

(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **279 238 A5**

4(51) C 07 C 93/14
C 07 C 87/40
C 07 C 143/68

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 C / 326 371 3	(22)	08.03.89	(44)	30.05.90
(31)	P3807813.9	(32)	10.03.88	(33)	DE

(71) siehe (73)

(72) Psiorz, Manfred, Dr. Dipl.-Chem., DE; Reiffen, Manfred, Dr. Dipl.-Chem., DE; Heider, Joachim, Dr. Dipl.-Chem., DE; Bomhard, Andreas, Dr. Dipl.-Chem., DE; Dämmgen, Jürgen, Dr., DE; Lillie, Christian, Dr., AT; Koberinger, Walter, Dr., AT; Trach, Volker, Dr., DE

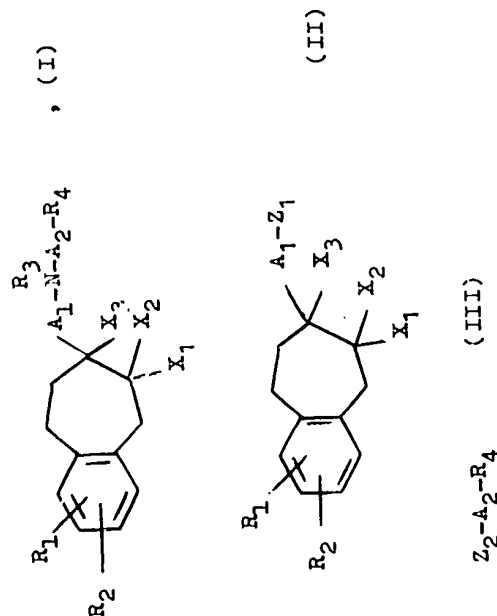
(73) Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach, DE

(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Benzocycloheptenderivaten

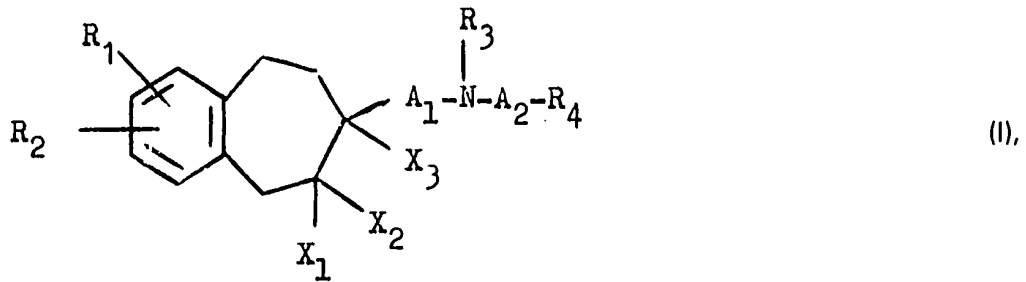
(55) Verfahren; Herstellung; Benzocycloheptenderivate, Arzneimittelsynthese; Herzfrequenzsenkende Wirkung

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Benzocycloheptenderivaten der Formel (I), bei dem beispielsweise eine Verbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (III) umgesetzt wird. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Herzfrequenzsenkende Wirkung und eine Verminderung des O₂-Bedarfes des Herzens. Formeln (I) bis (III)



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Benzocycloheptenderivaten der Formel



in der

X₁ ein Wasserstoffatom, X₂ ein Wasserstoffatom und X₃ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder

X₁ und X₃ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und X₂ ein Wasserstoffatom oder

X₁ und X₂ zusammen mit dem dazwischenliegenden Kohlenstoffatom eine Carbonylgruppe und X₃ ein Wasserstoffatom,

A₁ eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, in welcher eine im Rest A₁ enthaltene mit dem Benzocycloheptenring verknüpfte Ethylengruppe durch eine Ethylen- oder Ethinylengruppe ersetzt sein kann,

A₂ eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, in welcher, falls n die Zahl 0 darstellt, eine in dem Rest A₂ enthaltene Ethylengruppe, welche mit dem Rest R₄ verknüpft ist, durch eine Ethylengruppe ersetzt sein kann,

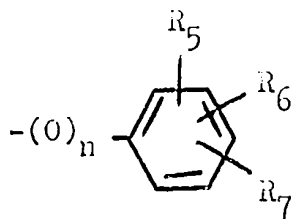
R₁ eine Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy- oder Phenylalkoxygruppe,

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

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

R₂ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe oder eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und

R₄ eine Gruppe der Formel



, wobei

n die Zahl 0 oder 1,

R₅ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Alkoxy-carbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Bis(alkylsulfonyl)-amino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Cyano-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl-, 2-Hydroxyäthyl-, 3-Hydroxy-n-propyl-, 2-Hydroxy-n-propyl-, Alkylsulfonyl-, Cyanoalkyl-, Alkoxy-carbonyl-, Hydroxycarbonylalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe substituierte Hydroxygruppe,

R₆ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe oder

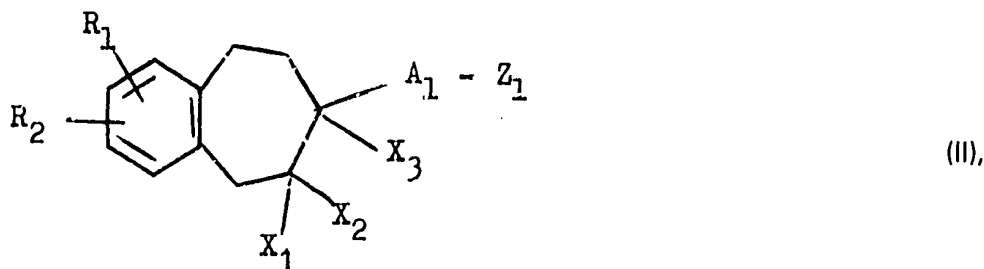
R₅ und R₆ zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und

R₇ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe bedeuten, wobei alle vorstehend erwähnten Alkyl- oder Alkoxygruppen jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome und die

vorstehend erwähnten Alkylgruppen jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthalten können, deren

Enantiomeren, deren Diastereomeren und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, und gegebenenfalls Arzneimitteln, **dadurch gekennzeichnet, daß**

a) eine Verbindung der Formel



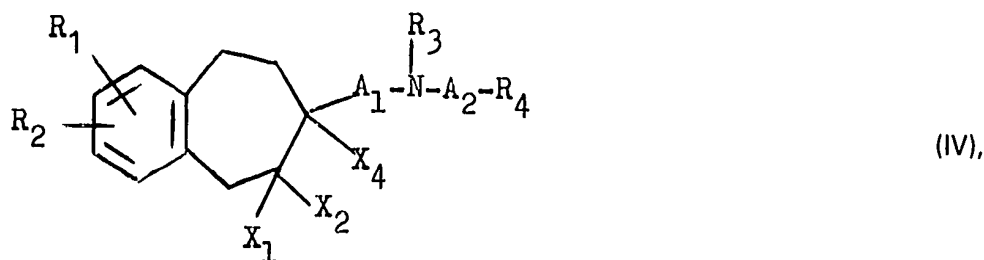
mit einer Verbindung der Formel



in denen

R_1, R_2, R_4, A_1, A_2 und X_1 bis X_3 wie oben definiert sind, einer der Reste Z_1 oder Z_2 eine R_3-NH -Gruppe, wobei R_3 wie oben definiert ist, und der andere der Reste Z_1 oder Z_2 eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

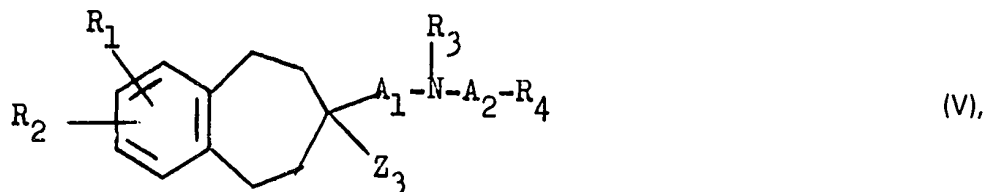
b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der X_3 ein Wasserstoffatom darstellt, eine Verbindung der Formel



in der

R_1 bis R_4, X_1, X_2, A_1 und A_2 wie oben definiert sind, wobei jedoch X_4 eine Hydroxygruppe oder X_1 und X_4 zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder X_4 zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten gesättigten Kohlenstoffatoms des Restes A_1 eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung darstellen muß, katalytisch hydriert wird oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der X_1 und X_3 eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung darstellen, ein Rest HZ_3 von einer Verbindung der Formel



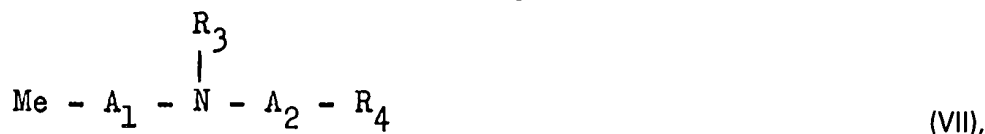
in der

R_1 bis R_4, A_1 und A_2 wie oben definiert sind und Z_3 eine abspaltbare Gruppe darstellt, abgespalten wird oder

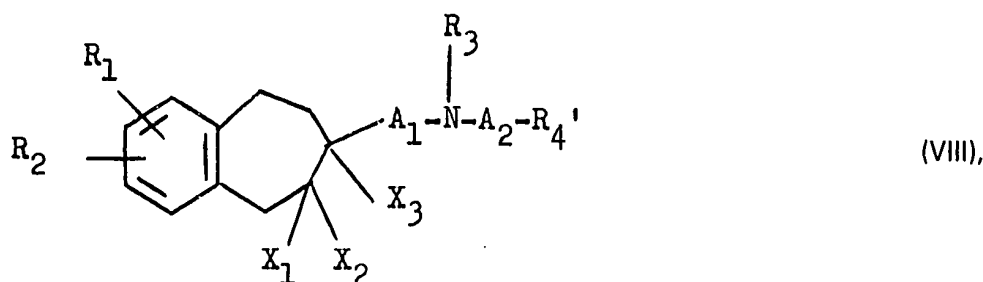
d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der X_3 die Hydroxygruppe darstellt, eine Verbindung der Formel



in der
 R_1 und R_2 oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel



in der
 R_3 , R_4 , A_1 und A_2 wie oben definiert sind und Me ein Alkaliatom oder eine MgHal-Gruppe darstellt, wobei Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatome bedeutet, umgesetzt wird oder
 e) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R_5 eine Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Alkoxy-carbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Bis(alkylsulfonyl)-amino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Alkylmercapto-, Alkoxy-, Alkoxy-carbonyloxy-, Hydroxycarbonylalkoxy-, Alkoxy-carbonylalkoxy-, Phenylalkoxy-, Trifluormethoxy-, Difluormethoxy-, Cyanoalkoxy-, Alkylsulfonyloxy- oder Trifluormethylsulfonyloxygruppe darstellt, eine Verbindung der Formel



