt und anschließend bis zur Beendigung der Reaktion bei Raumtemperatur gerührt. Der nach Einengen der Lösung gewonnene Rückstand wird abgesaugt und aus Butylacetat umkristallisiert. Es werden 13,5 g (62 % d. Th.) 3-Isopropylamino-1-benzoxepin-5(2H)-on mit Fp. 150 bis 152 °C erhalten.

Beispiel 3

In eine siedende Lösung von 52,8 g (0,3 Mol) 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure in 225 ml Toluol wird unter Rühren Dimethylamin eingeleitet. Das entstehende Wasser wird am Wasserabscheider abgetrennt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung eingengt, der verbleibende Rückstand

222971

abgesaugt und aus Chloroform/Äther umkristallisiert. Es werden 42 g (69 % d.Th.) 3-Dimethylamino-1-benzoxepin-5(2H)-on mit Fp. 136-138^oC erhalten.

Beispiel 4

In eine siedende Lösung von 160 g (0,9 Mol) 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion und 1 ml Ameisensäure in 500 ml Dichlormethan wird unter Rühren Methylamin eingeleitet. Das entstehende Wasser wird am Wasserabscheider abgetrennt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung mit Eis gekühlt, das 3-Methylamino-1-benzoxepin-5(2H)-on abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Es werden 140 g (81 % d.Th.) der Verbindung mit Fp. 176-178^oC erhalten.

Beispiel 5

In eine siedende Lösung von 70,4 g (0,4 Mol) 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion in 400 ml Chloroform wird unter Rühren Ammoniak eingeleitet. Das entstehende Wasser wird am Wasserabscheider abgetrennt. Nach beendeter Reaktion wird die Lösung abgekühlt, das 3-Amino-1-benzoxepin-5(2H)-on abgesaugt und umkristallisiert. Ausbeute 60,5 g (86 % d.Th.), Fp. 196-200^oC aus Chloroform.

Beispiel 6

Zu einer Lösung von 35,2 g (0,2 Mol) 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion in 200 ml Dichlormethan werden 38,1 g (0,3 Mol) Oxalylchlorid gegeben. Nach 14 h bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel abgezogen und das zurückbleibende Öl destilliert. Die bei 150-170^oC/3 mbar übergehende Fraktion, die in der Hauptsache aus 3-Chlor-1-benzoxepin-5(2H)-on besteht, wird in 100 ml Chloroform aufgenommen. Die erhaltene Lösung wird mit Eis gekühlt und tropfenweise unter Kühlung mit einem

222971

Überschuß von Piperidin, gelöst in Dichlormethan, versetzt. Bis zur Beendigung der Reaktion wird bei 0°C gerührt, die Reaktionslösung anschließend auf Eis gegossen und die organische Phase abgetrennt; letztere wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Das 3-Piperidino-1-benzoxepin-5(2H)-on wird aus Äther umkristallisiert. Es werden 19,3 g (40 % d.Th., bezogen auf 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion) mit Fp. 101-103°C erhalten.

Beispiel 7

Auf die in den Beispielen 1 bis 6 beschriebene Weise erhält man mit ähnlichen Ausbeuten aus

2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion und β,β -Dimethyl- γ -dimethylamino-propylamin, n-Butylamin, Benzylamin, Morpholin, γ -Dimethylamino-propylamin, Phenäthylamin, Diäthylamin, Pyrrolidin, β -Methoxyäthylamin, N-Benzylpiperazin oder tert.-Butylamin

	Fp. °C
3-(β,β -Dimethyl- γ -dimethylamino-propylamino)-1-benzoxepin-5(2H)-on	111-113
3-(n-Butylamino)-1-benzoxepin-5(2H)-on	120-122
3-Benzylamino-1-benzoxepin-5(2H)-on	157-160
3-Morpholino-1-benzoxepin-5(2H)-on	126-129
3-(γ -Dimethylamino-propylamino)-1-benzoxepin-5(2H)-on	118-120
3-Phenäthylamino-1-benzoxepin-5(2H)-on	180-182
3-Diäthylamino-1-benzoxepin-5(2H)-on	95- 96
3-Pyrrolidino-1-benzoxepin-5(2H)-on	118-122
3-(β -Methoxyäthylamino)-1-benzoxepin-5(2H)-on	108-110
3-(N-Benzylpiperazino)-1-benzoxepin-5(2H)-on	132-135
3-(tert.-Butylamino)-1-benzoxepin-5(2H)-on	Öl

IR (CH₂Cl₂) 1605 cm⁻¹

222971

Beispiel 8

Auf die in den Beispielen 1 bis 6 beschriebene Weise erhält man mit ähnlichen Ausbeuten aus

