



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 01 264 T2 2005.09.29**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 370 547 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 01 264.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/FR02/00969**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 759 802.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/081464**

(86) PCT-Anmeldetag: **20.03.2002**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **17.10.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **17.12.2003**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **15.09.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **29.09.2005**

(51) Int Cl.7: **C07D 327/02**

**C07C 323/22, A61K 31/39, A61P 9/10**

(30) Unionspriorität:

**0103877 22.03.2001 FR**

(73) Patentinhaber:

**PIERRE FABRE MEDICAMENT,  
Boulogne-Billancourt, FR**

(74) Vertreter:

**Samson & Partner, Patentanwälte, 80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**VACHER, Bernard, F-81100 Castres, FR;  
CASTANT-CUISIAT, Florence, F-81100 Castres, FR;  
JOHN, Gareth, F-81100 Castres, FR; LEGRAND,  
Bruno, F-81440 Lautrec, FR**

(54) Bezeichnung: **BENZOAXATHIEPIN-DERIVATE UND DEREN MEDIZINISCHE VERWENDUNG**

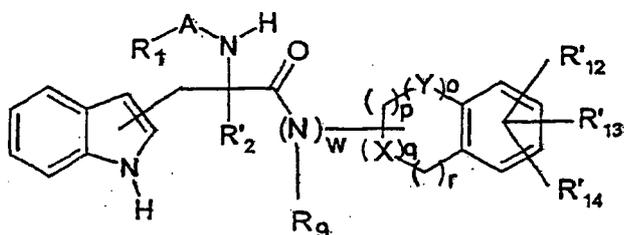
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

**[0001]** Gegenstand der Erfindung sind Derivate von 3-Arylthiopropylamino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin, deren Herstellungsverfahren und deren Verwendung als Medikament.

**[0002]** Indol-Derivate der Formel:



in der:

$R_1 = (C_3-C_{12})$ -Cycloalkyl oder  $(C_3-C_{12})$ -Polycycloalkyl;

A =  $(CH_2)_nCO$ ,  $SO_2$ ,  $S(O)$ ,  $NHCO$ ,  $(CH_2)_nCO$ ,  $SCO$ ,  $O(CH_2)_nCO$ ,  $HC=CHCO$ ;

$R'_2 = (C_1-C_6)$ -Alkyl,  $HC=CH_2$ ,  $CCH$ ,  $(CH_2)_nCH=CH_2$ ,  $(CH_2)_nCCH$ ,  $(CH_2)_nAr$ ,  $(CH_2)_nOR'$ ,  $(CH_2)_nOAr$ ,  $(CH_2)_nCO_2R'$ ,  $(CH_2)_nNR_5R_6$ ;

$R_9 = H$ ,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(CH_2)_nCO_2R'$ ,  $(CH_2)_nOAr$ ,  $(CH_2)_nAr$ ,  $(CH_2)_nNR_5R_6$ ;

$R'_{12} = R'_{13} = R'_{14} =$  Halogen;

X, Y = O, S, N,  $CH_2$ ,  $CHR_{12}$ ,  $NR_{12}$ ,  $NR_{12}CO$ , CN, C=C, CO oder eine Bindung;

$R_5, R_6 = H$  oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl;

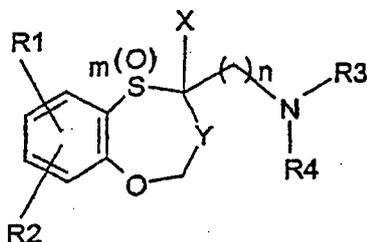
$R' = H$  oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl;

Ar = ein mono- oder polycyclischer, carbo- oder heterocyclischer, carbo- oder heteroaromatischer Rest;

$R_{12} = H$ ,

sind in der internationalen Anmeldung WO 93/03721 als Antagonisten von Choleszystokinin beansprucht, die bei der Behandlung von Depressionen nützlich sind.

**[0003]** 3-Oxo-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepine der Formel:



in der:

$R_1, R_2 = H$ , Alkyl, Alkoxy, OH, Halogen;

$R_3, R_4 = H$ , Alkyl, Cycloalkyl, Aralkyl, heterocyclisch;

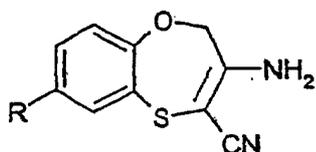
X = H,  $CO_2H$ , Alkyl, Aryl;

Y =  $(C=O)$ ,  $CH_2OR_5$ ; m = 0-2; n = 1-6;

$R_5 = H$ ,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl, Phenyl- $(C_1-C_6)$ -alkyl, das unsubstituiert oder durch 1 bis 3 Halogenatome oder eine  $((C_1-C_4)$ -Alkyl- oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy- oder Methylendioxy- oder Amino- oder Nitro- oder Hydroxygruppe substituiert ist; eine Carbamoylgruppe, die unsubstituiert oder durch eine  $(C_1-C_4)$ -Alkyl-, Phenylgruppe, die unsubstituiert oder durch 1 bis 3 Halogenatome oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy oder Methylendioxy oder Amino oder Nitro oder Hydroxy substituiert ist; eine Phenyl- $(C_1-C_4)$ -alkylgruppe, die unsubstituiert oder durch 1 bis 3 Halogenatome oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy oder Methylendioxy oder Amino oder Nitro oder Hydroxy substituiert ist,

sind in den Patenten EP 300 088, EP 145 494 und in der internationalen Anmeldung WO 85/02617 gleichzeitig als Antagonisten der Serotonin-Rezeptoren vom Untertyp 5-HT<sub>2</sub> und als Antagonisten des Calciumkanals beansprucht. Dieselben Verbindungen sind in dem Patent EP 667 156 als Mittel beansprucht, die bei der Behandlung von Augenkrankheiten nützlich sind.

**[0004]** Die Herstellung von 3-Amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin-4-carbonitrilen der Formel:



in der:

R = H, OCH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>, Cl;

ist in Chem. Pharm. Bull. 1987, 35, 1919 und in der WO 85/02617 beschrieben.

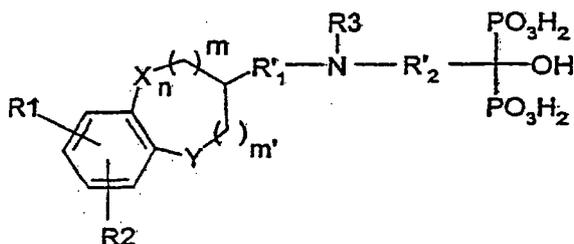
**[0005]** 1,5-Benzoxathiepin-2-on-4-aryle sind als Analoga von Benzodiazepinen in Synth. Commun., 1996, 26, 4459 und Med. Sci. Res. 1996, 24, 589 mitgeteilt.

**[0006]** 4-Hydroxy-1,5-benzoxathiepine sind in Phosphorus Sulfur 1983, 14, 151 und J. Heterocyclic Chem. 1994, 31, 1151 beschrieben.

**[0007]** 1,5-Benzoxathiepin-2,4-dione sind in J. Heterocyclic Chem. 1982, 19, 1241 und in Rapid Commun. Mass Spectrom. 1991, 5, 137 mitgeteilt.

**[0008]** Verschieden substituierte, mit Diltiazem verwandte 2,3-Dihydro-1,5-benzothiazepine sind in J. Org. Chem, 1999, 64, 2219 beschrieben. Andere sind als Agonisten der Bradykinin-Rezeptoren (FR 2 756 566; J. Med. Chem. 2000, 43, 2382 und 2387) oder als Inhibitoren des Neuropeptids Y (WO 98/35941) oder als Inhibitoren des Conversion Enzyme (US 5 723 457) beansprucht.

**[0009]** Die Phosphonsäuren der Formel:



in der:

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkylrest, einen (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkoxyrest, ein Halogen oder eine Trifluormethylgruppe darstellen;

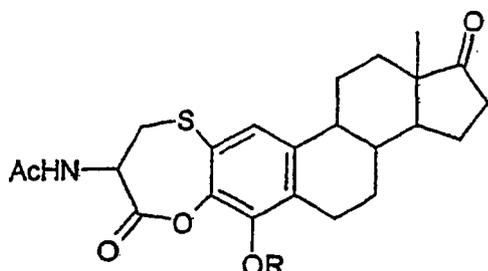
R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder einen (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkylrest darstellt;

X und Y unabhängig voneinander ein Schwefel- oder Sauerstoffatom darstellen;

R'<sub>1</sub> und R'<sub>2</sub>, identisch oder verschieden, einen (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>)-Alkoxyrest darstellen;

n = 0 oder 1; m und m' unabhängig voneinander = 0, 1 oder 2, die Summe von n, m und m' = 1, 2 oder 3, sind in dem Patent EP 481 920 als Regulatoren des Calcium-Stoffwechsels beansprucht.

**[0010]** 1,5-Benzoxathiepin-Derivate der Formel:



sind in Steroids 1998, 63(12), 627 und 1996, 61(5), 296 beschrieben und werden als pharmakokinetische Werkzeuge verwendet.

**[0011]** Es wurde niemals beschrieben, dass 3-Arylthiopropylamino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin-Derivate Öffner, Aktivatoren, Agonisten, Modulatoren, Blocker, Inhibitoren oder Antagonisten von Spannungsabhängigen Natriumkanälen sind.

**[0012]** Die Koronarinsuffizienz, die verschiedene Krankheiten umfasst (z. B. stumme Ischämie, stabile Herzbräune, instabile Herzbräune, Myokardinfarkt ...) stellt eine der Hauptursachen der Morbidität und Sterblichkeit in den Industrieländern dar. Die Alterung der Population müsste in den kommenden Jahren noch dazu beitragen, diese Situation zu verschlimmern (Nature Medicine 1998, 4, 1241). Bei der Koronarinsuffizienz ist der Zustand der Kontraktionsfunktion die Hauptdeterminante der Prognose. Nun kann die Schädigung der Kontraktionsfunktion nur durch Behandlungen begrenzt werden, welche die Lebensfähigkeit von Kardiomyozyten in der Zone bewahren, die von der Ischämie umfasst wird.

**[0013]** Zwei Prinzipien erlauben, den Tod der Herzzellen aufzuschieben, die einer Ischämie ausgesetzt wurden, und demgemäß den Grad der anschließenden Dysfunktion zu begrenzen:

- die schnelle Wiederversorgung mit Sauerstoff des Gewebes;
- die Aufrechterhaltung der Ionenhomöostase der Zellen.

**[0014]** Wenn einerseits der Fortschritt, der in der Thrombolyse und in der Herzchirurgie gemacht wurde, eine positive, in Form von klinischem Nutzen quantifizierbare Auswirkung hatte (Lancet 1994, 343, 311; Arch. Intern. Med. 1996, 156, 1382), ist dagegen andererseits der Beitrag, der von Zellschutzmitteln als solchen geleistet wurde, derzeit so gut wie nicht vorhanden (Scrip Magazine Nov. 1998, S. 15).

**[0015]** In der Tat wirken alle Medikamente, die bei der Koronarinsuffizienz verwendet werden (z. B. Betablocker, Calcium-Blocker, nitrierte Derivate), alle auf indirekte Weise, hauptsächlich durch ein hämodynamisches Phänomen. So wirken die nitrierten Derivate durch Venen- und Koronar-Vasodilatation, die Betablocker verringern die Herzfrequenz und daher die Herzarbeit, und die Calciumkanal-Blocker verbessern die Herzdurchblutung. Nicorandil, das gleichzeitig ein Nitrat und ein Aktivator von ATP-abhängigen Kaliumkanälen ist, ist ein Vasodilatator und verringert die Herzarbeit (Eur. Heart J. 1999, 20, 51; Drugs 2000, 60(4), 955). Trimetazidin hat vasodilatatorische Wirkungen und wirkt auf den energetischen Metabolismus der Zellen ein, die einer Ischämie ausgesetzt wurden (das Wörterbuch VIDAL® 74. Auflage, S. 1940, 1998).

**[0016]** Daraus ergibt sich, dass Medikamente, welche direkt die Herzzelle in einer (chronischen oder akuten) Ischämie-Situation schützen und daher zu einer Bewahrung der Herzfunktion in Abwesenheit eines merklichen hämodynamischen Effekts beitragen können, sehr wünschenswert sind.