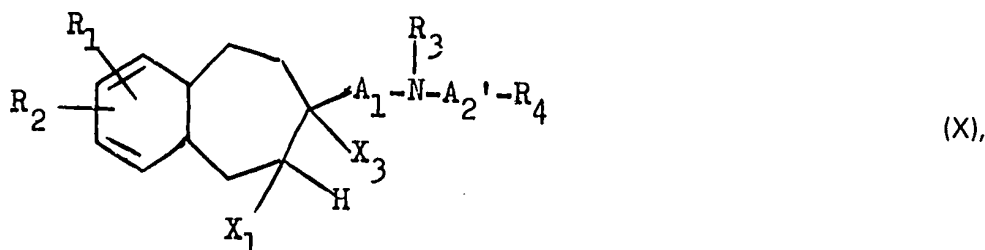
in der
 R_1 bis R_3 , A_1 , A_2 und X_1 bis X_3 wie oben definiert sind und R_4' eine Gruppe der Formel



R_6 , R_7 und n wie oben definiert sind und R_8 eine Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, mit einer Verbindung der Formel



in der
 Z_4 eine nukleophile Austrittsgruppe und R_9 eine Alkyl-, Alkanoyl-, Alkoxy-carbonyl-, Hydroxycarbonylalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Alkylsulfonyl-, Phenylalkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl- oder Cyanoalkylgruppe bedeutet, wobei die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten und der Alkanoylteil 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, umgesetzt wird oder
 f) eine Verbindung der Formel

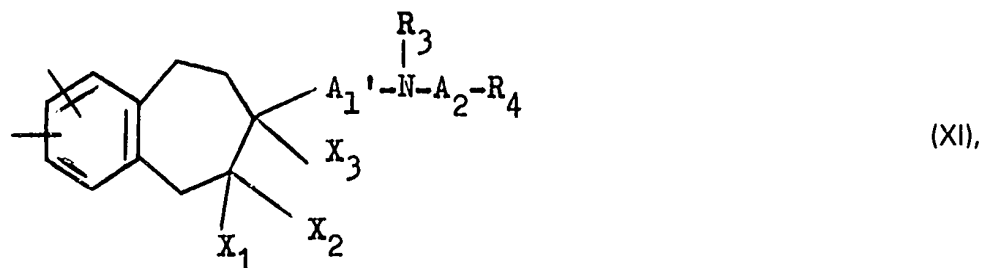


in der

R_1 bis R_4 , A_1 , X_1 und X_3 wie oben definiert sind und

A_2' eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, in welcher eine mit dem Stickstoffatom der R_3-N Gruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist, reduziert wird oder

g) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der A_1 eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen darstellt, in welcher eine mit dem Benzocycloheptenring verknüpfte Ethylengruppe durch eine Ethylengruppe ersetzt sein kann, eine Verbindung der Formel



in der

R_1 bis R_4 , A_2 und X_1 bis X_3 wie oben definiert sind und

A_1' eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen darstellt, in welcher eine im Rest A_1' enthaltene mit dem Benzocycloheptenring verknüpfte Ethylengruppe durch eine Ethenylen- oder Ethinylengruppe ersetzt ist, katalytisch hydriert wird,

wobei erforderlichenfalls eine bei den Umsetzungen a) bis g) zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendete Schutzgruppe anschließend abgespalten wird

und gegebenenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der Formel I, in der R_5 eine Benzyloxygruppe darstellt, mittels Entbenzylierung in die entsprechende Hydroxyverbindung übergeführt wird und/oder

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

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

und gegebenenfalls die Verbindung der allgemeinen Formel I auf nichtchemischen Wege oder in physiologisch verträgliches Säureadditionssalz

in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Benzocycloheptenderivate der Formel I hergestellt werden, bei denen

X_1 ein Wasserstoffatom, X_2 ein Wasserstoffatom und X_3 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe oder

X_1 und X_3 zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und X_2 ein Wasserstoffatom oder

X_1 und X_2 zusammen mit dem dazwischenliegenden Kohlenstoffatom eine Carbonylgruppe und X_3 ein Wasserstoffatom,

A_1 eine n-Propylengruppe, in welcher die mit dem Cycloheptenring verknüpfte Ethylengruppe durch eine Ethenylen- oder Ethinylengruppe ersetzt sein kann,

A_2 eine Ethenylen- oder n-Propylengruppe oder eine n-Propylengruppe, in der, falls n die Zahl 0 darstellt, eine im Rest A_2 enthaltene Ethylengruppe, welche mit dem Rest R_4 verknüpft ist, durch eine Ethylengruppe ersetzt ist,

R_1 ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Methoxygruppe,

R_2 ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder eine Methoxygruppe,

R_3 die Methylgruppe,

n die Zahl 0 oder 1 ist,

R_5 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Hydroxy-, Methoxy-, Cyano-, Methyl-, Nitro-, Amino-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfonyloxy- oder Benzyloxygruppe,

- R_6 ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methoxygruppe und R_7 ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom bedeuten, deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Säureadditionssalze.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Benzocycloheptenderivate der Formel I hergestellt werden bei denen
 - X_1 ein Wasserstoffatom, X_2 ein Wasserstoffatom und X_3 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe oder
 - X_1 und X_3 zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und X_2 ein Wasserstoffatom oder
 - X_1 und X_2 zusammen mit dem dazwischenliegenden Kohlenstoffatom eine Carbonylgruppe und X_3 ein Wasserstoffatom,
 - R_1 eine Methoxygruppe,
 - R_2 eine Methoxygruppe,
 - R_3 eine n-Propylengruppe,
 - A_1 eine n-Propylengruppe,
 - A_2 eine Ethylen- oder n-Propylengruppe
 - R_5 eine Methoxy- oder Methylsulfonyloxygruppe,
 - R_6 ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe,
 - R_7 ein Wasserstoffatom und
 - n die Zahl 0 oder 1 bedeuten, deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Säureadditionssalze.
 4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß folgende Benzocycloheptenderivate der Formel I hergestellt werden:
 - 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten,
 - 2,3-Dimethoxy-[3-(N-methyl-N-(2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten,
 - 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten,
 - 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten,
 - 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-(3-methoxy-phenoxy)-propyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten und
 - 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-methylsulfonyloxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten,
 - sowie deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Säureadditionssalze.
 5. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.
 6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 a, 1 e und 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Mittels durchgeführt wird.
 7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 a und 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C, durchgeführt wird.
 8. Verfahren nach den Ansprüchen 1 b, 1 g und 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die katalytische Hydrierung in Gegenwart von Platin, Palladium/Kohle oder Raney-Nickel durchgeführt wird.
 9. Verfahren nach den Ansprüchen 1 b und 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die katalytische Hydrierung in Gegenwart einer Säure wie Perchlorsäure durchgeführt wird.
 10. Verfahren nach den Ansprüchen 1 b, 1 g und 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die katalytische Hydrierung bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 60°C, durchgeführt wird.
 11. Verfahren nach den Ansprüchen 1 c und 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Mittels oder in Gegenwart einer Säure durchgeführt wird.
 12. Verfahren nach den Ansprüchen 1 c und 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt wird.
 13. Verfahren nach den Ansprüchen 1 c, 5, 12 und 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß ein erhaltenes Isomerengemisch mittels Chromatographie aufgetrennt wird.

14. Verfahren nach den Ansprüchen 1 d und 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung unter Schutzgas und bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt wird.
15. Verfahren nach den Ansprüchen 1 e und 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels durchgeführt wird.
16. Verfahren nach den Ansprüchen 1 e und 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen -25°C und 250°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt wird.
17. Verfahren nach den Ansprüchen 1 f und 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reduktion mit Metallhydrid oder mit einem Komplex aus Boran und einem Thioäther durchgeführt wird.
18. Verfahren nach den Ansprüchen 1 f und 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reduktion bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 10 und 45°C, durchgeführt wird.
19. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes hydrolytisch oder eines Benzylrestes hydrogenolytisch erfolgt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung wird auf dem Gebiet der Pharmazie, speziell bei der Arzneimittelsynthese angewandt.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

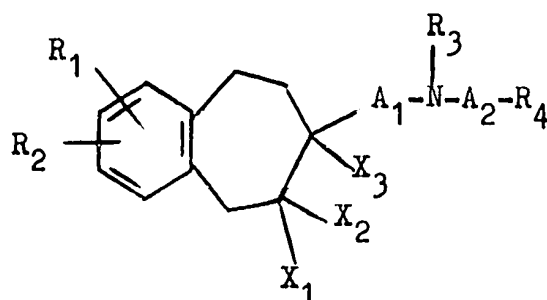
In der EP-A-0.177.960 werden bereits Tetrahydronaphthaline, welche in 2-Stellung durch eine gegebenenfalls durch einen Acrylrest substituierte Hydroxygruppe substituiert sind, beschrieben. Diese Verbindungen besitzen eine ausgeprägte Calcium-antagonistische Wirkung und können deshalb als Arzneimittel verwendet werden, insbesondere für die Bekämpfung bzw. Verhütung von Angina pectoris, Ischämie, Arrhythmien und Bluthochdruck.

Ziel der Erfindung

Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Verbindungen, deren Enantiomeren, deren Diastereomeren und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren weisen andere wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Herzfrequenzsenkende Wirkung und eine Verminderung des O₂-Bedarfs des Herzens.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von neuen Benzocycloheptenderivaten bereitzustellen. Gegenstand der Erfindung ist somit ein Herstellungsverfahren für Benzocycloheptenderivate der Formel I



(I).