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-dichlor-1-benzoxepin-3,5-dion,
 2,3,4,5-Tetrahydro-7,8-dimethyl-1-benzoxepin-3,5-dion,
 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-chlor-1-benzoxepin-3,5-dion,
 2,3,4,5-Tetrahydro-8-chlor-1-benzoxepin-3,5-dion,
 2,3,4,5-Tetrahydro-7-methyl-1-benzoxepin-3,5-dion,
 2,3,4,5-Tetrahydro-7-äthyl-1-benzoxepin-3,5-dion,
 2,3,4,5-Tetrahydro-8-methyl-1-benzoxepin-3,5-dion,
 2,3,4,5-Tetrahydro-7-chlor-8-methyl-1-benzoxepin-3,5-dion,
 2,3,4,5-Tetrahydro-8-tert.-butyl-1-benzoxepin-3,5-dion
 und Methylamin, Dimethylamin oder γ -Dimethylaminopropylamin die Verbindungen

	Fp. °C
3-Methylamino-7-fluor-1-benzoxepin-5(2H)-on (•0,25 H ₂ O)	216-219
3-Methylamino-7-nitro-1-benzoxepin-5(2H)-on	200
3-Methylamino-7,8-dichlor-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
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-chlor-1-benzoxepin-5(2H)-on	136-198
3-Methylamino-8-chlor-1-benzoxepin-5(2H)-on	204-208
3-Methylamino-7-methyl-1-benzoxepin-5(2H)-on	178-180
3-Methylamino-7-äthyl-1-benzoxepin-5(2H)-on	181-183

222971

	Fp. °C
3-Dimethylamino-8-chlor-1-benzoxepin-5(2H)-on	126-129
3-(γ -Dimethylamino-propylamino)-7-chlor-1-benzoxepin-5(2H)-on-hydrochlorid	206-208
3-Methylamino-7-chlor-8-methyl-1-benzoxepin-5(2H)-on	229-234
3-Methylamino-8-methyl-1-benzoxepin-5(2H)-on	182-184
3-Methylamino-8-tert.-butyl-1-benzoxepin-5(2H)-on	195-196

Beispiel 9

Zu einer auf -20°C gekühlten Lösung von 242 g (1 Mol) (2'-Acetyl-4'-chlor)-phenoxyessigsäure-methylester in 300 ml Dimethylformamid werden 30,1 g (1 Mol) Natriumhydrid (80 % in Öl) unter Kühlung so in kleinen Portionen zugefügt, daß die Temperatur nicht über -10°C ansteigt. Anschließend wird noch 45 min bei -15°C gerührt, dann die Lösung vorsichtig in Eiswasser gegossen und einmal mit Toluol extrahiert. Nach Ansäuern der wäßrigen Phase wird das ausgefallene Produkt abgesaugt und aus Cyclohexan/Toluol umkristallisiert. Es werden 126 g 2,3,4,5-Tetrahydro-7-chlor-1-benzoxepin-3,5-dion mit Fp. $131-134^{\circ}\text{C}$ erhalten (60% d.Th.).

Beispiel 10

Zu einer Lösung von 28,7 g (0,1 Mol) (2'-Acetyl-4'-brom)-phenoxyessigsäure-methylester in 150 ml trockenem Tetrahydrofuran werden 8,8 g (0,11 Mol) Lithium-tert.-butylat in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran unter Kühlung so zugetropft, daß die Temperatur zwischen $25-35^{\circ}\text{C}$ gehalten wird. Anschließend wird die Suspension in 400 ml Petroläther gegossen und das ausgefallene Lithiumsalz

222971

des 2,3,4,5-Tetrahydro-7-brom-1-benzoxepin-3,5-dion abgesaugt. Dieses Salz wird in ein Gemisch aus 150 ml Wasser und 11 ml Salzsäure (32 %) eingetragen. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, in Dichlormethan gelöst, die Lösung mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Es wurden 11,7 g (46% d.Th.) 2,3,4,5-Tetrahydro-7-brom-1-benzoxepin-3,5-dion mit Fp. 110-112°C erhalten.

Beispiel 11

Auf die in den Beispielen 9 und 10 beschriebene Weise erhält man unter Verwendung von Natriumhydrid bzw. Lithium-tert.-butylat in ähnlichen Ausbeuten aus

(2'-Acetyl-4'-methyl)-phenoxyessigsäure-methylester,	
(2'-Acetyl-5'-methyl)-phenoxyessigsäure-methylester,	
(2'-Acetyl-5'-chlor)-phenoxyessigsäure-methylester,	
(2'-Acetyl-4'-fluor)-phenoxyessigsäure-methylester,	
(2'-Acetyl-4'-methoxy)-phenoxyessigsäuremethylester,	
(2'-Acetyl-5'-methoxy)-phenoxyessigsäuremethylester,	
(2'-Acetyl-4',5'-dichlor)-phenoxyessigsäuremethylester,	
(2'-Acetyl-4'-chlor-5'-methyl)-phenoxyessigsäuremethylester,	
(2'-Acetyl-4',5'-dimethyl)-phenoxyessigsäuremethylester,	
(2'-Acetyl-5'-tert.-butyl)-phenoxyessigsäuremethylester	
(2'-Acetyl-4'-äthyl)-phenoxyessigsäuremethylester	
2'-Acetyl -phenoxyessigsäuremethylester und anderen	
die Verbindungen	Fp. °C
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