**[0017]** Die Mechanismen, die am Zelltod beteiligt sind, sowie diejenigen, die sich der Wiedererlangung der Herzfunktion nach der Wiederherstellung des Blutkreislaufes widersetzen, sind vielfältig und komplex. In der Tat schwankt ihr relativer Beitrag im Laufe der Zeit, und ihre Wirkungen sind additiv. Es ist jedoch anerkannt, dass die Myokardischämie unter anderem die Funktion der Natriumkanäle und der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Pumpe beeinträchtigt. Diese Letztgenannte stellt den Hauptmechanismus der Ausstoßung von  $\text{Na}^+$ -Ionen in den Herzzellen dar (J. Mol. Cell Cardiol. 1998, 30, 337). Diese kombinierten Effekte sind wahrscheinlich an der intrazellulären Akkumulation von Natriumionen beteiligt, die während der Ischämie beobachtet wird (Circ. Res. 1999, 84, 1401). Diese intrazelluläre Akkumulation von Natriumionen induziert durch Vermittlung des Natrium-Calcium-Austauschers eine Calcium-Überbeladung bereits während der ischämischen Episode, die noch während des Prozesses der Reperfusion verstärkt wird (Circulation 1994, 90, 391; J. Mol. Cell. Cardiol. 2000, 32, 1169). Die übermäßige Erhöhung der intrazellulären Calciumionen-Konzentration verringert die Kontraktilität und schwächt das Zytoskelett. Daraus kann eine Kontraktur resultieren und den Tod der Herzzelle zur Folge haben. Darüber hinaus kann die Kontraktur einer Zelle die benachbarten Zellen schädigen und die Nekrosezone im Inneren des Gewebes noch ausdehnen (Circ. Res. 1999, 85, 280; News Physiol. Sc. 2000, 15, 326). Die Beeinträchtigung der Kontraktionsfunktion der exponierten Herzzellen spiegelt sich global in einer Beeinträchtigung der Herzfunktion wieder.

**[0018]** Unter Berücksichtigung der Hauptrolle, welche die Natrium-Überbeladung zu Beginn des Prozesses spielt, der zum Tod von Herzmyozyten führt, sind zahlreiche Verbindungen beschrieben worden, die darauf abzielen, diese zu verhüten (Pharmacol. Res. 1999, 39, 169). Zur Zeit sind zwei verschiedene Wege des Eintritts von Natriumionen in die Zelle Gegenstand von Versuchen von therapeutischen Interventionen: der Spannungs-abhängige Natriumkanal und der Natrium-Protonen-Austauscher, obwohl die Rolle des Letztgenannten während der ischämischen Episode kontrovers ist (J. Mol. Cell. Cardiol. 1998, 30, 829; Circulation 2000, 102, 1977; J. Mol. Cell Cardiol. 2000, 32, 1897). Der  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ -Cotransporter stellt einen dritten Weg des Eintritts von Natriumionen in die Zelle dar, aber sein Beitrag während der Ischämie ist derzeit unbekannt (Am. J. Physiol. 1999, 276, C576).

**[0019]** Mehrere Inhibitoren des Natrium-Protonen-Austauschers sind beschrieben, wie beispielsweise die Verbindungen FR 183998 und RF 168888 (Fujisawa), SM-20550 (Sumitomo), KB-R9032 (Organon),

MS-31-038 (Mitsui), EMD-96785 (Merck KGaA), Cariporid (Aventis), TY-12533 (Eur. J. Pharmacol. 2000, 404, 221), BIIB-513 (Am. J. Physiol. 2000, 279, H1563) und diejenigen, die Gegenstände der internationalen Anmeldungen WO 99/43663, WO 99/61414 und WO 99/55690 sind. Der klinische Nutzen dieser Klasse von Verbindungen bei Koronarerkrankungen bleibt jedoch nachzuweisen (Circulation 2000, 102, 3032).

**[0020]** Die Blocker von Spannungs-abhängigen Natriumkanälen sind selbst seit mehreren Jahrzehnten Gegenstand intensiver Forschung gewesen. Dementsprechend ist eine große Zahl von Verbindungen verfügbar. Diese Letztgenannten können gemäß ihrer Wechselwirkung mit den Natriumkanälen in drei hauptsächliche Unterklassen aufgeteilt werden.

**[0021]** Die erste Unterklasse fasst die Antiarrhythmika der Klasse I, die Lokalanästhetika und gewisse Antikonvulsiva zusammen (Trends in Pharmacological Science 1992, 13, 352). Mehrere Repräsentanten dieser Unterklasse sind klinisch verfügbar. Die Antiarrhythmika der Klasse I, die Lokalanästhetika und gewisse Antikonvulsiva, wie beispielsweise Lidocain, Phenytoin, Flecainidin und Chinidin, besitzen eine gemeinsame Wechselwirkungsstelle bei den Herz- und Neuronen-Natriumkanälen (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93, 9270). Jedoch besitzen diese Mittel keine oder nur eine schwache Herzzellen-Schutzwirkung. Darüber hinaus stellt ihre Verwendung bei der Behandlung von Koronarerkrankungen ein erhöhtes Risiko von Nebenwirkungen dar. In der Tat wurde klinisch gezeigt, dass Verbindungen wie Encainid und Flecainid ein stark arrhythmogenes Potential aufweisen, da die elektrophysiologische Grundlage, wie beispielsweise im Verlauf einer Ischämie, verschlechtert wird. (Am. J. Cardiol. 1996, 7 (Supp. 4A), 12).

**[0022]** Die zweite Unterklasse umfasst Blocker oder Modulatoren von Nerven-Natriumkanälen, welche nicht auf bedeutende Weise die Spannungs-abhängigen Herz-Natriumkanäle zu beeinflussen scheinen. Die Verbindungen, die dieser Unterklasse angehören, sind hauptsächlich für die Behandlung von Krankheiten und Störungen des zentralen oder peripheren Nervensystems beansprucht (Exp. Opin. Pharmacother. 1999, 1, 61; Brain Res. Rev. 1998, 26, 16; Trends in Pharmacological Science 1995, 16, 309). Diese Unterklasse fasst Verbindungen von verschiedenen chemischen Klassen zusammen (Ion Channel Modulator 1997, 12, 594; Annual Reports in Medicinal Chemistry 1998, 33, 51; J. Med. Chem. 2001, 44, 115), M50463 (Brain Res. 1999, 815, 131), NS-7 (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1997, 355, 601), T-477 (Eur. J. Pharmacol. 2000, 398(2), 209), SUN N8075 (J. Med. Chem. 2000, 43, 3372), gewisse Derivate von Arylpiperidinen (Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999, 9, 2999), Arylpiperidinopropanol (WO 99/23072), Piperidinol (WO 00/61558), Pyrazine (WO 98/38174), N,N-Diarylguanidine (J. Med. Chem. 1998, 41, 3298), Benzoylguanidine (EP 822 182), Sulfonylcyanamide (DE 198 20 064 und DE 198 04 251), 4-Aminopyridine (Drug Dev. Res. 1998, 44, 8), 3-Aminopyrrole (J. Med. Chem. 1998, 41, 63), aromatische Arylheterocyclus (WO 00/57877), 5-Naphten-1-yl-1,3-dioxan (WO 9855474), Chromane (WO 98/47899), cyclische Ether (WO 98/08842), Chinone (WO 97/07109), durch Diphenyl-Gruppen substituierte Heterocyclus (DE 198 16 880), Benzomorphone (DE 197 40 110) und Benzindole (DE 198 34 714). Die Bedeutung dieser Derivate als Herzzellen-Schutzmittel erscheint begrenzt.

**[0023]** Die dritte Unterklasse umfasst Verbindungen, die auf der Ebene der Herz-Natriumkanäle wirken, aber durch einen Mechanismus, der von demjenigen der Antiarrhythmika der Klasse I verschieden ist. In der Tat blockieren sie den nicht-inaktivierten Natriumkanal und verringern so die Komponente des Natriumstroms mit langsamer Inaktivierung. Dies ist bei dem Derivat R 56865 der Fall, das ursprünglich als antianoxisches/antihypoxisches Mittel entwickelt wurde (EP 0 184 257) und dessen kardioprotektive Wirkung über den Spannungs-abhängigen Natriumkanal erst kürzlich aufgezeigt wurde (J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998, 31, 800). Andere Derivate, die unter anderem als Herzzellen-Schutzmittel beansprucht worden sind, könnten einen Teil dieser Unterklasse bilden. Es handelt sich beispielsweise um das Derivat CRE-319M2 (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1998, 358 (Supp. 2), 508), 1-cis-Diltiazem (Eur. J. Pharmacol. 2000, 391, 217), KC 12291 (Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1998, 358, 554), CP-060S (J. Cardiovasc. Pharmacol. 1999, 33, 70), ST-6 (Drug Data Report 2000, 22, 790), die Benzofuranone, die in der internationalen Anmeldung WO 96/12718 beschrieben sind, die Benzo(thia/oxa)zine, die in den internationalen Anmeldungen WO 97/05134 und WO 00/43291 beschrieben sind, und die Arylisothioharnstoffe, die in der internationalen Anmeldung WO 00/43011 beschrieben sind.

**[0024]** Jedoch ist, obwohl die Verbindungen, die der dritten Unterklasse angehören, ein starkes Potential als Herzzellen-Schutzmittel aufweisen, keine vollständig zufriedenstellend:

- entweder aufgrund ihrer unzureichenden Selektivität gegenüber anderen Spannungsabhängigen Ionenkanälen, insbesondere dem K<sup>+</sup>- und/oder Ca<sup>++</sup>-Kanal;
- oder aufgrund ihrer unzureichenden Selektivität gegenüber den Spannungs-abhängigen Neuronen- und/oder (Skelett und/oder glatten) Muskel-Natriumkanälen;
- oder aufgrund ihrer unzureichenden Selektivität gegenüber der Komponente des Natriumstroms mit ra-

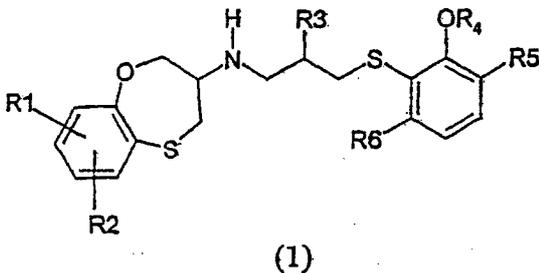
scher Inaktivierung;

– oder aufgrund ihrer Wechselwirkung mit anderen Rezeptor- und/oder enzymatischen Systemen.

**[0025]** Aus diesem Grund ist die Entwicklung von neuen Molekülen, die der dritten Unterklasse angehören, aber selektiver sind als die früheren Moleküle, sehr wünschenswert.

**[0026]** Nun haben die Erfinder überraschend entdeckt, dass Verbindungen, die Derivate von 3-Arylthiopropylamino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin sind, sich spezifisch der Natrium-Überladung entgegenstellen, die durch die Ischämie induziert wird, indem sie direkt und selektiv auf der Ebene des Spannungs-abhängigen nicht-inaktivierten Natriumkanals wirken. Derartige Verbindungen, welche die Natrium-Überladung abschwächen können, die durch die Ischämie induziert wird, sind Zellschutzmittel, daher global Herzschutzmittel und aus diesem Grund potentiell für die Behandlung von Krankheiten nützlich, die mit einer Natrium-Überladung verbunden sind, insbesondere der Koronarinsuffizienz, für die ein starker therapeutischer Bedarf besteht.

**[0027]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demgemäß eine neue Familie von Verbindungen, welche der allgemeinen Formel (1) entsprechen



in der

$R_1$  und  $R_2$ , identisch oder verschieden:

- ein Wasserstoffatom;
- ein Fluoratom oder ein Chloratom;
- eine Hydroxygruppe;
- einen Alkylrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- einen Cyclopropylrest;
- einen Cyclopropoxyrest darstellen oder,
- wenn die Gruppen  $R_1$  und  $R_2$  benachbarte Positionen an dem aromatischen Ring einnehmen, sie dann mit den Kohlenstoffatomen, welche sie tragen, einen Kohlenstoffcyclus oder einen nicht-aromatischen sauerstoffhaltigen Heterocyclus mit fünf Ringgliedern bilden;

$R_3$ :

- einen Alkylrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- eine Hydroxygruppe oder einen Methoxyrest darstellt;

$R_4$ :

- ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest darstellt und

$R_5$  und  $R_6$ , identisch oder verschieden:

- ein Wasserstoffatom;
- einen Alkylrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- einen Alkoxyrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- einen Alkylthioest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- einen Alkylaminorest darstellen,

mit der Maßgabe, dass, wenn  $R_4$  einen Methylrest darstellt, dann  $R_5$  ein Wasserstoffatom, einen Alkoxyrest, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, einen Alkylthioest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, oder einen Alkylaminorest darstellt oder

die Gruppen  $OR_4$  und  $R_5$  mit den Kohlenstoffen, welche sie tragen, einen nicht-aromatischen Heterocyclus mit fünf oder sechs Ringgliedern bilden, der mindestens ein Sauerstoffatom enthält, und  $R_6$  wie vorstehend definiert ist,

deren Additionssalze und die Hydrate dieser Additionssalze mit pharmazeutisch annehmbaren Mineralsäuren oder organischen Säuren,

sowie deren tautomere Formen, die Enantiomere und die Mischungen von Enantiomeren und die reinen Stereoisomere entweder in racemischer Mischung oder nicht.