Die ungesättigten Verbindungen der Formel I stellen auch Zwischenprodukte zur Herstellung der gesättigten Verbindungen der Formel I dar.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X₁ ein Wasserstoffatom, X₂ ein Wasserstoffatom und X₃ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen der

X₁ und X₃ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und X₂ ein Wasserstoffatom oder

X₁ und X₂ zusammen mit dem dazwischenliegenden Kohlenstoffatom eine Carbonylgruppe und X₃ ein Wasserstoffatom, A₁ eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, in welcher eine im Rest A₁ enthaltene mit dem Benzocycloheptenring verknüpfte Ethylengruppe durch eine Ethenylen- oder Ethinynggruppe ersetzt sein kann,

A₂ eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis

5 Kohlenstoffatomen, in welcher, falls n die Zahl 0 darstellt, eine in dem Rest A₂ enthaltene Ethylengruppe, welche mit dem Rest R₄ verknüpft ist, durch eine Ethenylengruppe ersetzt sein kann,

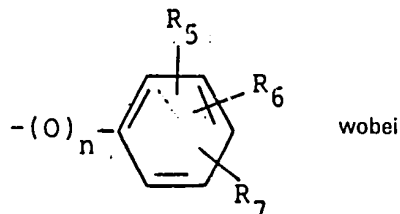
R₁ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Trifluormethyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy- oder Phenylalkoxygruppe,

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

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

R₃ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe oder eine Alkenylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und

R₄ eine Gruppe der Formel



n die Zahl 0 oder 1,

R₅ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl-, Nitro-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Alkoxy-carbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Bis(alkylsulfonyl)-amino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Cyano-, Alkylmercapto-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine Alkyl-, Phenylalkyl-, 2-Hydroxyäthyl-, 3-Hydroxy-n-propyl-, 2-Hydroxy-n-propyl-, Alkylsulfonyl-, Cyanoalkyl-, Alkoxy-carbonyl-, Hydroxy-carbonylalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe substituierte Hydroxygruppe,

R₆ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe oder

R₅ und R₆ zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen und

R₇ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe bedeuten, wobei alle vorstehend erwähnten Alkyl- oder Alkoxygruppen jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome und die vorstehend erwähnten Alkanoylgruppen jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthalten können.

Für die bei der Definition der Reste eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise

für R₁ die des Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, Nitro-, Amino-, Methylamino-, Ethylamino-, n-Propylamino-, Isopropylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Di-n-propylamino-, Diisopropylamino-, Methyl-ethylamino-, Methyl-n-propylamino-, Methyl-isopropylamino-, Ethyl-n-propylamino-, Benzyloxy-, 1-Phenylethoxy-, 1-Phenylpropoxy-, 2-Phenylethoxy- oder 3-Phenylpropoxygruppe,

für R₂ die des Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, Benzyloxy-, 1-Phenylethoxy-, 2-Phenylethoxy-, 2-Phenylpropoxy- oder 3-Phenylpropoxygruppe oder zusammen mit R₁ die der Methylendioxy- oder Ethylendioxygruppe,

für R₃ die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Allyl-, Crotyl- oder n-Penten-2-ylgruppe,

für R₅ die des Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, Amino-, Methylamino-, Ethylamino-, n-Propylamino-, Isopropylamino-, Dimethylamino-, Diethylamino-, Di-n-propylamino-, Diisopropylamino-, Methyl-ethylamino-, Methyl-n-propylamino-, Methyl-isopropylamino-, Ethyl-n-propylamino-, Acetyl-amino-, Propionyl-amino-, Methoxycarbonylamino-, Ethoxycarbonylamino-, n-Propoxycarbonylamino-, Methylsulfonylamino-, Ethyl-sulfonylamino-, n-Propylsulfonylamino-, Bis(methylsulfonyl)-amino-, Bis(ethylsulfonyl)-amino-, N-Methyl-methylsulfonylamino-, Cyano-, Methylmercapto-, Ethylmercapto-, n-Propylmercapto-, Methylsulfinyl-, Ethylsulfinyl-, Isopropylsulfinyl-, Methylsulfonyl-, Ethylsulfonyl-, n-Propylsulfonyl-, n-Propylsulfonyl-, Benzyloxy-, 1-Phenylethoxy-, 2-Phenylethoxy-, 2-Phenyl-propoxy-, 3-Phenylpropoxy-, 2-Hydroxy-ethoxy-, 2-Hydroxy-n-propoxy-, 3-Hydroxy-n-propoxy-, Methylsulfonyloxy-, Ethylsulfonyloxy-, Isopropylsulfonyloxy-, Methoxycarbonyloxy-, Ethoxycarbonyloxy-, Isopropoxycarbonyloxy-, Hydroxycarbonylmethoxy-, 2-(Hydroxycarbonyl)-ethoxy-, Methoxycarbonylmethoxy-, Ethoxycarbonylmethoxy-, Isopropoxycarbonylmethoxy-, 2-(Methoxycarbonyl)-ethoxy-, 2-(n-Propoxycarbonyl)-ethoxy-, Cyanomethoxy-, 2-Cyanoethoxy-, 3-Cyano-n-propoxy-, Difluormethoxy-, Trifluormethoxy- oder Nitrogruppe,

für R₆ die des Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe oder R₅ und R₆ zusammen die der Methylendioxy- oder Ethylendioxygruppe,

für R₇ die des Wasserstoffatoms, der Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy- oder Isopropoxygruppe,

für A₁ die der n-Propylen-, 1-Methyl-n-propylen-, 2-Methyl-n-propylen-, 3-Methyl-n-propylen-, 1-Ethyl-n-propylen-, 2-n-Propyl-n-propylen-, 1-Ethyl-n-propylen-, 2-n-Propyl-n-propylen-, 3-Ethyl-n-propylen-, n-Butylen-, 1-Methyl-n-butylen-, 1-Ethyl-n-butylen-, Prop-1-enylen-, n-But-1-enylen-, 1-Methyl-prop-1-enylen-, 2-Methyl-prop-1-enylen-, 3-Methyl-prop-1-enylen-, Prop-1-inylen-, 3-Methyl-prop-1-inylen- oder n-But-1-inylen- oder n-But-1-inylen- und

für A₂ die der Ethylen-, 1-Methyl-ethylen-, 1-Ethyl-ethylen-, 1-Propyl-ethylen-, 2-Methyl-ethylen-, 2-Ethyl-ethylen-, n-Propylen-, n-Butylen-, n-Pentylen-, 1-Methyl-n-propylen-, 1-Methyl-n-butylen-, 1-Ethyl-n-propylen-, 2-Ethyl-n-propylen-, 1-Ethyl-n-butylen-, Prop-1-enylen-, n-But-1-enylen-, n-Pent-1-enylen-, 1-Methyl-prop-1-enylen-, 2-Methyl-prop-1-enylen-, 3-Methyl-prop-1-enylen-, 2-Methyl-prop-1-enylen-, 3-Methyl-prop-1-enylen-, 4-Methyl-n-but-1-enylen- oder 5-Methyl-n-pent-1-enylen- und

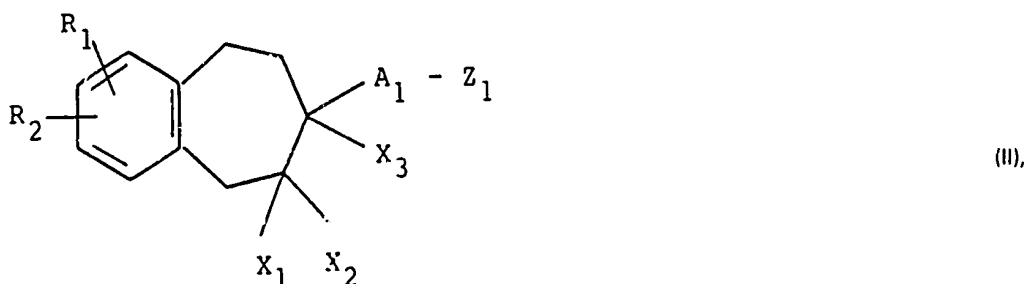
Betracht.

2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[5-(N-methyl-N-(3-(3-methoxy-phenoxy)-propyl)-amino)-pentyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten,
 2,3-Dimethoxy-7-[4-(N-(3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-propyl)-amino)-butyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-(3-(3,4-methyldioxy-phenoxy)-propyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-(2-(4-fluor-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-(2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-(3-(3,4-dimethyl-phenoxy)-propyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-(3-(3-methoxy-phenoxy)-propyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-(2-(3-hydroxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-(2-(3-methansulfonyl-oxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-(2-phenylethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-(3-phenylpropyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-(2-(3-methyl-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-(2-(3-methansulfonylamino-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-(2-phenylethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-(3-phenylpropyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-(2-(3-chlor-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-(2-(3-acetylamino-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-(2-(3-amino-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-(3,4-methyldioxy-phenoxy)-propyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-fluor-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-(3,4-dimethyl-phenoxy)-propyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-(3-methoxy-phenoxy)-propyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-hydroxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-methansulfonyl-oxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-phenylethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-phenylpropyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-methyl-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-methansulfonylamino-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-phenylethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-phenylpropyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-chlor-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-acetylamino-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-amino-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-ethyl-N-(3-(3,4-methyldioxy-phenoxy)-propyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-ethyl-N-(2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-allyl-N-(2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-allyl-N-(3-(3,4-dimethyl-phenoxy)-propyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-allyl-N-(3-(3-methoxy-phenoxy)-propyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 7-Hydroxy-7-[3-(N-(3-(3,4-methyldioxy-phenoxy)-propyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 7-Hydroxy-7-[3-(N-(2-(4-fluor-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 7-Hydroxy-7-[3-(N-(2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on und
 2,3-Dimethoxy-7-[4-(N-(3-(3,4-methyldioxy-phenoxy)-propyl)-amino)-butyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on,
 deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Säureadditionssalze.
 Bevorzugte Verbindungen der obigen Formel I sind jedoch diejenigen, in denen
 X₁ ein Wasserstoffatom, X₂ ein Wasserstoffatom und X₃ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe oder
 X₁ und X₃ zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und X₂ ein Wasserstoffatom oder
 X₁ und X₂ zusammen mit dem dazwischenliegenden Kohlenstoffatom eine Carbonylgruppe und X₃ ein Wasserstoffatom,
 A₁ eine n-Propylengruppe, in welcher die mit dem Cycloheptenring verknüpfte Ethylengruppe durch eine Ethylen- oder
 Ethinylengruppe ersetzt sein kann,
 A₂ eine Ethylen- oder n-Propylengruppe oder eine n-Propylengruppe, in der, falls n die Zahl 0 darstellt, eine im Rest A₂ enthaltene
 Ethylengruppe, welche mit dem Rest R₄ verknüpft ist, durch eine Ethylengruppe ersetzt ist,
 R₁ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Methoxygruppe,
 R₂ ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder eine Methoxygruppe,
 R₃ die Methylgruppe,
 n die Zahl 0 oder 1,
 R₅ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Hydroxy-, Methoxy-, Cyano-, Methyl-, Nitro-, Amino-, Methylsulfonyloxy-,
 Trifluormethylsulfonyloxy- oder Benzoyloxygruppe,
 R₆ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methoxygruppe und
 R₇ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom bedeuten, deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind diejenigen, in denen
 X_1 ein Wasserstoffatom, X_2 ein Wasserstoffatom und X_3 ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe oder
 X_1 und X_3 zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und X_2 ein Wasserstoffatom oder
 X_1 und X_2 zusammen mit dem dazwischenliegenden Kohlenstoffatom eine Carbonylgruppe und X_3 ein Wasserstoffatom,
 R_1 eine Methoxygruppe,
 R_2 eine Methoxygruppe,
 R_3 eine Methylgruppe,
 A_1 eine n-Propylengruppe,
 A_2 eine Ethyle- oder n-Propylengruppe,
 R_5 eine Methoxy- oder Methylsulfonyloxygruppe.
 R_6 ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe,
 R_7 ein Wasserstoffatom und