222971

	Fp. °C
2,3,4,5-Tetrahydro-8-chlor-1-benzoxepin-3,5-dion	152-154
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-dichlor-1-benzoxepin-3,5-dion	168-170
2,3,4,5-Tetrahydro-7-chlor-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-tert.-butyl-1-benzoxepin-3,5-dion	Öl
IR(CH ₂ Cl ₂): 1676, 1738 cm ⁻¹	
2,3,4,5-Tetrahydro-7-äthyl-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

222971

22
-24-

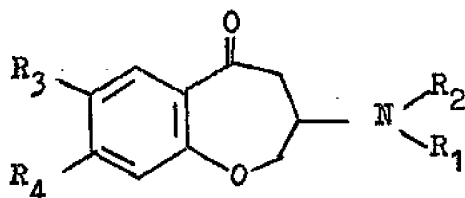
9.1.1981

AP C 07 D/222 971

57 783 / 18

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 3-Amino-1-benzoxepin-5(2H)-on-Derivaten der Formel I.



worin R_1 und R_2 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine C_1 bis C_5 -Alkylgruppe, welche gegebenenfalls einen unsubstituierten Phenylrest oder einen durch ein oder zwei Halogenatome, Methyl- oder Methoxygruppen oder eine 3,4-Methylenedioxy- oder 3,4-Äthylenedioxygruppe substituierten Phenylrest endständig tragen kann, eine gegebenenfalls endständig mit einer Hydroxy- oder Methoxygruppe substituierte C_2 bis C_5 -Alkylgruppe oder eine C_3 bis C_4 -Alkenylgruppe bedeuten oder einer der beiden Reste R_1 und R_2 ein Wasserstoffatom oder eine C_1 bis C_5 -Alkylgruppe und der andere eine C_2 bis C_5 -Alkylgruppe, endständig substituiert mit einer NR_5R_6 -Gruppe, in welcher R_5 und R_6 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine C_1 bis C_5 -Alkylgruppe sein können oder in welcher R_5 und R_6 direkt oder über ein Heteroatom O, S oder N zu einem 5- bis 7-Ring miteinander verbunden sein können, bedeuten oder die Alkylgruppen R_1 und R_2 direkt oder über ein Heteroatom O, S oder NR_7 zu einem 5- bis 7-Ring miteinander verbunden sein können, wobei R_7 ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Benzyl- oder Phenylgruppe ist, R_3 und R_4 unab-

222971

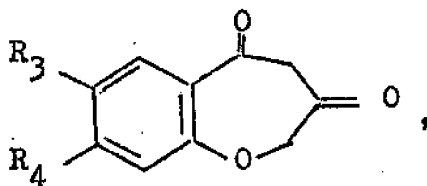
23
-22-

9.1.1981

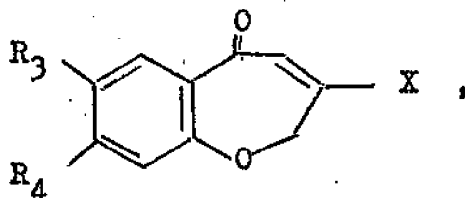
AP C 07 D/222 971

57 783 / 18

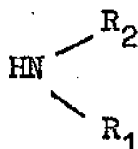
hängig voneinander jeweils Wasserstoffatom, Halogenatom, Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylthiogruppe bedeuten, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome haben kann, oder einer der beiden Reste R_3 und R_4 Trifluormethyl- oder Nitrogruppe und der andere Wasserstoffatom sind sowie deren Säureadditionssalze, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der Formel II



worin R_3 und R_4 die obige Bedeutung haben, oder eine Verbindung der Formel IV



worin R_3 und R_4 die obige Bedeutung haben und X Chlor oder Brom ist, mit einem Amin der Formel III



worin R_1 und R_2 die obige Bedeutung haben, in einem

222971

24
-23-

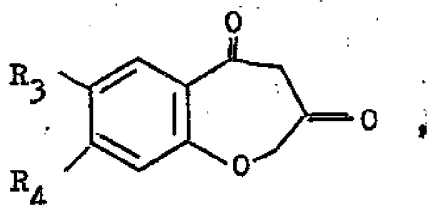
9.1.1981

AP C 07 D/222 971

57 783 / 18

inerten Lösungsmittel umsetzt, die freie Base isoliert und sie gegebenenfalls in ein Säureadditionssalz überführt oder aus deren Säureadditionssalz die freie Base isoliert.

2. Verwendung der 2,3,4,5-Tetrahydro-1-benzoxepin-3,5-dion-Derivate der Formel II



worin R₃ und R₄ unabhängig voneinander jeweils Wasserstoffatom, Halogenatom, Alkyl-, Alkoxy- oder Alkylthiogruppe bedeuten, wobei der Alkylrest jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome haben kann, oder einer der beiden Reste R₃ und R₄ Trifluormethyl- oder Nitrogruppe und der andere Wasserstoffatom sind, gekennzeichnet dadurch, daß sie als Zwischenprodukte zur Herstellung der 3-Amino-1-benzoxepin-5(2H)-on-Derivate der Formel I der obigen Bedeutung eingesetzt werden.