**[0028]** Die Erfindung betrifft spezieller Derivate der Formel (1), in der:

$R_1$  und  $R_2$ , identisch oder verschieden:

- ein Wasserstoffatom;
- ein Fluoratom oder ein Chloratom;
- eine Hydroxygruppe;
- einen Alkylrest, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche die Reste Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl umfasst;
- einen Cyclopropylrest;
- einen Alkoxyrest, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche die Reste Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Isopropoxy umfasst;
- einen Cyclopropoxyrest darstellen oder,
- wenn die Gruppen  $R_1$  und  $R_2$  benachbarte Positionen an dem aromatischen Ring einnehmen, dann  $R_1 R_2$   $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$  oder  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$  darstellt;

$R_3$ :

- einen Alkylrest, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche die Reste Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl umfasst;
- eine Hydroxygruppe oder einen Methoxyrest darstellt;

$R_4$ :

- ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest darstellt und

$R_5$  und  $R_6$ , identisch oder verschieden:

- ein Wasserstoffatom;
- einen Alkylrest, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche die Reste Methyl, Ethyl und Isopropyl umfasst;
- einen Alkoxyrest, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche die Reste Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Isopropoxy umfasst;
- einen Alkylthioest, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche die Reste Methylthio, Ethylthio und Isopropylthio umfasst;
- einen Alkylaminorest, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche die Reste N-Methylamino und N,N-Dimethylamino umfasst, darstellen; oder

$R_4$   $R_5$  einen Rest darstellt, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$  und  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_4-$  umfasst, und  $R_6$  wie vorstehend definiert ist, deren Additionssalze und die Hydrate dieser Additionssalze mit pharmazeutisch annehmbaren Mineralsäuren oder organischen Säuren, sowie deren tautomere Formen, die Enantiomere und die Mischungen von Enantiomeren und die reinen Stereoisomere entweder in racemischer Mischung oder nicht.

**[0029]** In einer speziellen Ausführungsform der Erfindung sind Derivate der Formel (1) aus der Gruppe ausgewählt, welche umfasst:

- 3-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-methoxypropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;
- 3-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-hydroxypropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;
- 3-[3-(2-Hydroxyphenylthio)-2-hydroxypropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;
- 3-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;
- 3-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-ethylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;
- 3-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-n-propylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;
- 3-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-isopropylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;
- 3-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-methylpropyl]amino-7-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;
- 3-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-methylpropyl]amino-6-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;
- 3-[3-(2-Hydroxy-3-methylphenylthio)-2-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;
- 3-[3-(2-Hydroxyphenylthio)-2-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;
- 3-[3-(2-Hydroxy-3-ethylphenylthio)-2-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;
- 3-[3-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-thio)-2-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;
- 3-[3-(2-Hydroxy-3-methylphenylthio)-2-ethylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;
- 3-[3-(2-Hydroxy-3-methylphenylthio)-2-isopropylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;
- 3-[3-(2-Hydroxy-3-methylphenylthio)-2-methylpropyl]amino-6-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;

3-[3-(2-Hydroxy-3-methoxyphenylthio)-2-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2,3-Dimethoxyphenylthio)-2-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2-Hydroxy-3-isopropylphenylthio)-2-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2-Hydroxy-6-methylphenylthio)-2-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin,  
 deren Additionssalze und die Hydrate dieser Additionssalze mit pharmazeutisch annehmbaren Mineralsäuren  
 oder organischen Säuren,  
 sowie deren tautomere Formen, die Enantiomere und die Mischungen von Enantiomeren und die reinen Stereoisomere entweder in racemischer Mischung oder nicht.

**[0030]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel (1) können in mehreren tautomeren Formen vorliegen. Derartige tautomere Formen sind, obwohl sie nicht explizit in der vorliegenden Anmeldung zitiert sind, um die graphische Darstellung der näher ausgeführten Formenn zu vereinfachen, nichtsdestoweniger im Anwendungsbereich der Erfindung eingeschlossen.

**[0031]** Die Verbindungen der Erfindung umfassen zwei asymmetrische Kohlenstoffatome in ihrer Struktur. Aus diesem Grund liegen sie in Form von Enantiomeren und Diastereoisomeren vor. Die Erfindung betrifft ebenfalls jedes reine Stereoisomer, d. h., das mit weniger als 5% eines anderen Stereoisomers verbunden ist, oder eine Mischung mit anderen Stereoisomeren, wie die Mischung von einem oder mehreren Stereoisomeren in allen Verhältnissen. Die Verbindungen der Erfindung können demgemäß als reine Stereoisomere oder racemische oder nicht-racemische Mischungen von Stereoisomeren vorkommen. Jedoch ist unter den vielen Stereoisomeren, die von einer Verbindung der Formel (1) existieren, das Enantiomer, dessen asymmetrisches Kohlenstoffatom C(3) des Fragments 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin die absolute Konfiguration (R) aufweist, und dessen asymmetrisches Kohlenstoffatom, das die Gruppe R<sub>3</sub> trägt, die absolute Konfiguration (S) aufweist, in allen Fällen bevorzugt.

**[0032]** Die Beschreibungen R und S, die verwendet werden, um die absolute Konfiguration der Isomeren-erzeugenden Kohlenstoffatome anzugeben, die in den Molekülen der Formel (1) enthalten sind, sind wie in der Prioritätsregel von Cahn-Ingold-Prelog definiert (E. L. Eliel und S. H. Wilen, Stereochemistry of Organic Compounds, 1994, John Wiley & Sons, Inc., Kapitel 5, 104–12).

**[0033]** In einer anderen speziellen Ausführungsform der Erfindung weisen die Derivate der allgemeinen Formel (1) am asymmetrischen Kohlenstoffatom C(3) des Fragments 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin die absolute Konfiguration (R) und am asymmetrischen Kohlenstoffatom, das die Gruppe R<sub>3</sub> trägt, die absolute Konfiguration (S) auf.

**[0034]** In einer weiteren besonders vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung sind die Derivate der allgemeinen Formel (1) aus der Gruppe ausgewählt, welche die folgenden Stereoisomere umfasst:

3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-methoxypropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-hydroxypropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Hydroxyphenylthio)-2-(S)-hydroxypropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-ethylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-n-propylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-isopropylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-7-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-6-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Hydroxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Hydroxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Hydroxy-3-ethylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-thio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Hydroxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-ethylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Hydroxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-isopropylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Hydroxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-6-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Hydroxy-3-methoxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2,3-Dimethoxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Hydroxy-3-isopropylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Hydroxy-6-methylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin,  
 deren Additionssalze und die Hydrate dieser Additionssalze mit pharmazeutisch annehmbaren Mineralsäuren  
 oder organischen Säuren,

sowie deren tautomere Formen, die Enantiomere und die Mischungen von Enantiomeren und die reinen Stereoisomere entweder in racemischer Mischung oder nicht.

**[0035]** Die Erfindung betrifft auch die Säureadditionssalze und gegebenenfalls die Hydrate der Additionssalze der Verbindungen der allgemeinen Formel (1) mit pharmazeutisch annehmbaren Mineralsäuren oder organischen Säuren.

**[0036]** Die Erfindung erstreckt sich auch auf ein Verfahren zur Herstellung der Derivate der allgemeinen Formel (1).

**[0037]** Das chemische Verfahren, das für die Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (1) verwendet wird, hängt von der Natur der Substituenten  $R_3$  und  $R_4$  ab.

**[0038]** Die Verbindungen der Formel (1) können durch eines der Verfahren (a), (b) oder (c) erhalten werden, die in dem Schema A beschrieben sind, das folgt und im Anhang 1 veranschaulicht ist.

#### Schema A

**[0039]** Gemäß dem Verfahren (a) wird, wenn der Rest  $R_3$  von einer Hydroxygruppe verschieden ist und  $R_4$  eine Methylgruppe darstellt: die Verbindung der Formel (1) durch reduktive Aminierung des Aldehyds der Formel (II) mittels eines primärenamins der Formel (I) oder eines Salzes des primärenamins der Formel (I) hergestellt. Der Aldehyd der Formel (II) kann isoliert werden, bevor er in die reduktive Aminierungsreaktion eingeführt wird, oder er kann, ohne zuvor isoliert zu werden, in die reduktive Aminierungsreaktion eingeführt werden. Das verwendete Reduktionsmittel in der betreffenden reduktiven Aminierungsreaktion kann ein einfaches oder komplexes Borhydrid sein, beispielsweise Natriumborhydrid, Kaliumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Natriumtriacetoxyborhydrid.

**[0040]** Gemäß dem Verfahren (b) wird, wenn  $R_3$  eine Hydroxygruppe ist: die Verbindung der Formel (1) durch regioselektive Öffnung des Epoxids der Formel (III) mittels des geeigneten Arylthiophenols der Formel (IV) hergestellt (Synth. Commun. 1996, 26(23), 4459). Das Epoxid der Formel (III) wird selbst ausgehend von einer Vorstufe des Typs 3-[(1-Chlor-2-hydroxypropyl)amino]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin erhalten, die im Schema A nicht angegeben ist, da sie nicht isoliert wird. In der Tat haben die Erfinder entdeckt, dass es experimentell vorteilhafter ist, das betreffende Zwischenprodukt nicht zu isolieren, sondern den folgenden Schritt der intramolekularen Cyclisierung in situ durchzuführen und nur das Epoxid der Formel (III) rein zu isolieren. Das Epoxid (III) geht aus der Reaktion zwischen dem primären Amin der Formel (I) und einem Epichlorhydrin, das im Handel erhältlich ist, gemäß klassischen Techniken der organischen Chemie hervor (J. Org. Chem. 1990, 55(9), 2920; WO 00/48987). Unter den von den Erfindern verwendeten experimentellen Bedingungen ist der nukleophile Angriff desamins der Formel (I) am Epichlorhydrin sowohl chemo- als auch regioselektiv.

**[0041]** Gemäß dem Verfahren (c) wird, wenn  $R_3$  von einer Hydroxygruppe verschieden ist und  $R_4$  ein Wasserstoffatom ist: die Zwischenproduktverbindung der Formel (VI) ausgehend von dem Amin der Formel (I) und dem Aldehyd der Formel (V) gemäß einem Verfahren hergestellt, das mit dem im Verfahren (a) beschriebenen identisch ist. Ein Schritt der Schutzgruppenentfernung von der Phenol-Funktion der Verbindung (VI) ermöglicht anschließend, dass man zu der erwarteten Verbindung der Formel (I) gelangt (Eur. J. Org. Chem. 2000, 18, 3223).

**[0042]** Die Verbindungen der Formel (1) können durch ein oder mehrere Verfahren gereinigt werden, die aus Flüssigphasen-Chromatographietechniken ausgewählt sind. Sie können anschließend, wenn man es wünscht, mittels einer pharmakologisch annehmbaren organischen oder anorganischen Säure in ihr Salz übergeführt werden.

**[0043]** Die Herstellung der primären Amine der Formel (I) ist in dem Schema B beschrieben, das folgt und im Anhang 2 veranschaulicht ist.

#### Schema B

**[0044]** Das Zwischenprodukt N-Boc-(2-Hydroxyphenyl)cystein (VIII) wird auf ähnliche Weise hergestellt wie das N-Boc-(4-Hydroxyphenyl)-L-cystein, das in der internationalen Anmeldung WO 00/20441 beschrieben ist. Die Carbonsäure-Funktion der Verbindung der Formel (VIII) wird anschließend in eine primäre Alkohol-Funktion überführt. Diese Reaktion kann vorteilhaft durch Reduktion eines Zwischenprodukts in Form eines ge-

mischten Anhydrids, welches in situ gebildet wird, mittels eines einfachen oder komplexen Borhydrids gemäß einer dem organischen Chemiker vertrauten "Eintopf"-Technik bewirkt werden. Der primäre Alkohol der Formel (IX) wird anschließend beispielsweise mittels einer intramolekularen Mitsunobu-Reaktion cyclisiert, um die cyclische Verbindung zu ergeben, die (X) entspricht. Das primäre Amin der Formel (I) wird durch Abspalten der tert-Butoxycarbonylgruppe mittels einer protischen Säure, wie beispielsweise Trifluoressigsäure, erhalten (T. W. Greene und P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1999, John Wiley & Sons, Inc., 3. Aufl.; Kap. 7, 518–25). Das primäre Amin der Formel (I) kann, wenn man es wünscht, in die Salzform überführt werden und in Form des kristallisierten, nicht hygroskopischen und unter normalen Bedingungen der Temperatur und des Lichts stabilen Hydrochlorids oder Hydrobromids aufbewahrt werden.