n die Zahl 0 oder 1 bedeuten, deren Enantiomere, deren Diastereomere und deren Säureadditions-olze.
 Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach folgenden Verfahren:

a) Umsetzung einer Verbindung der Formel



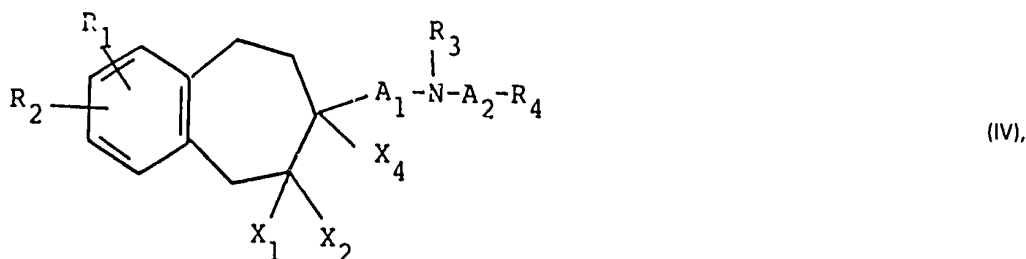
mit einer Verbindung der Formel



in denen

R_1 , R_2 , R_4 , A_1 , A_2 und X_1 bis X_3 wie eingangs definiert sind,
 einer der Reste Z_1 oder Z_2 eine R_3 -NH-Gruppe, wobei R_3 wie eingangs definiert ist, und
 der andere der Reste Z_1 oder Z_2 eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxygruppe darstellt,
 z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, die Methansulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy- oder Ethoxysulfonyloxygruppe.
 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Aceton, Diethylether,
 Methylformamid, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Benzol, Chlorbenzol, Tetrahydrofuran, Benzol/Tetrahydrofuran,
 Dioxan oder in einem Überschuß der eingesetzten Verbindungen der Formeln II und/oder III und gegebenenfalls in Gegenwart
 eines säurebindenden Mittels, z. B. eines Alkoholats wie Kalium-tert.butylat, eines Alkalihydroxids wie Natrium- oder
 Kaliumhydroxid, eines Alkalicarbonats wie Kaliumcarbonat, eines Alkali-amids wie Natriumamid, eines Alkali-hydrids wie
 Natriumhydrid, einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, wobei die letzteren gleichzeitig auch als
 Lösungsmittel dienen können, oder eines Reaktionsbeschleunigers wie Kaliumjodid je nach der Reaktionsfähigkeit des
 nukleophil austauschbaren Restes zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei
 Temperaturen zwischen 50 und 120°C, z. B. bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt. Die
 Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden. Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung jedoch in
 Gegenwart einer tertiären organischen Base oder eines Überschusses eines eingesetzten Amins der Formel II oder III
 durchgeführt.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der X_3 ein Wasserstoffatom darstellt:
 Katalytische Hydrierung einer Verbindung der Formel



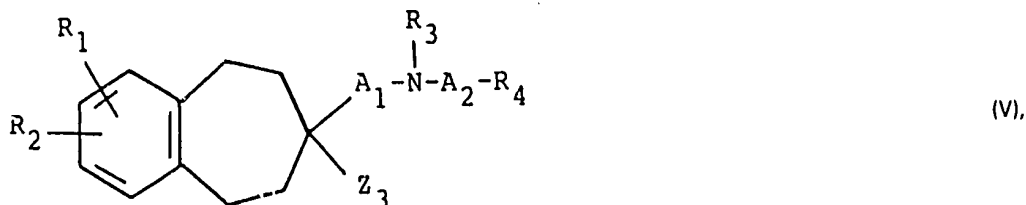
in der

R_1 bis R_4 , X_1 , X_2 , A_1 und A_2 wie eingangs definiert sind, wobei jedoch
 X_4 eine Hydroxygruppe oder
 X_1 und X_4 zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder
 X_4 zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten gesättigten Kohlenstoffatoms des Restes A_1 eine Kohlenstoff-
 Kohlenstoff-Bindung darstellen muß.
 Die katalytische Hydrierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Eisessig, Essigsäureethylester
 oder Dimethylformamid mit Wasserstoff bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar, vorzugsweise von 1 bis 4 bar, in Gegenwart

eines Hydrierungskatalysators wie Platin, Palladium/Kohle oder Raney-Nickel, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Perchlorsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 60°C, durchgeführt.

Bedeutet X_4 eine Hydroxygruppe so wird die katalytische Hydrierung in Gegenwart einer Säure durchgeführt. Bei der katalytischen Hydrierung können vorhandene Doppel- oder Dreifachbindungen gleichzeitig aufhydriert oder gegebenenfalls vorhandene Benzylgruppen abgespalten werden.

c) Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der X_1 und X_3 eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung darstellen: Abspalten eines Restes HZ_3 von einer Verbindung der Formel



in der

R_1 bis R_4 , A_1 und A_2 wie eingangs definiert sind und Z_3 eine abspaltbare Gruppe wie eine Hydroxy-, Alkoxy-, Acyloxy- oder Alkylsulfonyloxygruppe darstellt.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Ethanol, Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Pyridin gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Natriumcarbonat oder Pyridin oder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

Ein gegebenenfalls so erhaltenes Isomerengemisch bestehend aus einer Verbindung der Formel I, in der X_1 und X_3 zusammen eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung darstellen, und einer Verbindung der Formel I, in der X_3 zusammen mit einem Wasserstoffatom des benachbarten gesättigten Kohlenstoffatoms des Restes A_1 eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung darstellt, wird anschließend mittels Chromatographie, z. B. über Aluminiumoxid (neutral), aufgetrennt.

d) Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der X_3 die Hydroxygruppe darstellt: Umsetzung einer Verbindung der Formel



in der

R_1 und R_2 wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der Formel

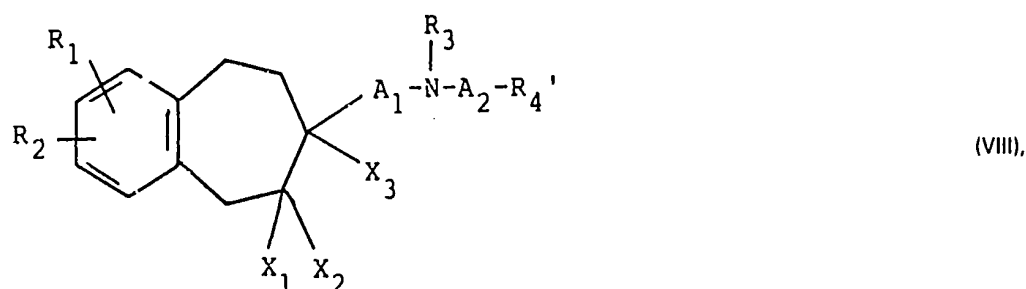


in der

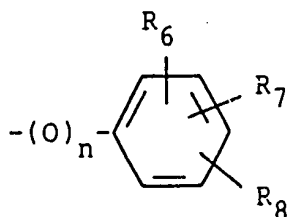
R_3 , R_4 , A_1 und A_2 wie eingangs definiert sind und Me eine Alkaliatom oder eine MgHal-Gruppe darstellt, wobei Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatome bedeutet.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Diethylether, Methyl-tert.butylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, n-Hexan oder Benzol gegebenenfalls unter Schutzgas wie Stickstoff oder Argon bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

e) Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R_5 eine Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkanoylamino-, Alkoxy-carbonylamino-, Alkylsulfonylamino-, Bis(alkylsulfonyl)-amino-, N-Alkyl-alkylsulfonylamino-, Alkylmercapto-, Alkoxy-, Alkoxy-carbonyloxy-, Hydroxycarbonylalkoxy-, Alkoxy-carbonylalkoxy-, Phenylalkoxy-, Trifluormethoxy-, Difluormethoxy-, Cyanoalkoxy-, Alkylsulfonyloxy- oder Trifluormethylsulfonyloxygruppe darstellt: Umsetzung einer Verbindung der Formel



in der
 R_1 bis R_3 , A_1 , A_2 und X_1 bis X_3 wie eingangs definiert sind und
 R_4' eine Gruppe der Formel



darstellt, wobei

R_6 , R_7 und n wie eingangs definiert sind und
 R_8 eine Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, mit einer Verbindung der Formel

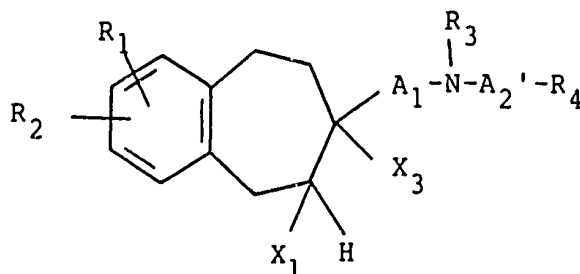


in der
 Z_4 eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, und
 R_9 eine Alkyl-, Alkanoyl-, Alkoxy-carbonyl-, Hydroxycarbonylalkyl-, Alkoxy-carbonylalkyl-, Alkylsulfonyl-, Phenylalkyl-, Trifluormethyl-, Difluormethyl- oder Cyanoalkylgruppe bedeutet, wobei die vorstehend erwähnten Alkyl- und Alkoxyteile jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome bzw. der Alkanoylteil 2 oder 3 Kohlenstoffatome enthalten kann.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Toluol, Acetonitril oder Dimethylformamid, gegebenenfalls auch in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureethylester, Thionylchlorid, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N' -Dicyclohexylcarbodiimid, N,N' -Dicyclohexylcarbodiimid/ N -Hydroxysuccinimid, N,N' -Carbonyldiimidazol oder N,N' -Thionyl-diimidazol, und gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen Base wie Natriumcarbonat oder einer tertiären organischen Base wie Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren auch gleichzeitig als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen -25 und 250°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt werden.

Bedeutet R_3 in einer Verbindung der Formel VIII ein Wasserstoffatom, so wird dieses, falls es nicht während der Umsetzung durch einen üblichen Schutzrest geschützt ist, gleichzeitig durch einen entsprechenden R_3 ersetzt.

f) Reduktion einer Verbindung der Formel



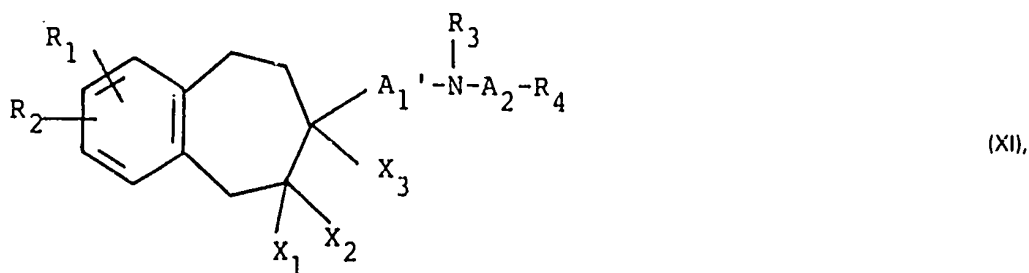
(X),

in der

R_1 bis R_4 , A_1 , X_1 und X_3 wie eingangs definiert sind und A_2' eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, in welcher eine mit dem Stickstoffatom der R_3-N Gruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt ist.