**[0045]** Das chemische Verfahren, das für die Herstellung der Aldehyde der allgemeinen Formel (II) und (V) verwendet wird, hängt von der Natur der Substituenten  $R_3$  und  $R_4$  ab.

**[0046]** Die Aldehyde der Formel (IIa) und (Va), ein spezieller Fall der Verbindungen der Formel (II) und (V), in denen  $R_3$  eine Methoxygruppe ist, können gemäß dem Verfahren hergestellt werden, das im Schema C beschrieben ist, das folgt und im Anhang 3 veranschaulicht ist.

#### Schema C

**[0047]** Die primäre Alkohol-Funktion des Zwischenprodukts vom Typ 3-Arylthio-1,3-propandiol (XI), das auf ähnliche Weise hergestellt wird, wie es im Patent FR 1 064 619 beschrieben ist, wird in Form des Trithylethers gemäß einem Verfahren geschützt, das analog zu dem von Kim beschrieben ist (J. Org. Chem. 1992, 57(5), 1605). Die sekundäre Alkohol-Funktion der Verbindung der Formel (XII), die in Form eines Alkalialkoholats aktiviert ist, wird dann mittels eines Halogenids oder Methylsulfats methyliert, um die entsprechende Verbindung der Formel (XIII) zu ergeben. Die primäre Alkohol-Funktion der Verbindung der Formel (XIII) wird anschließend durch Hydrolyse der Triphenylmethylgruppe in saurem protischem Medium freigesetzt (T. W. Greene und P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1999, John Wiley & Sons, Inc., 3. Aufl.; Kap. 2, 102–4).

**[0048]** Gemäß dem Weg (a) wird, wenn  $R_4$  ein Methylrest ist, der Aldehyd der Formel (IIa) durch Oxidation des primären Alkohols der Formel (XIV) erhalten. Die betreffende Reaktion kann mittels eines aktivierten Derivats von Dimethylsulfoxid, wie beispielsweise Dimethylsulfoxid, das durch den Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex aktiviert ist, Dimethylsulfoxid, das durch Oxalylchlorid oder durch ein Oxidationsmittel vom Typ hyperwertiges Iod, wie beispielsweise das Dess-Martin-Reagenz, aktiviert ist, gemäß dem organischen Chemiker vertrauten klassischen Techniken bewirkt werden.

**[0049]** Was das Zwischenprodukt der Formel (XIII) betrifft, wird, wenn der Rest R eine Methoxymethyl-(MOM-)Gruppe darstellt, die Detritylierung der primären Alkohol-Funktion in saurem Medium von der Hydrolyse der Methoxymethyl-(MOM-)Gruppe, die von der Phenol-Funktion getragen wird, begleitet. Die erhaltene Verbindung ist demnach in diesem Fall das dihydroxylierte Derivat (XIV,  $R_4 = H$ ). Die Phenol-Funktion des Zwischenprodukts (XIV,  $R_4 = H$ ) muss geschützt werden, bevor die Oxidation der primären Alkohol-Funktion gemäß dem Weg (b) bewirkt wird. Dies wird durch eine chemoselektive Alkylierung der Phenol-Funktion mittels Chlormethylmethylether gemäß einer Versuchsvorschrift durchgeführt, die mit derjenigen identisch ist, die in J. Org. Chem. 1998, 63(10), 3260 beschrieben ist. Die Oxidation des primären Alkohols (XV) zum Aldehyd der Formel (Va) wird anschließend auf ähnliche Weise wie diejenige durchgeführt, die für die Oxidation des Alkohols (XIV,  $R_4 = CH_3$ ) zum Aldehyd (IIa) verwendet wird, siehe Weg (a).

**[0050]** Die Herstellung der Aldehyde der Formeln (II) und (V), in denen der Rest  $R_3$  eine Alkylgruppe darstellt, insbesondere diejenige der Aldehyde der Formeln (IIb-g) und (Vb-j), ist in dem Schema D beschrieben, das folgt und im Anhang 4 veranschaulicht ist.

#### Schema D

**[0051]** Die Aldehyde der Formel (IIb-g) und (Vb-j) stammen von einer gemeinsamen Vorstufe des Typs 2-Alkyl-3-arylthioprop-1-ol der Formel (XX) ab. Diese Zwischenprodukte werden durch Umsetzung des geeigneten Arylthiols der Formel (IV) oder eines Alkalisalzderivates des Arylthiols mit 3-Brom-2-methylpropan-1-ol, das im Handel erhältlich ist, oder mit 2-Alkyl-3-hydroxypropyl-p-toluolsulfonat der Formel (XIX) erhalten, dessen Herstellungsverfahren nachstehend beschrieben wird.

**[0052]** Die Verbindung der Formel (XVI), die gemäß dem von Fukumoto in J. Org. Chem. 1996, 61(2), 677 beschriebenen Verfahren hergestellt wird, wird mittels Lithiumborhydrid in Tetrahydrofuran (THF) gemäß einer

Versuchsvorschrift, die der in J. Org. Chem. 1994, 59(18), 5317 oder in Synth. Commun. 1990, 20(2), 307 beschriebenen ähnlich ist, zum Alkohol (XVII) reduziert. Die primäre Alkohol-Funktion der Verbindung der Formel (XVII) wird zuvor in den p-Toluolsulfonsäureester (das Tosylat) der Formel (XVIII) überführt. Die Verbindung der Formel (XVIII) kann dann durch Hydrogenolyse in Anwesenheit eines Palladium-Katalysators gemäß einem Verfahren, das dem in J. Am. Chem. Soc. 1999, 121(43), 9967 beschriebenen ähnlich ist, debenzylisiert werden, um die erwartete Verbindung (XIX) zu ergeben.

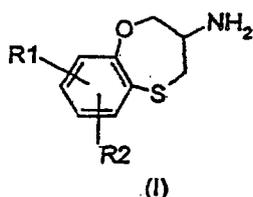
**[0053]** Gemäß dem Weg (a) kann das Zwischenprodukt der Formel (XX), indem  $R_4$  ein Methylrest ist oder mit der benachbarten Gruppe  $R_5$  einen Heterocyclus bildet, gemäß einem Verfahren, das dem vorstehend beschriebenen für die Oxidation des Alkohols (XIV,  $R_4 = CH_3$ ) zum Aldehyd (IIa) (siehe Schema c, Weg (a)) ähnlich ist, direkt zum Aldehyd der Formel (II) oxidiert werden. Jedoch gelten in dem Fall, in dem eine Enantiomerenreinheit des asymmetrischen Kohlenstoffatoms, welches den Rest  $R_3$  trägt, in der Vorstufe der Formel (XX) in der Endverbindung der Formel (1) erhalten werden muss, die folgenden Beschränkungen:

- die Oxidationsreaktion des Alkohols (XX) zum Aldehyd (II) wird gemäß dem Verfahren von Swern, modifiziert gemäß Evans (J. Am. Chem. Soc. 1993, 115(24), 11446), bewirkt;
- der Aldehyd der Formel (II) wird nicht isoliert, sondern in situ in dem anschließenden Schritt der reduktiven Aminierung verwendet (siehe Schema A, Verfahren (a)).

**[0054]** Gemäß dem Weg (b) wird die Phenol-Funktion der Verbindung der Formel (XX) entweder in den Methoxymethylether (XXIa,  $R = MOM$ ) oder in den Methylether (XXIb,  $R = CH_3$ ) überführt. Die Oxidation des Alkohols (XXI) zum Aldehyd (II) oder (V) wird anschließend gemäß einem Verfahren bewirkt, das mit demjenigen identisch ist, das für die Herstellung des Aldehyds (II) ausgehend vom Alkohol (XX) verwendet wird (siehe Schema D, Weg (a)). Die Beschränkungen, die für die Oxidation des Alkohols (XX) zum Aldehyd (II) sowie für die Verwendung des Aldehyds in der folgenden reduktiven Aminierungsreaktion gelten, gelten auch für die Oxidation des Alkohols (XXI) zum Aldehyd (II) oder (V) sowie deren Verwendung in der reduktiven Aminierungsreaktion.

**[0055]** Die Verbindungen des Arylthiol-Typs der Formel (IV), die als Zwischenprodukte bei der Herstellung der Aldehyde der Formeln (II) und (V) sowie bei der Herstellung gewisser primärer Amine der Formel (I) verwendet werden, sind entweder im Handel erhältlich oder in der Literatur beschrieben (d. h. Heterocycles 1999, 50(2), 681; J. Heterocyclic Chem. 1998, 35(3), 699; JP 08143533; JP 06293640; Synth. Commun. 1994, 24(1), 35; J. Org. Chem. 1994, 59(16), 4618; Drug Metab. Dispos. 1992, 20(5), 688; J. Org. Chem. 1990, 55(9), 2736; J. Med. Chem. 1990, 33(5), 1491; J. Med. Chem. 1989, 32(10), 2399; EP 200 212; J. Org. Chem. 1979, 44(26), 4971; J. Pharm. Sci. 1976, 65(10), 1554, DE 24 11 826; Gazz. Chim. Ital. 1969, 99(11), 1095; Gazz. Chim. Ital. 1969, 99(4), 397; J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 568) oder werden gemäß Verfahrensweisen hergestellt, die in den Beispielen beschrieben sind, welche die vorliegende Erfindung erläutern.

**[0056]** Gegenstand der Erfindung sind auch die Amine der Formel (I)



in der

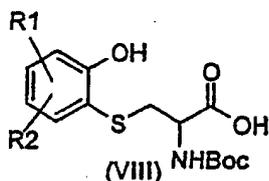
$R_1$  und  $R_2$ , identisch oder verschieden:

- ein Wasserstoffatom;
- ein Fluoratom oder ein Chloratom;
- eine Hydroxygruppe;
- einen Alkylrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- einen Cyclopropylrest;
- einen Alkoxyrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- einen Cyclopropylrest darstellen oder,
- wenn die Gruppen  $R_1$  und  $R_2$  benachbarte Positionen an dem aromatischen Cyclus einnehmen, diese zusammen mit den Kohlenstoffatomen, welche sie tragen, einen Kohlenstoffcyclus oder einen nicht-aromatischen sauerstoffhaltigen Heterocyclus mit fünf Ringgliedern bilden;

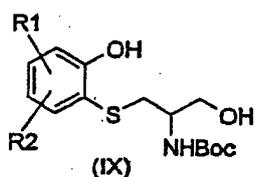
die als Zwischenprodukte bei der Synthese von Verbindungen der Formel (1) nützlich sind.

[0057] In einer besonders vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung sind die Amine der Formel (I) diejenigen, in denen das asymmetrische Kohlenstoffatom C(3) die absolute Konfiguration (R) aufweist.

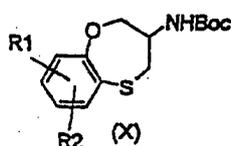
[0058] Gegenstand der Erfindung ist auch das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man N-Boc-(2-Hydroxyphenyl)cystein der Formel (VIII)



durch Reduktion eines gemischten Anhydrid-Zwischenprodukts, das in situ gebildet wird, mittels eines einfachen oder komplexen Borhydrids gemäß einer "Eintopf"-Technik in den primären Alkohol der Formel (IX)

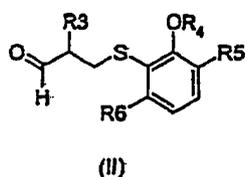


überführt, dann die Verbindung (IX) cyclisiert, um die cyclische Verbindung zu erhalten, die (X) entspricht



welche man mit einer erotischen Säure behandelt, um das Amin der Formel (I) zu erhalten, welches man in die Salzform überführt, falls man es wünscht.

[0059] Gegenstand der Erfindung sind auch Aldehyde der Formel (II)



in der

R<sub>3</sub>:

- einen Alkylrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, oder einen Methoxyrest darstellt,

R<sub>4</sub>:

- ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest darstellt und

R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub>, identisch oder verschieden:

- ein Wasserstoffatom;
- einen Alkylrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- einen Alkoxyrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- einen Alkylthioest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- einen Alkylaminorest darstellen,

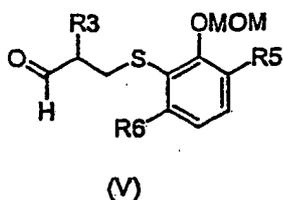
mit der Maßgabe, dass, wenn R<sub>4</sub> einen Methylrest darstellt, dann R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom, einen Alkoxyrest, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, einen Alkylthioest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, oder einen Alkylaminorest darstellt oder

- die Gruppen OR<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> mit den Kohlenstoffen, welche sie tragen, einen nicht-aromatischen Heterocyclus mit fünf oder sechs Ringgliedern bilden, der mindestens ein Sauerstoffatom enthält, und R<sub>6</sub> wie vorstehend definiert ist,

die als Zwischenprodukte bei der Synthese von Verbindungen der Formel (I) nützlich sind.