Die Reduktion wird vorzugsweise mit einem Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid oder Dihoran oder mit einem Komplex aus Boran und einem Thioäther, z. B. mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex, in einem geeigneten Lösungsmittels wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 10 und 45°C , durchgeführt.

g) Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der A_1 eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen darstellt, in welcher eine mit dem Benzocycloheptenring verknüpfte Ethylengruppe durch eine Ethenylengruppe ersetzt sein kann:
 Katalytische Hydrierung einer Verbindung der Formel



in der

R_1 bis R_4 , A_2 und X_1 bis X_3 wie eingangs definiert sind und A_1 eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen darstellt, in welcher eine im Rest A_1 enthaltene mit dem Benzocycloheptenring verknüpfte Ethylengruppe durch eine Ethenylen- oder Ethinylengruppe ersetzt ist.

Die katalytische Hydrierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Eisessig, Essigsäureethylester oder Dimethylformamid mit Wasserstoff bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar, vorzugsweise von 1 bis 4 bar, in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Platin, Palladium/Kohle oder Raney-Nickel, gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure wie Perchlorsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 60°C, durchgeführt.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der A_1 eine Doppelbindung enthält, wird die katalytische Hydrierung einer Verbindung der Formel XI, in der A_1 eine Dreifachbindung enthält, vorzugsweise in Gegenwart von Raney-Nickel oder Lindlar-Katalysator durchgeführt.

Bei der katalytischen Hydrierung kann des weiteren eine im Rest A_2 vorhandene Doppelbindung gleichzeitig aufhydriert werden.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Amino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und

als Schutzrest für eine Imino- oder Aminogruppe wie Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

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

Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der Formel I, in der R_5 eine Benzoyloxygruppe darstellt, so kann diese mittels Entbenzylierung in die entsprechende Hydroxyverbindung übergeführt werden.

Die nachträgliche Entbenzylierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Ethanol, Methanol, Eisessig, Essigsäureethylester oder Dimethylformamid zweckmäßigerweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

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

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

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

Beispielsweise erhält man eine Ausgangsverbindung der Formel II durch Umsetzung eines entsprechenden Benzocyclohepten-7-ons mit einer entsprechenden metallorganischen Verbindung und gegebenenfalls anschließende Dehydratisierung und/oder Hydrierung. Eine gegebenenfalls so erhaltene Pyranyl-2-oxy-Verbindung kann anschließend in eine Verbindung der Formel II, in der Z_1 ein Halogenatom darstellt, übergeführt werden.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der Formel IV, V, VIII, X oder XI erhält man durch Umsetzung eines entsprechenden Benzocycloheptenderivates mit einem entsprechenden Alkylhalogenid oder Alkylamin.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der Formel I und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere bei geringen zentralen Nebenwirkungen eine Herzfrequenzsenkende, blutdrucksenkende, Ca^{2+} -antagonistische und/oder antithrombotische Wirkung sowie eine antiischämische Wirkung am Herzen und eine den O_2 -Bedarf des Herzens vermindernde Wirkung.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

- A = 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten,
 B = 2,3-Dimethoxy-3-(N-methyl-N-(2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten,
 C = 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten,
 D = 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten,
 E = 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-(3-methoxy-phenoxy)-propyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten und
 F = 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-methansulfonyloxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten

auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt untersucht:

Wirkung auf die Herzfrequenz an Ratten:

Die Wirkung der zu untersuchenden Substanzen auf die Herzfrequenz wurde pro Dosis an je 2 Ratten mit einem durchschnittlichen Gewicht von 250–300g untersucht. Hierzu wurden die Ratten mit Pentobarbital (50mg/kg i. p. und 10mg/kg s. c.) narkotisiert. Die zu untersuchenden Substanzen wurden in wäßriger Lösung in die Vena jugularis injiziert (0,1 ml/100g). Der Blutdruck wurde über in eine A. carotis eingebundene Kanüle gemessen und die Herzfrequenz wurde aus einem mit Nadelelektroden abgeleiteten EKG (II. oder III. Abteilung) registriert. Die Herzfrequenz der Tiere in der Kontrollperiode lagen zwischen 350 und 400 Schlägen/Minuten (S/min).

Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Werte:

Substanz	Dosis [mg/kg]	Herzfrequenzsenkung, gemessen 5 Minuten nach Substanzapplikation [S/min]
A	5,0	-173
B	5,0	-170
C	5,0	-180
D	5,0	-155
E	5,0	-167
F	5,0	-130

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen weisen in therapeutischen Dosen keinerlei toxische Nebenwirkungen auf. So konnten beispielsweise bei einer intravenösen Applikation der Substanz A bis F auch in einer hohen Dosis von 10mg/kg an Mäusen, außer einer geringen Sedation keine toxischen Nebenwirkungen beobachtet werden.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen zur Behandlung und Prophylaxe ischämischer Herzerkrankungen, z. B. zur Behandlung und Prophylaxe des Herzinfarktes, und zur Behandlung von Sinustachycardien.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderlichen Dosierung beträgt zweckmäßigerweise ein- bis zweimal täglich 0,03 bis 0,4mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,07 bis 0,25mg/kg Körpergewicht. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der Formel I sowie ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltige Substanzen wie Harfett oder deren geeignete Gemische, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Tropfen, Ampullen, Säfte oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Ausführungsbeispiele

Beispiel A

N-Benzyl-N-methyl-propargylamin

Eine Lösung von 78,9ml (0,6 Mol) N-Methyl-benzylamin und 83,6ml (0,6 Mol) Triethylamin wird in 500ml Diäthylether bei 22°C unter Eiskühlung während 45 Minuten mit 45,4ml (0,6 Mol) Propargylbromid versetzt. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur wird mit 500ml Wasser extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und destilliert.

Ausbeute: 74,4g (78% der Theorie),

K_p15-20mm: 108–115°C.

Beispiel B

2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-benzyl-N-methyl-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten

Zu einer aus 11,4g (0,467 Mol) Magnesium in 40ml Diäthylether und 34,3ml (0,467 Mol) Ethylbromid frisch hergestellter Lösung von Ethylmagnesiumbromid in 80ml Diäthylether werden bei 15°C 170ml Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend wird bei 20–37°C eine Lösung von 74,2g (0,467 Mol) N-Benzyl-N-methyl-propargylamin in 80ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach beendeter Ethanentwicklung tropft man 82,2g (0,373 Mol) 2,3-Dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-on in 160ml Tetrahydrofuran zu. Nach 30 Minuten bei etwa 30°C wird mit 100ml 10%iger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, mit Diäthylether extrahiert, mit halbgesättigter Kaliumcarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird über 3kg

Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II–III) mit Methylenchlorid und anschließend mit ansteigenden Anteilen von Ethanol (bis 1%) gereinigt.

Ausbeute: 127 g (90% der Theorie),

R_F-Wert: 0,2 (Aluminiumoxid, Laufmittel: 2% Ethanol in Methylenchlorid).

Beispiel C

2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-(3-(N-benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten

24,2 g (0,064 Mol) 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-(3-(N-benzyl-N-methyl-amino)-propin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten werden in 300 ml Methanol in Anwesenheit von 4 g Raney-Nickel 20 Stunden bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoff hydriert. Nach Filtration und Eindampfen im Vakuum wird das Rohprodukt über 1600 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II–III) mit Methylenchlorid und ansteigenden Anteilen von Ethanol (bis 3%) gereinigt.

Ausbeute: 24 g (98% der Theorie),

R_F-Wert: 0,65 (Aluminiumoxid, Laufmittel: 3% Ethanol in Methylenchlorid).

Beispiel D

Isomerengemisch aus

2,3-Dimethoxy-7-(3-(N-benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-8,9-dihydro-5H-benzocyclohepten und

2,3-Dimethoxy-7-(3-(N-benzyl-N-methyl-amino)-propyliden)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten

23,8 g (0,062 Mol) 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-(3-(N-benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten und 5,5 g (0,029 Mol) p-Toluolsulfonsäurehydrat werden in 600 ml Toluol 6 Stunden am Wasserabscheider gekocht. Es wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt über 1600 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II–III) mit Methylenchlorid gereinigt.

Ausbeute: 18,3 g (80% der Theorie),

R_F-Wert: 0,87–0,92 (Aluminiumoxid, Laufmittel: Cyclohexan + 50% Essigester).

Beispiel E

2,3-Dimethoxy-7-(3-(N-methyl-amino)-propyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten

8,3 g (0,0227 Mol) eines Isomerengemisches von 2,3-Dimethoxy-7-(3-(N-benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-8,9-dihydro-5H-benzocyclohepten und 2,3-Dimethoxy-7-(3-(N-benzyl-N-methyl-amino)-propyliden)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten werden in 150 ml Eisessig in Anwesenheit von 1 g 10%igem Palladium auf Aktivkohle 4 Stunden bei 50°C und 2 bar Wasserstoff hydriert. Das im Vakuum eingedampfte Filtrat wird in Methylenchlorid gelöst und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und das erhaltene Rohprodukt über Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II–III) mit Methylenchlorid und ansteigenden Anteilen von Ethanol (bis 15%) gereinigt.

Ausbeute: 2,27 g (36,0% der Theorie),

R_F-Wert: 0,25 (Aluminiumoxid, Laufmittel: 10% Ethanol in Methylenchlorid).

Beispiel F

2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-(3-(N-methyl-amino)-propyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten

8,15 g (0,0215 Mol) 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-(3-(N-benzyl-N-methyl-amino)-propin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten werden in 120 ml Ethanol in Anwesenheit von 2 g 10%igem Palladium auf Aktivkohle 7 Stunden bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoff hydriert. Das im Vakuum eingedampfte Filtrat wird über 500 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II–III) mit Methylenchlorid und ansteigenden Anteilen von Ethanol (bis 10%) gereinigt.

Ausbeute: 4,55 g (72,1% der Theorie),

Schmelzpunkt: 94–96°C.

Beispiel G

2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-(3-(pyranyl-2-oxy)-propin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-(3-(pyranyl-2-oxy)-propin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-on und 3-(Pyranyl-2-oxy)-propin analog Beispiel B.