**[0060]** In einer speziellen Ausführungsform der Erfindung sind die Aldehyde der Formel (II) diejenigen, in denen das asymmetrische Kohlenstoffatom, das die Gruppe  $R_3$  trägt, die absolute Konfiguration (S) aufweist.

**[0061]** Gegenstand der Erfindung sind auch die Aldehyde der Formel (V)



in der

$R_3$ :

- einen Alkylrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, oder einen Methoxyrest darstellt und

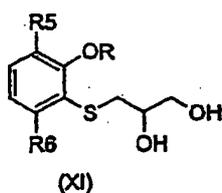
$R_5$  und  $R_6$ , identisch oder verschieden:

- ein Wasserstoffatom;
- einen Alkylrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- einen Alkoxyrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- einen Alkylthioest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- einen Alkylaminorest darstellen,

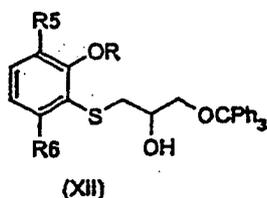
die als Zwischenprodukte bei der Synthese von Verbindungen der Formel (I) nützlich sind.

**[0062]** Gemäß einer vorteilhaften Ausführungsform der Erfindung sind die Aldehyde der Formel (V) diejenigen, in denen das asymmetrische Kohlenstoffatom, das die Gruppe  $R_3$  trägt, die absolute Konfiguration (S) aufweisen.

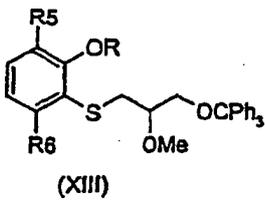
**[0063]** Gegenstand der Erfindung ist auch das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IIa), in der  $R_3$  eine Methoxygruppe darstellt, und von Verbindungen der Formel (Va), in der  $R_3$  eine Methoxygruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass die primäre Alkohol-Funktion des Zwischenprodukts vom Typ 3-Arylthio-1,2-propandiol (XI)



worin R einen Methyl- oder Methoxymethylrest darstellt und  $R_5$  und  $R_6$  wie in Anspruch 1 definiert sind, in Form eines Tritylethers der Formel (XII)

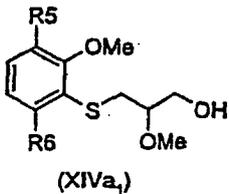


geschützt wird, in Form eines alkalischen Alkoholats aktiviert wird, dann mittels eines Methylhalogenids oder -sulfats methyliert wird, um die Verbindung der Formel (XIII) zu ergeben,

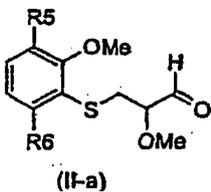


in der R wie vorstehend definiert ist, und dass man die primäre Alkohol-Funktion durch Hydrolyse der Triphenylmethyl-Gruppe in saurem protischem Medium freisetzt und

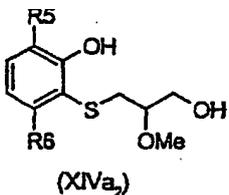
– wenn R ein Methylrest ist, eine Verbindung der Formel (XIVa1) erhält,



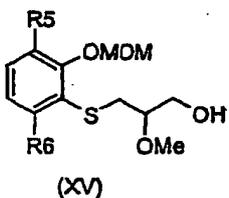
bei der man den primären Alkohol oxidiert und eine Verbindung der Formel (IIa) erhält,



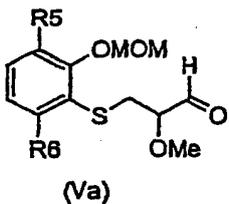
– wenn R ein Methoxymethylrest ist, eine Verbindung der Formel (XIVa2) erhält,



bei der man die Phenol-Funktion durch chemoselektive Alkylierung mittels Chlormethylmethylether schützt und eine Verbindung der Formel (XV) erhält,

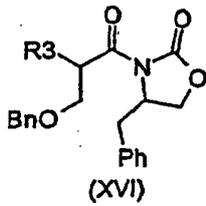


bei der man den primären Alkohol oxidiert und eine Verbindung der Formel (Va) erhält.

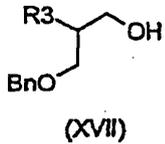


**[0064]** Gegenstand der Erfindung ist auch das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln (II) und (V), insbesondere der Verbindungen der Formel (IIb-g) und der Verbindungen der Formel (Vb-j), in denen R<sub>3</sub> einen Alkylrest darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man

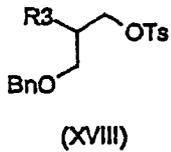
– entweder eine Verbindung der Formel (XVI)



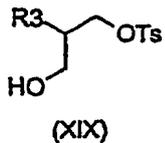
in der  $R_3$  einen Alkylrest, verzweigt oder nicht, darstellt, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, reduziert und einen Alkohol der Formel XVII



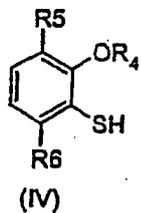
erhält, den man in einen p-Toluolsulfonsäureester (ein Tosylat) der Formel (XVIII)



überführt, welchen man in Anwesenheit eines Palladium-Katalysators einer Hydrogenolyse unterzieht, um die Verbindung XIX



zu ergeben, welche man mit einer Verbindung der Formel (IV), gegebenenfalls in Form eines Alkalisalzes,



in der

$R_4$ :

– ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest darstellt und

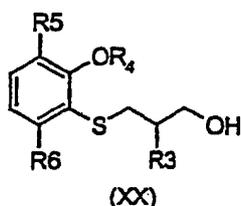
$R_5$  und  $R_6$ , identisch oder verschieden:

- ein Wasserstoffatom;
- einen Alkylrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- einen Alkoxyrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- einen Alkylthioest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- einen Alkylaminorest darstellen,

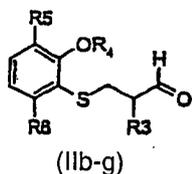
mit der Maßgabe, dass, wenn  $R_4$  einen Methylrest darstellt, dann  $R_5$  ein Wasserstoffatom, einen Alkoxyrest, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, einen Alkylthioest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, oder einen Alkylaminorest darstellt, oder

die Gruppen  $OR_4$  und  $R_5$  mit den Kohlenstoffen, welche sie tragen, einen nicht-aromatischen Heterocyclus mit fünf oder sechs Kettengliedern bilden, der mindestens ein Sauerstoffatom enthält, und  $R_6$  wie vorstehend definiert ist,

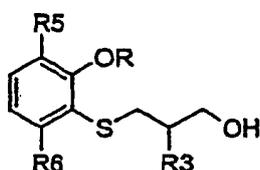
– oder dass man 3-Brom-2-methylpropan-1-ol mit einer Verbindung der Formel (IV) reagieren lässt und eine Verbindung der Formel (XX) erhält,



dann, wenn  $R_4$  ein Alkylrest ist oder mit der benachbarten Gruppe  $R_5$  einen Heterocyclus bildet, direkt eine Oxidation der Verbindung der Formel (XX) zu einem Aldehyd der Formel (IIb-g) durchführt,

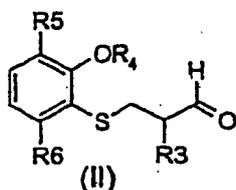


oder, wenn  $R_4$  ein Wasserstoffatom ist, dann die Phenol-Funktion der Verbindung der Formel (XX) in die Verbindung der Formel (XXI) überführt wird,

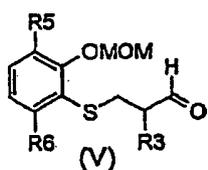


(XXI,  $R = \text{CH}_3$  oder MOM)

in der R einen Methoxymethylrest (XXIa,  $R = \text{MOM}$ ) oder einen Methylrest (XXIb,  $R = \text{CH}_3$ ) darstellt, dann der Alkohol (XXIa) zum Aldehyd (II)



und der Alkohol (XXIb) zum Aldehyd (V) oxidiert wird



**[0065]** Gegenstand der Erfindung sind auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff mindestens eines der Derivate der allgemeinen Formel (1) oder eines seiner Additionssalze oder Hydrate seiner Additionssalze in Verbindung mit einem oder mehreren pharmazeutisch inerten Trägern oder anderen pharmazeutisch annehmbaren Vehikeln und gegebenenfalls mit einem weiteren Medikament enthalten.

**[0066]** Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können beispielsweise Zusammensetzungen sein, die auf oralem, nasalem, sublingualem, rektalem oder parenteralem Weg verabreichbar sind. Als Beispiele für Zusammensetzungen, die auf oralem Weg verabreichbar sind, kann man Tabletten, Kapseln, Granalien, Pulver und orale Lösungen oder Suspensionen anführen.

**[0067]** Geeignete Formulierungen für die gewählte Form der Verabreichung sind bekannt und beispielsweise in: Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 19. Auflage, 1995, Mack Publishing Company, beschrieben.

**[0068]** Die wirksame Dosis einer erfindungsgemäßen Verbindung variiert als Funktion von zahlreichen Parametern, wie beispielsweise dem gewählten Verabreichungsweg, dem Gewicht, dem Alter, dem Geschlecht, der

Natur der Krankheit und der Empfindlichkeit des zu behandelnden Individuums. Als Folge wird die optimale Dosierung als Funktion der vom Spezialisten auf dem Gebiet als erheblich beurteilten Parameter festgelegt. Obwohl die wirksamen Dosen einer erfindungsgemäßen Verbindung in großem Maß variieren können, könnten sich die täglichen Dosen zwischen 0,01 mg und 100 mg pro kg Körpergewicht des zu behandelnden Individuums erstrecken. Eine tägliche Dosis einer erfindungsgemäßen Verbindung zwischen 0,10 mg und 50 mg einschließlich pro kg Körpergewicht des zu behandelnden Individuums wird jedoch vorgezogen.

**[0069]** Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen sind bei der Behandlung von stabiler Herzbräune, instabiler Herzbräune, Herzinsuffizienz, dem langem QT-Syndrom angeborenen Ursprungs, Myokardinfarkt und Herzrhythmusstörungen nützlich.

**[0070]** Sie können auch bei der Behandlung von Zerebralischämie, transitorischen ischämischen Anfällen, Neuropathien traumatischer oder ischämischer Natur und Epilepsie und bei der Behandlung von Schmerzen neuropathischen Ursprungs und neurodegenerativen Krankheiten nützlich sein.

#### Beispiele

**[0071]** Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, aber beschränken sie auf keinerlei Weise:

- Die Beispiele 1 bis 4 erläutern die Synthese der Zwischenprodukte I gemäß dem Schema B,
- die Beispiele 5 und 6 erläutern die Synthese der Zwischenprodukte IIa gemäß dem Schema C,
- die Beispiele 7 bis 15 erläutern die Synthese der Zwischenprodukte IIb-g gemäß dem Schema D,
- die Beispiele 16 und 17 erläutern die Synthese der Zwischenprodukte III des Verfahrens b, das im Schema A veranschaulicht ist,
- die Beispiele 18 bis 25 erläutern die Synthese der Zwischenprodukte V gemäß dem Weg c, der im Schema D veranschaulicht ist,
- die Beispiele 26 bis 34 erläutern die Synthese der Zwischenprodukte VIa-j gemäß dem Verfahren c, das im Schema A veranschaulicht ist, und
- die Bezugsbeispiele 1 bis 26 erläutern die Synthese von Verbindungen der Formel (1) gemäß dem Schema A.

**[0072]** In den nachstehenden Beispielen und Bezugsbeispielen:

- (i) wird der Fortschritt der Reaktionen durch Dünnschichtchromatographie (DSC) verfolgt, und entsprechend sind die Reaktionszeiten nur hinweisend erwähnt;
- (ii) können die verschiedenen kristallinen Formen verschiedene Schmelzpunkte ergeben; die in der vorliegenden Anmeldung mitgeteilten Schmelzpunkte sind diejenigen der Produkte, die gemäß dem beschriebenen Verfahren hergestellt wurden, und sind nicht korrigiert;
- (iii) ist die Struktur der erhaltenen erfindungsgemäßen Produkte durch kernmagnetische Resonanz-(NMR-), Infrarot-(IR-)Spektren und durch Elementaranalyse bestätigt, wird die Reinheit der Endprodukte durch DSC verifiziert, wird die Enantiomerenreinheit der Reaktionszwischenprodukte und der Endprodukte durch HPLC auf chiraler Phase bestimmt;
- (iv) sind die NMR-Spektren in dem angegebenen Lösungsmittel aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen ( $\delta$ ) sind als Teile pro Million (ppm) bezüglich Tetramethylsilan ausgedrückt. Die Multiplizität der Signale ist angegeben durch: s, Singulett; d, Dublett; t, Triplett; q, Quartett; m, Multiplett; br, breit;
- (v) weisen die verschiedenen Symbole der Einheiten ihre übliche Bedeutung auf:  $\mu\text{g}$  (Mikrogramm); mg (Milligramm); g (Gramm); ml (Milliliter); mV (Millivolt);  $^{\circ}\text{C}$  (Grad Celsius); mMol (Millimol); nMol (Nanomol); cm (Zentimeter); nm (Nanometer); min (Minute); ms (Millisekunde); Hz (Hertz);  $[\alpha]$  (spezifische Drehung, gemessen bei 589 nm,  $25^{\circ}\text{C}$  und bei der Konzentration c; in der vorliegenden Erfindung wird immer die Dimension  $\text{Grad cm}^2\text{g}^{-1}$  verstanden); die Drücke sind in Millibar (mBar) angegeben;
- (vi) weisen die Abkürzungen die folgende Bedeutung auf: F. p. (Schmelzpunkt); S. p. (Siedepunkt); AUC (Flächen unter der Kurve);
- (vii) versteht man unter "Umgebungstemperatur" eine Temperatur zwischen  $20^{\circ}\text{C}$  und  $25^{\circ}\text{C}$  einschließlich.

#### Beispiel 1: 3-(R)-Amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (Ia-1)

- Schritt 1: 2-(R)-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-hydroxyphenylthio)propan-1-ol (IXa-1)

**[0073]** In einen unter Inertatmosphäre gehaltenen Kolben führt man 74,45 g (0,237 Mol) N-Boc-(2-Hydroxyphenyl)-L-cystein (VIII) und 300 ml destilliertes Tetrahydrofuran ein. Man kühlt die Mischung auf  $-10^{\circ}\text{C}$  ab, dann gibt man tropfenweise 26 ml (0,236 Mol) N-Methylmorpholin dazu. Nach 15-minütigem Rühren bei  $-10^{\circ}\text{C}$  führt man tropfenweise 22,7 ml (0,237 Mol) Ethylchlorformiat ein. Man rührt 30 Minuten bei  $-10^{\circ}\text{C}$ , dann filtriert

man in der Kälte den gebildeten Niederschlag ab. Das Filtrat wird direkt in einem Kolben gewonnen und auf  $-10^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Man führt dann 13,45 g (0,35 Mol) Natriumborhydrid, gelöst in 50 ml Wasser, auf solche Weise ein, dass die Temperatur der Mischung  $-10^{\circ}\text{C}$  nicht überschreitet. Am Ende der Zugabe wird die Mischung wieder auf Umgebungstemperatur erwärmt und 12 Stunden gerührt. Die Mischung wird unter verringertem Druck konzentriert, mittels 250 ml einer wässrigen Kaliumhydrogensulfat-Lösung (2 N) angesäuert und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck konzentriert. Man erhält 61,41 g (0,205 Mol) Titelverbindung (IXa-1) in Form eines gelben Öls, das man ohne weitere Reinigung im folgenden Schritt einsetzt. Rohausbeute: 86%

$[\alpha] = -44,2$  ( $c = 0,371$ , Methanol)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,38 (s, 9H); 2,80 (dd, 1H); 3,03 (dd, 1H); 3,35 (1s, 1H); 3,49 (m, 2H); 4,78 (m, 1H); 6,74 (m, 3H); 7,02 (m, 1H); 7,23 (m, 1H); 9,72 (1s, 1H).

- Schritt 2: 3-(R)-tert-Butoxycarbonylamino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (Xa-1)

**[0074]** In einen unter Inertatmosphäre gehaltenen Kolben führt man (0,205 Mol) 2-tert-Butoxycarbonylamino-3-(2-hydroxyphenylthio)propan-1-ol (IXa-1), 300 ml destilliertes Tetrahydrofuran und 53,80 g (0,205 Mol) Triphenylphosphin ein. Die Mischung wird auf  $0^{\circ}\text{C}$  abgekühlt, dann gibt man tropfenweise 31,9 ml (0,205 Mol) Diethylazodicarboxylat dazu. Die Mischung wird 24 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Tetrahydrofuran wird unter verringertem Druck verdampft, dann wird der Rückstand in Diethylether aufgenommen. Der gebildete Niederschlag wird durch Filtration entfernt, und das Filtrat wird unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Cyclohexan = 80 : 20) gereinigt. Man gewinnt 48 g (0,170 Mol) Titelverbindung (Xa-1) in Form eines rosaroten Öls.

Ausbeute: 83%

$[\alpha] = +15,2$  ( $c = 0,493$ , Methanol)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,47 (s, 9H); 2,93 (dd, 1H); 3,07 (dd, 1H); 3,95 (d, 1H); 4,27 (1s, 1H), 4,34 (d, 1H); 5,64 (1d, 1H); 7,00 (m, 2H); 7,18 (td, 1H); 7,41 (d, 1H).

HPLC (Chiracel OD, Hexan/Isopropanol (82 : 8), 0,5 ml/min): Verbindung (Xa-1), Retentionszeit = 12,71 min; Verbindung (Xa-2), Retentionszeit = 14,05 min; Verhältnisse der AUC (Xa-1)/(Xa-2) = 98 : 2.

- Schritt 3: 3-(R)-Amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (Ia-1)

**[0075]** In einen Kolben, der mit einem Kühler ausgestattet ist, führt man 48 g (0,170 Mol) 3-(R)-tert-Butoxycarbonylamino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (Xa-1) und 120 ml Chlorwasserstoffsäure (2 N) in Ethanol ein. Man bringt die Mischung über 2 bis 3 Stunden auf  $80^{\circ}\text{C}$ . Die Mischung wird dann abgekühlt, unter verringertem Druck konzentriert, dann mit Diethylether verdünnt. Der gewählte Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und zentrifugiert. Man gewinnt so 19 g (0,087 Mol) Hydrochlorid der Titelverbindung (Ia-1) in Form eines weißen Festkörpers.

Ausbeute: 50%

F. p.:  $235^{\circ}\text{C}$

$[\alpha] = +48,9$  ( $c = 0,350$ , Methanol)

Analyse  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClNOS}$ :

Berechn. %: C 49,65 H 5,56 N 6,43

Gef.: C 49,59 H 5,63 N 6,32

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3,12 (dd, 1H); 3,21 (dd, 1H); 3,81 (m, 1H); 4,21 (dd, 1H); 4,31 (dd, 1H); 7,09 (m, 2H); 7,28 (td, 1H); 7,45 (dd, 1H); 8,64 (1s, austauschbar)

HPLC (Chiralpack AD, Hexan/Ethanol/Diethylamin (95 : 4,95 : 0,05), 1 ml/min): Verbindung (Ia-1), Retentionszeit = 25,26 min; Verbindung (Ia-2), Retentionszeit = 23,48 min; Verhältnisse der AUC (Ia-1)/(Ia-2) = 98 : 2.

- Beispiel 2: 3-(S)-Amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (Ia-2)

**[0076]** Das Hydrochlorid der Titelverbindung (Ia-2) wird gemäß einer Reaktionssequenz hergestellt, die mit derjenigen identisch ist, die für die Synthese von 3-(R)-Amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (Ia-1) verwendet wird, aber indem man als Ausgangsprodukt N-Boc-(2-Hydroxyphenyl)-D-cystein anstelle von N-Boc-(2-Nydroxyphenyl)-L-cystein verwendet.

F. p.:  $210^{\circ}\text{C}$  (Sublimation)

$[\alpha] = -44,8$  ( $c = 0,402$ , Methanol)

Analyse  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClNOS}$ :

Berechn. %: C 49,65 H 5,56 N 6,43

Gef.: C 49,68 H 5,57 N 6,50

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,12 (dd, 1H); 3,21 (dd, 1H); 3,80 (1s, 1H); 4,20 (d, 1H); 4,31 (dd, 1H); 7,09 (m, 2H); 7,28 (m, 1H); 7,45 (d, 1H); 8,63 (1s, austauschbar)

HPLC (Chiralpack AD, Hexan/Ethanol/Diethylamin (95 : 4,95 : 0,05), 1 ml/min): Verbindung (Ia-2), Retentionszeit = 23,07 min; Verbindung (Ia-1), Retentionszeit = 24,99 min; Verhältnisse der AUC (Ia-2)/(Ia-1) = 96 : 4.

Beispiel 3: 3-(R)-Amino-7-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (Ib)

**[0077]** Die Titelverbindung (Ib) wird gemäß einer Reaktionssequenz hergestellt, die mit derjenigen identisch ist, die für die Synthese von 3-(R)-Amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (Ia-1) verwendet wird, aber indem man als Ausgangsprodukt 2-Hydroxy-5-methylthiophenol (IVb) anstelle von 2-Hydroxythiophenol verwendet. Die Titelverbindung (Ib) wird in Form eines gelben Öls erhalten.

Ausbeute: 60%

[α] = +46 (c = 0,106, Methanol)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,65 (1s, austauschbare H); 2,26 (s, 3H); 2,76 (dd, 1H); 3,15 (dd, 1H); 3,42 (m, 1H); 4,05 (m, 2H); 6,92 (m, 2H); 7,19 (d, 1H).

Beispiel 4: 3-(R)-Amino-6-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (Ic)

• Schritt 1: 2-Hydroxy-6-methylthiophenol (IVc)

**[0078]** In einen Kolben, der 14 g Eis, 14 ml 36%-ige Salzsäure und 8,62 g (0,07 Mol) 2-Amino-m-cresol enthält, gibt man tropfenweise 5,3 g (0,077 Mol) Natriumnitrit, gelöst in 12 ml Wasser. Die bei 0°C gehaltene Mischung wird anschließend langsam in eine bei 40°C gehaltene Lösung von 15 g (0,093 Mol) Kaliummethylxanthat gegossen. Das Heizbad wird entfernt, und die Mischung wird 3 Stunden gerührt, dann mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Salzwasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird über eine rasche Chromatographie auf Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Dichlormethan = 65 : 35) gereinigt. Das erhaltene Öl wird in 20 ml Ethanol aufgenommen, und die Mischung wird auf 100°C erwärmt. Man gibt dann tropfenweise 20 ml einer ethanolischen Kaliumhydroxid-Lösung (7 N) dazu. Nach 4 Stunden bei 100°C wird die Mischung abgekühlt, unter verringertem Druck konzentriert, mittels Salzsäure (2 N) angesäuert, dann mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck konzentriert, was ein gelbes Öl ergibt, das nicht isoliert wird, sondern direkt im folgenden Schritt eingesetzt wird.

• Schritt 2: 3-(R)-Amino-6-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (Ic)

**[0079]** Das Hydrochlorid der Titelverbindung (Ic) wird gemäß einer Reaktionssequenz hergestellt, die derjenigen ähnlich ist, die für die Synthese von 3-(R)-Amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (Ia-1) verwendet wird, aber indem man als Ausgangsprodukt 2-Hydroxy-6-methylthiophenol (IVc) anstelle von 2-Hydroxythiophenol verwendet.

F. p.: > 250°C

[α] = +101,4 (c = 0,313, Methanol)

Analyse C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>ClNOS:

Berechn. %: C 51,83 H 6,09 N 6,04

Gef.: C 51,64 H 6,12 N 5,89

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,37 (s, 3H); 3,16 (m, 2H); 3,79 (m, 1H); 4,20 (1d, 1H); 4,30 (dd, 1H); 6,94 (d, 1H); 7,03 (d, 1H); 7,14 (m, 1H); 8,59 (1s, austauschbare 3H).

Beispiel 5: 2-(S)-Methoxy-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (IIa-1)

• Schritt 1: 1-(3-Triphenylmethoxy-2-(S)-hydroxypropylthio)-2-methoxybenzol (XII-1)

**[0080]** In einen unter Inertatmosphäre gehaltenen Kolben führt man 19,3 g (0,09 Mol) 1-(3-Hydroxy-2-(S)-hydroxypropylthio)-2-methoxybenzol (XI-1), 150 ml Acetonitril, 11 ml (0,136 Mol) Pyridin und 27,5 g (0,098 Mol) Triphenylmethylchlorid ein. Die Lösung wird 5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Mischung wird unter verringertem Druck konzentriert, und das rückständige Pyridin wird durch azeotrope Destillation mit Toluol mitgeschleppt. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, dann mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingedampft, und der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie über Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Dichlormethan = 30 : 70) gereinigt. Man gewinnt 34,8 g (0,076 Mol) Titelverbindung (XII-1) in Form eines gelben Öls.

Ausbeute: 85%

$[\alpha] = -7,1$  ( $c = 0,225$ , Methanol)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,80 (d, 1H); 2,93 (dd, 1H); 3,14 (dd, 1H); 3,23 (d, 2H); 3,77 (m, 1H); 3,87 (s, 3H); 6,88 (m, 2H); 7,25 (m, 10H); 7,34 (dd, 1H); 7,41 (d, 6H).