Ausbeute: 96,5% der Theorie,

R_F-Wert: 0,67 (Aluminiumoxid, Laufmittel: Essigsäureethylester).

Beispiel H

2,3-Dimethoxy-7-methoxy-7-(3-(pyranyl-2-oxy)-propin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten

Zu einer Lösung von 8,7 ml (13,9 mMol) n-Butyllithium in n-Hexan (etwa 15%ig) und 9,6 ml Tetrahydrofuran werden bei –30°C 4,7 g (13 mMol) 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-(3-(pyranyl-2-oxy)-propin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten, gelöst in 80 ml Tetrahydrofuran, zugetropft. 10 Minuten später tropft man 41,4 ml Dimethylsulfoxid bei –25°C zu und weitere 8 Minuten später 1,22 ml (19,6 mMol) Methyljodid. Es wird eine Stunde bei 0–15°C und eine Stunde bei 50°C nachgeführt. Der Ansatz wird auf gesättigte Natriumchlorid-Lösung gegossen und mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird über 400 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II–III) mit Methylenchlorid und ansteigenden Anteilen von Ethanol (bis 3%) gereinigt.

Ausbeute: 3,5 g (72,0% der Theorie),

Schmelzpunkt: 67–72°C.

Beispiel I

2,3-Dimethoxy-7-methoxy-7-(3-chlor-propin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten

Eine Lösung von 3,25 g (8,68 mMol) 2,3-Dimethoxy-7-methoxy-7-(3-(pyranyl-2-oxy)-propin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten und 6 ml (82 mMol) Thionylchlorid in 30 ml Chloroform wird eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Das im

Vakuum eingedampfte Rohprodukt wird über 350g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II–III) mit Methylenchlorid und 50% Cyclohexan gereinigt.

Ausbeute: 2,0g (74,6% der Theorie),

Schmelzpunkt: 66–70°C.

Beispiel J

2,3-Dimethoxy-7-(3-(pyranyl-2-oxy)-propin-1-yl)-8,9-dihydro-5H-benzocyclohepten

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-(3-(pyranyl-2-oxy)-propin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten und Methansulfonsäurechlorid in Pyridin bei 45°C.

Ausbeute: 68,2% der Theorie

R_F-Wert: 0,62 (Aluminiumoxid, Laufmittel: Methylenchlorid)

Beispiel K

2,3-Dimethoxy-6,7-epoxy-7-(3-(pyranyl-2-oxy)-propin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten

27g (0,078 Mol) 2,3-Dimethoxy-7-(3-(pyranyl-2-oxy)-propin-1-yl)-8,9-dihydro-5H-benzocyclohepten, gelöst in 800ml Chloroform, werden mit 36,6g (0,2 Mol) m-Chlorperoxybenzoesäure, gelöst in 1000ml Chloroform, versetzt, und 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das restliche Peroxid wird mit 400ml 10%iger Natriumhydrogensulfatlösung zersetzt. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt reinigt man über 1600g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II–III) mit Methylenchlorid.

Ausbeute: 9,3g (33% der Theorie),

R_F-Wert: 0,48 (Aluminiumoxid, Laufmittel: Methylenchlorid)

Beispiel L

2,3-Dimethoxy-7-(3-(pyranyl-2-oxy)-propin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on

9,25g (25,8mMol) 2,3-Dimethoxy-6,7-epoxy-7-(3-(pyranyl-2-oxy)-propin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten werden in 700ml Toluol gelöst und mit 2g (10,5mMol) p-Toluolsulfonsäurehydrat 13 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Extraktion mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt über 1000g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II–III) mit Cyclohexan und Methylenchlorid (50/50) gereinigt.

Ausbeute: 1,9g (20,5% der Theorie),

R_F-Wert: 0,64 (Aluminiumoxid, Laufmittel: Methylenchlorid und 3% Ethanol)

Beispiel M

2,3-Dimethoxy-7-(3-methansulfonyloxy-propin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-(3-(pyranyl-2-oxy)-propin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on und Methansulfonsäurechlorid in Pyridin bei 45°C.

Ausbeute: 12,7% der Theorie.

Beispiel N

2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-(3-methansulfonyloxy-propin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on und 2 Äquivalenten N-Methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amin bei 80°C.

Ausbeute: 7,0% der Theorie.

Beispiel 1

2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-phenyl-propyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid

3,2g (0,0079 Mol) 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-(3-(N-cinnamyl-N-methyl-amino)-propin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten werden in 40ml Eisessig und 2ml Perchlorsäure in Anwesenheit von 0,5g 10%igem Palladium auf Aktivkohle 2 Stunden bei 60°C und 3,5 bar Wasserstoff hydriert. Das im Vakuum eingedampfte Filtrat wird in Methylenchlorid gelöst und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das im Vakuum eingedampfte Rohprodukt über 280g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II–III) mit Methylenchlorid gereinigt. Mit Essigester/etherischer Salzsäure wird anschließend das Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 1,77g (51,9% der Theorie),

Schmelzpunkt: 159–160,5°C

Ber.: C 72,28 H 8,87 N 3,24 Cl 8,21

Gef.: 72,40 8,82 3,19 8,36

Beispiel 2

2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-8,9-dihydro-5H-benzocyclohepten

Eine Lösung von 1,1g (0,0025 Mol) 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten in 15ml Pyridin wird bei Raumtemperatur mit 0,2ml Methansulfonsäurechlorid versetzt und 2 Stunden bei 45°C nachgerührt. Das im Vakuum eingedampfte Rohprodukt wird in Methylenchlorid/-Wasser gelöst, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft und über 100g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II–III) mit Methylenchlorid und ansteigenden Anteilen von Ethanol (bis 1%) gereinigt.

Ausbeute: 0,66g (60,6% der Theorie),

Ber.: C 74,45 H 7,64 N 3,22

Gef.: 74,30 7,49 3,02

Beispiel 3

2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-cinnamyl-N-methyl-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid
 1,0g (0,003 Mol) 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten, 0,5g (0,003 Mol) Cinnamylchlorid und 0,34g (0,003 Mol) Triethylamin werden eine Stunde auf 80°C erhitzt. Der abgekühlte Ansatz wird mit 2 molarer Natronlauge versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird über 160g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid gereinigt, und mit etherischer Salzsäure in Aceton das Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 300mg (24% der Theorie),

Schmelzpunkt: 234°C

Ber.:	C	70,01	H	8,14	N	3,14	Cl	7,95
Gef.:		69,86		8,25		3,16		8,00

Beispiel 4

2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-(4-brom-phenyl)-propyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-(4-Brom-phenyl)-1-brom-propan und 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten analog Beispiel 3.

Ausbeute: 25% der Theorie,

Schmelzpunkt: 174°C,

Ber.:	C	59,26	H	7,08	N	2,66	Cl	6,73	Br	15,17
Gef.:		60,04		7,18		2,78		6,43		14,94

Beispiel 5

2,3-Dimethoxy-7-methoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten

1,75g (5,67 mMol) 2,3-Dimethoxy-7-methoxy-7-(3-chlor-propin-1-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H benzocyclohepten und 2,21g (11,3mMol) N-Methyl-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethylamin werden 1,5 Stunden auf 95°C erhitzt. Das abgekühlte Rohprodukt wird über 400g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid und ansteigenden Anteilen von Ethanol (bis 1%) gereinigt.

Ausbeute: 2,4g (90,6% der Theorie),

Schmelzpunkt: 67-70°C,

Ber.:	C	71,92	H	7,98	N	3,00
Gef.:		71,80		7,88		3,00

Beispiel 6

2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-trifluormethansulfonyloxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid

1,0g (0,0024 Mol) 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-hydroxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten, 0,5g (0,0048 Mol) Triethylamin werden in 20ml Methylenchlorid gelöst und 0,59g (0,0035 Mol) Trifluormethansulfonsäurechlorid zugegeben. Nach 16 Stunden wird die Lösung im Vakuum eingedampft, das Rohprodukt über 160g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid gereinigt, und das Hydrochlorid mit etherischer Salzsäure in Aceton gelöst.

Ausbeute: 490mg (97% der Theorie),

Schmelzpunkt: 160°C,

Ber.:	C	53,65	H	6,06	N	2,41	Cl	6,09	S	5,51
Gef.:		53,53		6,08		2,55		6,28		5,80

Beispiel 7

a) N-(3-(2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-yl)-propyl)-N-methyl-3,4-dimethoxy-zimtsäureamid

1,2g (0,006 Mol) 3,4-Dimethoxy-zimtsäure werden in 60ml Essigester suspendiert, mit 1,0g (0,006 Mol) N,N'-Carbonyl-diimidazol versetzt und 15 Minuten bei 40°C gerührt. Zu dieser Suspension werden 2,0g (0,006 Mol) 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten getropft und 28 Stunden unter Rückfluß gekocht. Den abgekühlten Ansatz versetzt man mit 2 molarer Natronlauge und extrahiert mehrmals mit Essigester. Die organischen Phasen trocknet man über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Das Rohprodukt wird über 380g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid gereinigt.

Ausbeute: 1,3g (45% der Theorie),

Schmelzpunkt: 145-146°C,

R_F-Wert: 0,6 (Aluminiumoxid, Laufmittel: 5% Ethanol in Methylenchlorid).

b) 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(3,4-dimethoxy-cinnamyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid

Zu 0,11g (0,003 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 15ml trockenem Tetrahydrofuran werden bei 5°C 1,3g (0,0027 Mol) N-(3-(2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-yl)-propyl)-N-methyl-3,4-dimethoxy-zimtsäureamid, gelöst in 10ml trockenem Tetrahydrofuran, getropft. Nach 19 Stunden Rühren bei Raumtemperatur werden unter Eiskühlung nacheinander 0,1ml Wasser, 0,1ml 15%ige Natronlauge und 0,3ml Wasser zugegeben. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Tetrahydrofuran gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird über 160g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid gereinigt, dann mit etherischer Salzsäure in Aceton das Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 80mg (6% der Theorie),

Schmelzpunkt: 199°C,

Ber.:	C	66,45	H	7,97	N	2,77	Cl	7,01
Gef.:		66,30		8,81		2,89		7,05

Beispiel 8**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten**

Zu einer aus 0,26 g (10,6 mMol) Magnesium in 2 ml Diethylether und 0,85 ml (10,6 mMol) Ethylbromid in 1 ml Diethylether frisch hergestellten Lösung von Ethylmagnesiumbromid werden bei 15°C 3,8 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Anschließend wird bei 20–27°C eine Lösung von 2,47 g (10,6 mMol) 3-(N-Methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin in 2 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach beendeter Ethanentwicklung tropft man 1,87 g (8,5 mMol) 2,3-Dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-on in 4 ml Tetrahydrofuran zu. Nach 30 Minuten bei etwa 30°C wird mit 15 ml 10%iger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, mit Diethylether extrahiert, mit halb gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird über 400 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylenchlorid und anschließend ansteigenden Anteilen von Ethanol (bis 3%) gereinigt.