• Schritt 2: 1-(3-Triphenylmethoxy-2-(S)-methoxypropylthio)-2-methoxybenzol (XIII-1)

**[0081]** In einen unter Inertatmosphäre gehaltenen Kolben, der eine Suspension von 3,5 g Natriumhydrid (0,087 Mol) in 30 ml destilliertem Tetrahydrofuran enthält, gibt man tropfenweise 34,8 g (0,076 Mol) 1-(3-Triphenylmethoxy-2-(S)-hydroxypropylthio)-2-methoxybenzol (XII-1), gelöst in 50 ml destilliertem Tetrahydrofuran. Die Mischung wird 3 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt, dann gibt man 5,1 ml (0,082 Mol) Methyljodid dazu. Nach 2-stündigem Rühren bei Umgebungstemperatur wird die Mischung unter verringertem Druck konzentriert, dann in Dichlormethan aufgenommen. Die erhaltene Lösung wird abgekühlt, dann mit Eiswasser verdünnt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser, Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert, unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Cyclohexan = 70 : 30) gereinigt, was 35,8 g (0,076 Mol) Titelverbindung (XIII-1) in Form eines Öls ergibt.

Ausbeute: 100%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,01 (dd, 1H); 3,16 (dd, 1H); 3,25 (dd, 2H); 3,36 (s, 3H); 3,43 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 6,86 (m, 2H); 7,41 (m, 10H); 7,35 (m, 1H); 7,43 (d, 6H).

• Schritt 3: 2-(S)-Methoxy-3-(2-methoxyphenylthio)propan-1-ol (XIV-1)

**[0082]** In einen unter Inertatmosphäre gehaltenen Kolben führt man 35,8 g (0,076 Mol) 1-(3-Triphenylmethoxy-2-(S)-methoxypropylthio)-2-methoxybenzol (XIII-1) und 150 ml Chlorwasserstoffsäure-Lösung (2,5 N) in Ethanol ein. Die Mischung wird 4 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Der gebildete weiße Niederschlag wird durch Filtration beseitigt, und das Filtrat wird unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Ethylacetat = 90 : 10) gereinigt. Man gewinnt 13,4 g (0,058 Mol) Titelverbindung (XIV-1) in Form eines orangen Öls.

Ausbeute: 77%

$[\alpha] = -15,5$  ( $c = 0,78$ , Methanol)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,99 (t, 1H); 2,97 (dd, 1H); 3,15 (dd, 1H); 3,42 (s, 3H); 3,44 (m, 1H); 3,65 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 6,87 (d, 1H); 6,93 (t, 1H); 7,23 (td, 1H); 7,35 (dd, 1H).

• Schritt 4: 2-(S)-Methoxy-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (IIa-1)

**[0083]** In einen unter Inertatmosphäre gehaltenen Kolben führt man 4 g (0,017 Mol) 2-(S)-Methoxy-3-(2-methoxyphenylthio)propan-1-ol (XIV-1), 100 ml Dichlormethan und 11,13 g (0,026 Mol) Dess-Martin-Reagenz ein. Die Mischung wird 3 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Man gibt anschließend 190 ml gesättigte wässrige Natriumthiosulfat-Lösung, dann 190 ml gesättigte wässrige Natriumhydrogencarbonat-Lösung dazu, und die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser, Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Ethylacetat = 95 : 5) gereinigt. Man gewinnt 1,2 g (0,005 Mol) Titelverbindung (IIa-1) in Form eines gelben Öls.

Ausbeute: 31%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,13 (dd, 1H); 3,23 (dd, 1H); 3,47 (s, 3H); 3,70 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 6,88 (dd, 1H); 6,92 (td, 1H); 7,26 (td, 1H); 7,38 (dd, 1H); 9,68 (d, 1H).

Beispiel 6: 2-(R)-Methoxy-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (IIa-2)

**[0084]** Indem man wie im Beispiel 5 verfährt, aber im Schritt 1 1-(3-Hydroxy-2-(S)-hydroxypropylthio)-2-methoxybenzol (XI-1) durch 1-(3-Hydroxy-3-(R)-hydroxypropylthio)-2-methoxybenzol (XI-2) ersetzt, erhält man die Titelverbindung (IIa-2).

Ausbeute: 90%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,12 (dd, 1H); 3,23 (dd, 1H); 3,47 (s, 3H); 3,70 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 6,89 (m, 2H); 7,26 (m, 2H); 7,38 (dd, 1H); 9,67 (d, 1H).

## Beispiel 7: 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (IIb-1)

- Schritt 1: 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxyphenylthio)propan-1-ol (XXb-1)

**[0085]** In einen unter Inertatmosphäre gehaltenen Kolben führt man 2,2 ml (0,021 Mol) 3-Brom-2-(S)-methyl-1-propanol ein. Man gibt tropfenweise 20 ml einer wässrigen Natriumhydroxid-Lösung (1H), dann 2,3 ml (0,019 Mol) 2-Methoxythiophenol dazu. Die Mischung wird 4 Stunden auf 90°C gebracht, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Man gibt dann 50 ml Wasser dazu, und die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie über Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol = 99 : 1) gereinigt. Man gewinnt 4 g (0,019 Mol) Titelverbindung (XXb-1) in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: 100%

$[\alpha] = +22,2$  (c = 0,982, Methanol)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>)  $\delta$ : 0,95 (d, 3H); 1,74 (m, 1H); 2,61 (dd, 1H); 3,01 (dd, 1H); 3,34 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 4,61 (t, austauschbares 1H); 6,94 (m, 1H); 7,14 (td, 1H); 7,23 (dd, 1H).

- Schritt 2: 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (IIb-1)

**[0086]** In einen unter Inertatmosphäre gehaltenen Kolben führt man 0,61 ml (0,007 Mol) Oxalylchlorid und 20 ml Dichlormethan ein. Die Mischung wird auf -78°C abgekühlt, dann führt man 1 ml (0,014 Mol) Dimethylsulfoxid ein. Nach 15-minütigem Rühren bei -78°C gibt man tropfenweise 1,5 g (0,007 Mol) 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxyphenylthio)propan-1-ol (XXb-1), gelöst in 15 ml Dichlormethan, dazu. Die Mischung wird 1 Stunde bei -78°C gerührt, dann gibt man 2 ml (0,014 Mol) Triethylamin dazu. Nach 15 Minuten bei -78°C wird die Mischung wieder auf -10°C erwärmt und 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. In diesem Stadium wird der Aldehyd nicht isoliert, sondern in situ in der anschließenden reduktiven Aminierungsreaktion eingesetzt.

## Beispiel 8: 2-(R)-Methyl-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (IIb-2)

**[0087]** Indem man wie im Beispiel 7 verfährt, aber im Schritt 1 3-Brom-2-(R)-methyl-1-propanol anstelle von 3-Brom-2-(S)-methyl-1-propanol verwendet, erhält man die Titelverbindung (IIb-2), die wie der Aldehyd (IIb-1) nicht isoliert wird, sondern in der anschließenden reduktiven Aminierungsreaktion in situ eingesetzt wird.

## Beispiel 9: 2-(S)-Methyl-3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-thio)propionaldehyd (IIc)

- Schritt 1: 2,3-Dihydrobenzofuran-7-thiol (IVd)

**[0088]** In einen unter Inertatmosphäre gehaltenen Kolben führt man 3 ml (0,026 Mol) 2,3-Dihydrobenzofuran und 50 ml Diethylether ein. Die Mischung wird auf 0°C abgekühlt, dann gibt man tropfenweise 11,5 ml (0,029 Mol) einer n-Butyllithium-Lösung (2,5 M) in Hexan dazu. Am Ende der Zugabe wird die Mischung 24 Stunden lang zum Rückfluss gebracht, dann auf 0°C abgekühlt, bevor man in Portionen 0,92 g (0,029 Mol) sublimierten Schwefel dazugibt. Die Mischung wird 2 Stunden am Rückfluss erwärmt, dann von neuem auf 0°C abgekühlt, bevor man 6 ml Salzsäure (10 N) dazugibt. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Salzsäure (1 N), mit Wasser gewaschen, dann mittels einer wässrigen Natriumhydroxid-Lösung (1 N) extrahiert. Die vereinigten alkalischen Phasen werden mit Diethylether gewaschen, angesäuert und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten etherischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ether = 90 : 10) gereinigt, was 0,4 g (0,0026 Mol) Titelverbindung (IV-d) ergibt.

Ausbeute: 10%

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>)  $\delta$ : 3,20 (t, 2H); 4,55 (m, 2H); 4,79 (1s, austauschbares 1H); 6,72 (m, 1H); 7,01 (m, 2H).

- Schritt 2: 2-(S)-Methyl-3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-thio)propionaldehyd (IIc)

**[0089]** Indem man wie im Beispiel 7 verfährt, aber im Schritt 1 2,3-Dihydrobenzofuran-7-thiol (IVd) anstelle von 2-Methoxythiophenol verwendet, erhält man die Titelverbindung (IIc), die wie der Aldehyd (IIb-1) nicht isoliert wird, sondern in situ in der anschließenden reduktiven Aminierungsreaktion eingesetzt wird.

## Beispiel 10: 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (IIId-1)

## • Schritt 1: 2-(R)-Ethyl-3-benzyloxypropan-1-ol (XVIIId-1)

**[0090]** In einen unter Inertatmosphäre gehaltenen Kolben führt man 3,08 g (0,0084 Mol) 4-(R)-Benzyl-3-(2-(R)-benzyloxymethylbutyryl)oxazolidin-2-on (XVIId-1), 70 ml Diethylether und 0,17 ml (0,0092 Mol) Wasser ein. Die Mischung wird auf 0°C abgekühlt, dann gibt man tropfenweise 4,6 ml (0,0092 Mol) Lithiumborhydrid (2 N) in Tetrahydrofuran dazu. Die Mischung wird 1 Stunde bei 0°C gerührt, dann führt man eine wässrige Natriumhydroxid-Lösung (1 N) in einer ausreichenden Menge ein, damit die Phasen klar werden. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser, Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Eluent: Cyclohexan/Ethylacetat = 70 : 30) gereinigt. Man erhält 1,34 g (0,069 Mol) Titelverbindung (XVIIId-1) in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: 82%

$[\alpha] = +21$  (c = 0,634,  $\text{CDCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,92 (t, 3H); 1,31 (m, 2H); 1,80 (m, 1H); 2,59 (m, 1H); 3,48 (t, 1H); 3,63 (m, 2H); 3,73 (m, 1H); 4,52 (s, 1H); 4,53 (s, 1H); 7,32 (m, 5H).

## • Schritt 2: 2-(S)-Ethyl-3-benzyloxypropyl-p-toluolsulfonat (XVIIIId-1)

**[0091]** In einen unter Inertatmosphäre gehaltenen Kolben führt man 1,34 g (0,0069 Mol) 2-(R)-Ethyl-3-benzyloxypropan-1-ol (XVIIId-1), 12 ml Dichlormethan, 1,31 g (0,0069 Mol) Tosylchlorid und 0,084 g (0,0007 Mol) 4-Dimethylaminopyridin ein. Die Mischung wird auf 0°C abgekühlt, dann gibt man tropfenweise 0,89 ml (0,011 Mol) Pyridin dazu. Nach einer Nacht im Kühlschrank wird die Mischung mittels einer 10%-igen wässrigen Citronensäure-Lösung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser, Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Cyclohexan = 75 : 25) gereinigt. Man erhält 1,54 g (0,0044 Mol) Titelverbindung (XVIIIId-1).

Ausbeute: 64%

$[\alpha] = +4$  (c = 0,326,  $\text{CDCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,85 (t, 3H); 1,37 (m, 2H); 1,84 (m, 1H); 2,41 (s, 3H); 3,38 (m, 2H); 4,07 (s, 1H); 4,08 (s, 1H); 4,38 (s, 2H); 7,28 (m, 7H); 7,78 (d, 2H).

## • Schritt 3: 2-(S)-Ethyl-3-hydroxypropyl-p-toluolsulfonat (XIXd-1)

**[0092]** In einen 100 ml-Kolben führt man 1,5 g (0,0043 Mol) 2-(S)-Ethyl-3-benzyloxypropyl-p-toluolsulfonat (XVIIIId-1), 12 ml Ethanol und 0,29 g 20%-iges Palladiumhydroxid ein. Die Mischung wird unter einem geringen Wasserstoffdruck heftig bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach 1 Stunde Reaktion wird die Mischung über Celite filtriert, und der Feststoff wird mit Ethanol gewaschen. Das Filtrat wird unter verringertem Druck konzentriert, und der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Cyclohexan = 80 : 20) gereinigt. Man gewinnt 1,02 g (0,0039 Mol) Titelverbindung (XIXd-1) in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: 92%

$[\alpha] = -6,2$  (c = 0,423,  $\text{CDCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,88 (t, 3H); 1,33 (m, 2H); 1,52 (t, 1H); 1,74 (m, 1H); 2,45 (s, 3H); 3,57 (m, 1H); 3,65 (m, 1H); 4,05 (dd, 1H); 4,12 (dd, 1H); 7,35 (d, 2H); 7,80 (d, 2H).