Ausbeute: 2,27 g (59,0% der Theorie),

Schmelzpunkt: 114–117°C,

Ber.:	C	71,50	H	7,78	N	3,09
Gef.:		71,40		7,55		2,86

Beispiel 9**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3(3-(N-cinnamyl-N-methyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenhydrochlorid**

Hergestellt aus 3-[(N-Cinnamyl-N-methyl-amino)-prop-1-in und 2,3-Dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-on analog Beispiel 8.

Ausbeute: 39% der Theorie,

Schmelzpunkt: 214°C,

Ber.:	C	70,65	H	7,29	N	3,16	Cl	8,02
Gef.:		70,53		7,43		2,98		8,28

Beispiel 10**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten**

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-on und 3-(N-Methyl-N-(2-(3,5-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin analog Beispiel 8.

Ausbeute: 42,7% der Theorie,

Schmelzpunkt: 112–113°C,

Ber.:	C	71,50	H	7,78	N	3,09
Gef.:		71,30		7,80		2,88

Beispiel 11**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-benzyloxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten**

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-on und 3-(N-Methyl-N-(2-(4-benzyloxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin analog Beispiel 8.

Ausbeute: 81,8% der Theorie,

Schmelzpunkt: 86–88°C,

Ber.:	C	76,92	H	7,46	N	2,80
Gef.:		76,76		7,46		2,81

Beispiel 12**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten**

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-on und 3-(N-Methyl-N-(2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin analog Beispiel 8.

Ausbeute: 64,4% der Theorie,

Schmelzpunkt: 101–104°C,

Ber.:	C	73,73	H	7,85	N	3,31
Gef.:		73,69		8,02		3,55

Beispiel 13**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-oxalat**

3,3 g (0,008 ml) 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten werden in 40 ml Eisessig in Anwesenheit von 0,3 g 10%igem Palladium auf Aktivkohle 0,5 Stunden bei Raumtemperatur und 1 bar Wasserstoff hydriert. Das im Vakuum eingedampfte Filtrat wird in Methylenchlorid gelöst und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat

getrocknet, im Vakuum eingedampft und das erhaltene Rohprodukt über 300 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II-III) mit Methylchlorid und ansteigenden Anteilen von Ethanol (bis 15%) gereinigt. Anschließend wird in Essigester/Diethylether mit Oxalsäure das Oxalat gefällt.

Ausbeute: 1,64 g (73,9% der Theorie),

Schmelzpunkt: > 40°C (Sinterung),

Ber.:	C	64,97	H	7,59	N	2,71
Gef.:		65,00		7,72		2,52

Beispiel 14

2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-oxalat

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-benzyloxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten analog Beispiel 13.

Ausbeute: 81,3% der Theorie,

Ber.:	C	72,61	H	8,53	N	3,99
Gef.:		72,49		8,79		3,74

R_F-Wert: 0,28 (Aluminiumoxid, Laufmittel: 3% Ethanol in Methylchlorid)

Beispiel 15

2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid

Hergestellt aus dem Isomerengemisch von 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-8,9-dihydro-5H-benzocyclohepten und 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyliden]-5,6,8,9-tetrahydro-benzocyclohepten analog Beispiel 16.

Ausbeute: 55,6% der Theorie,

Schmelzpunkt: 158–160°C,

Ber.:	C	69,70	H	8,55	N	3,13	Cl	7,91
Gef.:		68,95		8,60		3,17		7,40

Beispiel 16

2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid

1,65 mg (3,75 mmol) eines Isomerengemisches aus 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-8,9-dihydro-5H-benzocyclohepten und 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyliden]-5,6,8,9-tetrahydro-benzocyclohepten werden in 20 ml Ethanol in Anwesenheit von 0,2 g 10%igem Palladium auf Aktivkohle 7 Stunden bei Raumtemperatur und 5 bar Wasserstoff hydriert. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft und mit Aceton/ etherischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 0,85 g (47,5% der Theorie),

Schmelzpunkt: 155–156°C,

Ber.:	C	67,83	H	8,43	N	2,93	Cl	7,42
Gef.:		67,85		8,33		2,97		7,76

Beispiel 17

2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten analog Beispiel 13.

Ausbeute: 60,6% der Theorie,

Schmelzpunkt: 91°C,

Ber.:	C	70,87	H	8,59	N	3,06
Gef.:		70,87		8,46		2,92

Beispiel 18

2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid

Hergestellt aus dem Isomerengemisch von 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-8,9-dihydro-5H-benzocyclohepten und 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyliden]-5,6,8,9-tetrahydro-benzocyclohepten analog Beispiel 16.

Ausbeute: 76,9% der Theorie,

Schmelzpunkt: 164–165°C,

Ber.:	C	69,70	H	8,55	N	3,13	Cl	7,91
Gef.:		69,63		8,53		3,11		8,02

Beispiel 19

2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid

Hergestellt aus dem Isomerengemisch von 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-8,9-dihydro-5H-benzocyclohepten und 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyliden]-5,6,8,9-tetrahydro-benzocyclohepten analog Beispiel 16.

Ausbeute: 55,8% der Theorie,
Schmelzpunkt: 204–206°C,

Ber.:	C	69,18	H	8,36	N	3,23	Cl	8,17
Gef.:		68,98		8,57		3,03		8,28

Beispiel 20

2,3,7-Trimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid

Hergestellt aus 2,3,7-Trimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid analog Beispiel 13.

Ausbeute: 83,1% der Theorie,
Schmelzpunkt: 135–137°C,

Ber.:	C	66,18	H	8,33	N	2,76	Cl	6,98
Gef.:		66,36		8,18		2,81		6,92

Beispiel 21

2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-fluor-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten und Methansulfonsäure-2-(4-fluor-phenyl)-ethylester analog Beispiel 3.

Ausbeute: 30,3% der Theorie,
Schmelzpunkt: 122–124°C,

Ber.:	C	68,87	H	8,09	N	3,21	Cl	8,13
Gef.:		68,75		8,18		3,12		8,15

Beispiel 22

2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-benzyloxyphenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten und Methansulfonsäure-2-(4-benzyloxy-phenyl)-ethylester analog Beispiel 3.

Ausbeute: 30,1% der Theorie,
Schmelzpunkt: 170–171°C,

Ber.:	C	71,18	H	7,84	N	2,59	Cl	6,57
Gef.:		70,93		7,91		2,57		6,67

Beispiel 23

2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-amino-3,5-dichlor-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-oxalat

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten und 2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 3.

Ausbeute: 36,8% der Theorie,
Schmelzpunkt: > 75°C (Zers.),

Ber.:	C	56,74	H	6,35	N	4,90	Cl	12,41
Gef.:		56,57		6,58		4,74		12,59

Beispiel 24

2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-(4-amino-3,5-dibrom-phenoxy)-propyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-oxalat

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten und 3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy)-propylchlorid analog Beispiel 3.

Ausbeute: 44,9% der Theorie,
Schmelzpunkt: > 80°C (Zers.),

Ber.:	C	48,71	H	5,55	N	4,06	Br	23,15
Gef.:		48,59		5,70		3,91		23,42

Beispiel 25

2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-(4-cyano-phenyl)-propyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten und 3-(4-Cyano-phenyl)-propylbromid analog Beispiel 3.

Ausbeute: 86,2% der Theorie,
Schmelzpunkt: 79–81°C,

Ber.:	C	74,28	H	8,31	N	6,42
Gef.:		74,23		8,19		6,52

Beispiel 26

2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-nitro-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten
 Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten und 2-(4-Nitro-phenyl)-ethylbromid analog Beispiel 3.

Ausbeute: 46,3% der Theorie,

Ber.: C 67,85 H 7,74 N 6,33

Gef.: 67,75 7,98 6,55

R_F-Wert: 0,25 (Aluminiumoxid, Laufmittel: Cyclohexan + 50% Essigester)

Beispiel 27

2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-(4-amino-3,5-dibrom-phenoxy)-propyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten und 3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenoxy)-1-chlorpropan analog Beispiel 3.

Ausbeute: 21,8% der Theorie,

Schmelzpunkt: 80°C (Zers.),

Ber.: C 50,30 H 6,01 N 4,51 Cl 5,71 Br 25,74

Gef.: 50,21 6,00 4,49 5,65 25,48

Beispiel 28

2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-(3,4-methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten und 3-(3,4-Methylenedioxy-phenoxy)-1-chlorpropan analog Beispiel 3.

Ausbeute: 21,1% der Theorie,

Schmelzpunkt: 146–147°C,

Ber.: C 65,90 H 7,78 N 2,85 Cl 7,21

Gef.: 65,90 7,91 2,70 7,39

Beispiel 29

2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-(3-methyl-phenoxy)-propyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten und 3-(3-Methyl-phenoxy)-1-chlorpropan analog Beispiel 3.

Ausbeute: 9,7% der Theorie,

Schmelzpunkt: 126–127°C,

Ber.: C 70,18 H 8,73 N 3,03 Cl 7,67

Gef.: 69,97 8,81 2,93 7,54

Beispiel 30

2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-trifluormethansulfoxyphenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten und Trifluormethansulfonsäurechlorid analog Beispiel 6.

Ausbeute: 76,4% der Theorie,

Schmelzpunkt: 144–146°C,

Ber.: C 55,16 H 6,23 N 2,47 Cl 6,26

Gef.: 55,16 6,39 2,32 6,15

Beispiel 31

2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-methansulfonyloxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-hydroxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten und Methansulfonsäurechlorid analog Beispiel 6.

Ausbeute: 73,2% der Theorie,

Schmelzpunkt: 162–164°C,

Ber.: C 60,98 H 7,48 N 2,74 Cl 6,92

Gef.: 60,83 7,47 2,63 6,96

Beispiel 32

2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-hydroxy-3-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-benzyloxy-3-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten analog Beispiel 1.

Ausbeute: 67,2% der Theorie,

Schmelzpunkt: 47°C,

Ber.: C 73,04 H 8,72 N 3,28

Gef.: 73,10 8,68 3,51

Beispiel 33**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-(3,4-methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid**

Hergestellt aus 3-(N-Methyl-N-(3-(3,4-methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-amino)-propin und 2,3-Dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-on analog Beispiel 8.

Ausbeute: 30% der Theorie,

Ber.:	C	64,34	H	6,80	N	2,78	Cl	7,03
Gef.:		64,25		6,79		2,57		7,04

Beispiel 34**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-(3,4-methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid**

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-(3,4-methylenedioxy-phenoxy)-propyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten analog Beispiel 13.

Ausbeute: 18% der Theorie,

Schmelzpunkt: 167°C,

Ber.:	C	63,83	H	7,54	N	2,76	Cl	6,98
Gef.:		63,72		7,66		2,79		7,02

Beispiel 35**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-fluor-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid**

Hergestellt aus 3-(N-Methyl-N-(2-(4-fluor-phenyl)-ethyl)-amino)-propin und 2,3-Dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-on analog Beispiel 8.

Ausbeute: 4% der Theorie,

Schmelzpunkt: 231°C,

Ber.:	C	67,03	H	6,98	N	3,13	Cl	7,91
Gef.:		66,88		7,17		2,98		8,17

Beispiel 36**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-fluor-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid**

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-fluor-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten analog Beispiel 13.

Ausbeute: 28% der Theorie,

Schmelzpunkt: 178°C,

Ber.:	C	66,43	H	7,58	N	3,10	Cl	7,84
Gef.:		66,30		7,74		2,94		8,01

Beispiel 37**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid**

Hergestellt aus 3-(N-Methyl-N-(2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin und 2,3-Dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-on analog Beispiel 8.

Ausbeute: 40% der Theorie,

Schmelzpunkt: 187°C,

Ber.:	C	67,89	H	7,45	N	3,04	Cl	7,71
Gef.:		67,92		7,61		3,03		7,97

Beispiel 38**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid**

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-methoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten analog Beispiel 13.

Ausbeute: 65% der Theorie,

Schmelzpunkt: 149–150°C,

Ber.:	C	67,29	H	8,25	N	3,02	Cl	7,64
Gef.:		67,44		8,39		3,04		7,76

Beispiel 39**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-(3,4-dimethyl-phenoxy)-propyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten**

Hergestellt aus 3-(N-Methyl-N-(3-(3,4-dimethyl-phenoxy)-propyl)-amino)-propin und 2,3-Dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-on analog Beispiel 8.

Ausbeute: 58% der Theorie,

Schmelzpunkt: 99–100°C,

Ber.:	C	74,47	H	8,26	N	3,10		
Gef.:		74,70		8,23		3,10		

Beispiel 40**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-(3,4-dimethylphenoxy)-propyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid**

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-(3,4-dimethyl-phenoxy)-propyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten analog Beispiel 13.

Ausbeute: 63% der Theorie,

Schmelzpunkt: 179°C,

Ber.:	C	68,34	H	8,60	N	2,85	Cl	7,21
Gef.:		68,21		8,70		2,85		7,42

Beispiel 41**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-(3-methoxy-phenoxy)-propyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid**

Hergestellt aus 3-(N-Methyl-N-(3-(3-methoxy-phenoxy)-propyl)-amino)-propin und 2,3-Dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-on analog Beispiel 8.

Ausbeute: 28% der Theorie,

Schmelzpunkt: 168°C,

Ber.:	C	66,18	H	2,86	N	7,40	Cl	7,24
Gef.:		66,01		2,76		7,37		7,31

Beispiel 42**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-(3-methoxy-phenoxy)-propyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid**

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-(3-methoxy-phenoxy)-propyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid analog Beispiel 13.

Ausbeute: 41% der Theorie,

Schmelzpunkt: 166°C,

Ber.:	C	65,64	H	8,16	N	2,83	Cl	7,18
Gef.:		65,55		8,02		2,69		7,25

Beispiel 43**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-benzyloxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid**

Hergestellt aus 3-(N-Methyl-N-(2-(3-benzyloxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin und 2,3-Dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-on analog Beispiel 8.

Ausbeute: 36% der Theorie,

Schmelzpunkt: 188–189°C,

Ber.:	C	71,69	H	7,14	N	2,61	Cl	6,61
Gef.:		71,58		7,28		2,61		6,67

Beispiel 44**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-benzyloxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid**

1,0 g (0,002 Mol) 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-benzyloxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten werden in 15 ml Ethanol in Anwesenheit von 0,15 g Raney-Nickel 3,5 Stunden bei Raumtemperatur und 1 bar Wasserstoff hydriert. Nach Filtration und Eindampfen im Vakuum wird das Rohprodukt über 360 g Aluminiumoxid (neutral, Aktivität II–III) mit Methylchlorid und ansteigenden Anteilen von Ethanol (bis 2%) gereinigt.

Anschließend wird in Aceton mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 180 mg (19% der Theorie),

Schmelzpunkt: 165–166°C,

Ber.:	C	71,44	H	7,31	N	2,60	Cl	6,59
Gef.:		71,36		7,49		2,70		6,77

Beispiel 45**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-hydroxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten**

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-benzyloxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten analog Beispiel 13.

Ausbeute: 50% der Theorie,

Ber.:	C	72,61	H	8,53	N	3,39
Gef.:		72,44		8,51		3,29

R_F-Wert: 0,33 (Aluminiumoxid, Laufmittel: 5% Ethanol in Methylchlorid)

Beispiel 46**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-methansulfonyloxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid**

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-hydroxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten und Methansulfonsäurechlorid analog Beispiel 6.

Ausbeute: 20% der Theorie,

Schmelzpunkt: 146–148°C,

Ber.:	C	59,13	H	7,25	N	2,65	Cl	6,71	S	6,07
-------	---	-------	---	------	---	------	----	------	---	------

Gef.:		58,97		7,38		2,64		6,63		6,09
-------	--	-------	--	------	--	------	--	------	--	------

Beispiel 47**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-phenylethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid**

Hergestellt aus 3-(N-Methyl-N-(2-phenylethyl)-amino)-propin und 2,3-Dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-on analog Beispiel 8.

Ausbeute: 97% der Theorie,

Schmelzpunkt: 217°C,

Ber.:	C	69,83	H	7,50	N	3,26	Cl	8,25
-------	---	-------	---	------	---	------	----	------

Gef.:		69,79		7,68		3,17		8,20
-------	--	-------	--	------	--	------	--	------

Beispiel 48**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-phenylethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid**

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-phenylethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten analog Beispiel 13.

Ausbeute: 47% der Theorie,

Schmelzpunkt: 194–195°C,

Ber.:	C	69,18	H	8,36	N	3,23	Cl	8,17
-------	---	-------	---	------	---	------	----	------

Gef.:		69,00		8,29		3,21		8,25
-------	--	-------	--	------	--	------	--	------

Beispiel 49**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-phenylpropyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid**

Hergestellt aus 3-(N-Methyl-N-(3-phenylpropyl)-amino)-propin und 2,3-Dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-on analog Beispiel 8.

Ausbeute: 76% der Theorie,

Schmelzpunkt: 184–185°C,

Ber.:	C	70,33	H	7,72	N	3,15	Cl	7,99
-------	---	-------	---	------	---	------	----	------

Gef.:		70,26		7,84		3,04		8,08
-------	--	-------	--	------	--	------	--	------

Beispiel 50**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-phenylpropyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid**

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(3-phenylpropyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten analog Beispiel 13.

Ausbeute: 40% der Theorie,

Schmelzpunkt: 187°C,

Ber.:	C	69,70	H	8,55	N	3,13	Cl	7,91
-------	---	-------	---	------	---	------	----	------

Gef.:		69,65		8,68		2,97		8,06
-------	--	-------	--	------	--	------	--	------

Beispiel 51**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-methyl-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid**

Hergestellt aus 3-(N-Methyl-N-(2-(3-methyl-phenyl)-ethyl)-amino)-propin und 2,3-Dimethoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-on analog Beispiel 8.

Ausbeute: 57% der Theorie,

Schmelzpunkt: 185–186°C,

Ber.:	C	70,33	H	7,72	N	3,15	Cl	7,99
-------	---	-------	---	------	---	------	----	------

Gef.:		70,18		7,66		3,07		8,05
-------	--	-------	--	------	--	------	--	------

Beispiel 52**2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-methyl-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-hydrochlorid**

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3-methyl-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten analog Beispiel 13.

Ausbeute: 42% der Theorie,

Schmelzpunkt: 169°C,

Ber.:	C	69,70	H	8,55	N	3,13	Cl	7,91
-------	---	-------	---	------	---	------	----	------

Gef.:		69,56		8,58		3,22		7,94
-------	--	-------	--	------	--	------	--	------

Beispiel 53

2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-6-on und Wasserstoff analog Beispiel 13.

Ausbeute: 22,4% der Theorie

IR-Spektrum (KBr): CO 1725 cm⁻¹

M⁺: 455

Beispiel 54

2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(4-benzyloxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenhydrochlorid

Hergestellt aus 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten und Methansulfonsäure-2-(4-benzyloxy-phenyl)-ethylester analog Beispiel 3.

Ausbeute: 47,4% der Theorie,

Schmelzpunkt: 160–161°C.

Beispiel 55

7-Hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten

Hergestellt aus 3-(N-Methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin und 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten-7-on analog Beispiel 8.

Ausbeute: 56,2% der Theorie,

Schmelzpunkt: 85–89°C.

Beispiel 56

7-Hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenhydrochlorid

Hergestellt aus 7-Hydroxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propin-1-yl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten analog Beispiel 13.

Ausbeute: 64,6% der Theorie,

Schmelzpunkt: 147–148°C.

Beispiel 57

7-[3-(N-Methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocycloheptenhydrochlorid

Hergestellt aus dem Isomerenmischung von 7-[3-(N-Methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-8,9-dihydro-5H-benzocyclohepten und 7-[3-(N-Methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-amino)-propyliden]-5,6,8,9-tetrahydro-benzocyclohepten analog Beispiel 16.

Ausbeute: 52,8% der Theorie,

Schmelzpunkt: 141–142°C.

Beispiel I

Tabletten zu 10 mg 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10,0 mg
Maisstärke	57,0 mg
Milchzucker	48,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	4,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg

120,0 mg

Herstellungsverfahren

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

Tablettengewicht: 120 mg

Beispiel II

Dragées zu 5 mg 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten

1 Dragéekern enthält:

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

80,0 mg

Herstellungsverfahren

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

Dragéegewicht: 130 mg

Beispiel III

Ampullen zu 5 mg 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten

1 Amulle enthält:

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

Herstellungsverfahren

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

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

Beispiel IV

Suppositorien zu 15 mg 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(2,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten

1 Zäpfchen enthält:

Wirksubstanz	0,015 g
Hartfett (z. B. Witepsol H 19 und W 45)	1,685 g

1,700 g

Herstellungsverfahren:

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

Beispiel V

Tropfenlösung mit 10 mg 2,3-Dimethoxy-7-[3-(N-methyl-N-(2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl)-amino)-propyl]-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyclohepten

100 ml Lösungen enthalten:

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

Herstellungsverfahren:

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