## • Schritt 4: 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxyphenylthio)propan-1-ol (XXd-1)

**[0093]** In einen unter Inertatmosphäre gehaltenen Kolben, der 0,19 g (0,0047 Mol) Natriumhydrid, suspendiert in 10 ml auf 0°C abgekühltem Dimethylformamid, enthält, gibt man tropfenweise 0,47 ml (0,0038 Mol) 2-Methoxythiophenol, gelöst in 5 ml Dimethylformamid. Die Mischung wird wieder auf Umgebungstemperatur erwärmt und 1 Stunde gerührt, dann gibt man 0,99 g (0,0038 Mol) 2-(S)-Ethyl-3-hydroxypropyl-p-toluolsulfonat (XIXd-1), gelöst in 10 ml Dimethylformamid, dazu. Nach 2-stündigem Rühren bei Umgebungstemperatur wird das Dimethylformamid unter Hochvakuum entfernt, und der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser, Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol = 98 : 2) gereinigt. Man gewinnt 0,87 g (0,0038 Mol) Titelverbindung (XXd-1) in Form von Öl.

Ausbeute: 100%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,94 (t, 3H); 1,49 (m, 2H); 1,74 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 2,98 (m, 2H); 3,68 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 6,86 (d, 1H); 6,93 (td, 1H); 7,19 (td, 1H); 7,32 (dd, 1H).

HPLC (Chiracel OD, Hexan/Isopropanol (90 : 10), 1 ml/min): Verbindung (XXd-1), Retentionszeit = 11,44 min; Verbindung (XXd-2), Retentionszeit = 13,23 min; Verhältnisse der AUC (XXd-1)/(XXd-2) = 99,9 : 0,1.

- Schritt 5: 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (IId-1)

**[0094]** Indem man wie im Beispiel 7 verfährt, aber im Schritt 2 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxyphenylthio)propan-1-ol (XXb-1) durch 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxyphenylthio)propan-1-ol (XXd-1) ersetzt, erhält man die Titelverbindung (IId-1), die wie der Aldehyd (IIb-1) nicht isoliert wird, sondern in situ in der anschließenden reduktiven Aminierungsreaktion eingesetzt wird.

Beispiel 11: 2-(R)-Ethyl-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (IId-2)

**[0095]** Indem man wie im Beispiel 10 verfährt, aber im Schritt 1 4-(R)-Benzyl-3-(2-(R)-benzyloxymethylbutyryl)oxazolidin-2-on (XVIId-1) durch 4-(S)-Benzyl-3-(2-(S)-benzyloxymethylbutyryl)oxazolidin-2-on (XVIId-2) ersetzt, erhält man die Titelverbindung (IId-2), die wie der Aldehyd (IId-1) nicht isoliert wird, sondern in situ in der anschließenden reduktiven Aminierungsreaktion eingesetzt wird.

Beispiel 12: 2-(S)-n-Propyl-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (IIe-1)

**[0096]** Indem man wie im Beispiel 10 verfährt, aber im Schritt 1 4-(R)-Benzyl-3-(2-(R)-benzyloxymethylpentanoyl)oxazolidin-2-on (XVIe-1) anstelle von 4-(R)-Benzyl-3-(2-(R)-benzyloxymethylbutyryl)oxazolidin-2-on (XVIId-1) verwendet, erhält man die Titelverbindung (IIe-1), die wie der Aldehyd (IId-1) nicht isoliert wird, sondern in situ in der anschließenden reduktiven Aminierungsreaktion eingesetzt wird.

Beispiel 13: 2-(R)-n-Propyl-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (IIe-2)

**[0097]** Indem man wie im Beispiel 10 verfährt, aber im Schritt 1 4-(S)-Benzyl-3-(2-(S)-benzyloxymethylpentanoyl)oxazolidin-2-on (XVIe-2) anstelle von 4-(R)-Benzyl-3-(2-(R)-benzyloxymethylbutyryl)oxazolidin-2-on (XVIId-1) verwendet, erhält man die Titelverbindung (IIe-2), die wie der Aldehyd (IId-1) nicht isoliert wird, sondern in situ in der anschließenden reduktiven Aminierungsreaktion eingesetzt wird.

Beispiel 14: 2-(S)-Isopropyl-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (IIf)

**[0098]** Indem man wie im Beispiel 10 verfährt, aber im Schritt 1 4-(R)-Benzyl-3-(2-(R)-benzyloxymethyl-3-methylbutyryl)oxazolidin-2-on (XVIIf) anstelle von 4-(R)-Benzyl-3-(2-(R)-benzyloxymethylbutyryl)oxazolidin-2-on (XVIId-1) verwendet, erhält man die Titelverbindung (IIf), die wie der Aldehyd (IId-1) nicht isoliert wird, sondern in situ in der anschließenden reduktiven Aminierungsreaktion eingesetzt wird.

Beispiel 15: 2-(S)-Methyl-3-(2,3-dimethoxyphenylthio)propionaldehyd (IIg)

- Schritt 1: 2-Mercapto-6-methoxyphenol (IVg)

**[0099]** Die Verbindung (IVg) wird ausgehend von Guajakol gemäß dem Verfahren hergestellt, das von Tanabe (Heterocycles 1999, 50(2), 681) mitgeteilt ist. Das rohe Reaktionsprodukt wird in einer Mischung Tetrahydrofuran/Wasser (1 : 1) aufgenommen und 2 bis 3 Stunden mit 1 Äquivalent Triphenylphosphin bei 60°C, dann mit einer wässrigen Natriumhydroxid-Lösung (1 N) behandelt. Die Mischung wird mit Pentan, dann mit Dichlormethan gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Salzsäure (1 N) angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat-Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, unter verringertem Druck konzentriert, was ein gelbes Öl ergibt, das ohne weitere Reinigung im folgenden Schritt verwendet wird.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,77 (s, 3H); 4,58 (s, 1H); 6,67 (m, 1H); 6,74 (dd, 1H); 6,81 (dd, 1H); 9,12 (s, 1H).

- Schritt 2: 2-(S)-Methyl-3-(2-hydroxy-3-methoxyphenylthio)propan-1-ol (XXg)

**[0100]** In einen unter Inertatmosphäre gehaltenen Kolben, der 0,13 g (0,0032 Mol) Natriumhydrid und 5 ml Dimethylformamid enthält, führt man tropfenweise 0,57 g 2-Mercapto-6-methoxyphenol (IVg), gelöst in 5 ml Dimethylformamid, ein. Nach 30 Minuten gibt man 0,34 ml (0,0033 Mol) Brom-2-(S)-methyl-1-propanol dazu, und die Mischung wird 5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Mischung wird unter verringertem Druck

konzentriert, in Salzsäure (1 N) aufgenommen und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, konzentriert, und der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Eluent: Dichlormethan) gereinigt. Man gewinnt 0,615 g (0,0027 Mol) Titelverbindung (XXg) in Form eines gelben Öls.

Ausbeute: 84%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,93 (d, 3H); 1,69 (m, 1H); 2,58 (dd, 1H); 2,97 (dd, 1H); 3,32 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 4,58 (1s, 1H); 6,77 (m, 3H); 8,87 (1s, 1H).

- Schritt 3: 2-(S)-Methyl-3-(2,3-dimethoxyphenylthio)propan-1-ol (XXIb)

**[0101]** In einen unter Inertatmosphäre gehaltenen Kolben führt man 0,43 g (0,0019 Mol) 2-(S)-Methyl-3-(2-hydroxy-3-methoxyphenylthio)propan-1-ol (XXg), 10 ml Aceton und 0,26 g (0,0019 Mol) Kaliumcarbonat ein. Nach 15 Minuten führt man 0,12 ml (0,0019 Mol) Methyljodid ein, und die Mischung wird 8 Stunden bei 60°C erwärmt. Die Mischung wird unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert. Der erhaltene Rückstand wird ohne weitere Reinigung im folgenden Schritt verwendet.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,95 (d, 3H); 1,75 (m, 1H); 2,62 (dd, 1H); 3,02 (dd, 1H); 3,37 (m, 2H); 3,70 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 4,63 (t, 1H); 6,85 (m, 2H); 7,04 (m, 1H).

- Schritt 4: 2-(S)-Methyl-3-(2,3-dimethoxyphenylthio)propionaldehyd (IIg)

**[0102]** Indem man wie im Beispiel 7 verfährt, aber im Schritt 2 2-(S)-Methyl-3-(2,3-dimethoxyphenylthio)propan-1-ol (XXIb) anstelle von 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxyphenylthio)propan-1-ol (XXb-1) verwendet, erhält man die Titelverbindung (IIg), die wie der Aldehyd (IIb-1) nicht isoliert wird, sondern in situ in der anschließenden reduktiven Aminierungsreaktion eingesetzt wird.

Beispiel 16: 3-(R)-([(S)-3,4-Epoxypropyl]amino)-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (III-1)

**[0103]** In einen unter Inertatmosphäre gehaltenen Kolben führt man 0,85 g (0,0047 Mol) 3-(R)-Amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (Ia-1), 15 ml 2-Propanol und 0,41 ml (0,0052 Mol) (S)-Epichlorhydrin ein. Die Mischung wird 12 Stunden auf 60°C gebracht, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Man gibt dann 0,37 g (0,0066 Mol) gemahlene Kaliumhydroxid dazu, und nach 3-stündigem Rühren bei Umgebungstemperatur wird das Lösungsmittel unter verringertem Druck verdampft. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen. Die erhaltene Lösung wird mit Wasser, Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol = 98 : 2) gereinigt. Man erhält 0,69 g (0,0029 Mol) Titelverbindung (III-1).

Ausbeute: 62%  $[\alpha] = +22,1$  (c = 0,227, Methanol)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,17 (1s, 1H); 2,56 (dd, 1H); 2,65 (m, 2H); 2,84 (m, 2H); 3,00 (m, 1H); 3,11 (m, 1H); 3,17 (1s, 1H); 3,93 (dd, 1H); 4,16 (dd, 1H); 6,98 (m, 2H); 7,18 (td, 1H); 7,34 (d, 1H).

HPLC (Chiralpack AD, Hexan/Ethanol (90 : 10), 1 ml/min): Verbindung (III-1), Retentionszeit = 24,04 min; Verbindung (III-2), Retentionszeit = 29,81 min; Verhältnisse der AUC, (III-1)/(III-2) = 97 : 3.

Beispiel 17: 3-(R)-([(R)-3,4-Epoxypropyl]amino)-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (III-2)

**[0104]** Indem man wie im Beispiel 16 verfährt, aber (S)-Epichlorhydrin durch (R)-Epichlorhydrin ersetzt, erhält man die Titelverbindung (III-2) in Form eines weißen Öls.

Ausbeute: 55%

$[\alpha] = +56$  (c = 0,256, Methanol)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,08 (1s, 1H); 2,65 (m, 1H); 2,75 (dd, 1H); 2,80 (m, 1H); 2,97 (dd, 1H); 3,05 (dd, 1H); 3,12 (m, 2H); 3,28 (m, 1H); 4,09 (dd, 1H); 4,29 (dd, 1H); 6,96 (m, 2H); 7,14 (td, 1H); 7,35 (dd, 1H).

Beispiel 18: 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxymethoxyphenylthio)propionaldehyd (Vb)

- Schritt 1: 2-(S)-Methyl-3-(2-hydroxyphenylthio)propan-1-ol (XXh)

**[0105]** Indem man wie im Beispiel 7 verfährt, aber im Schritt 1 2-Methoxythiophenol durch 2-Hydroxythiophenol ersetzt, erhält man die Titelverbindung (XXh).

Ausbeute: 100%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ: 0,94 (d, 3H); 1,71 (m, 1H); 2,58 (dd, 1H); 2,98 (dd, 1H); 3,34 (m, 2H); 4,59 (1s, austauschbares 1H); 6,77 (m, 2H); 7,00 (m, 1H); 7,18 (m, 1H); 9,68 (1s, austauschbares 1H).

- Schritt 2: 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxymethoxyphenylthio)propan-1-ol (XXIa)

**[0106]** In einen 100 ml-Kolben führt man 2,47 g (0,012 Mol) 2-(S)-Methyl-3-(2-hydroxyphenylthio)propan-1-ol (XXh), 25 ml Dichlormethan, 12,5 ml (0,024 Mol) einer wässrigen Natriumhydroxid-Lösung (2 N), 0,55 ml (0,0012 Mol) Aliquat 336 und 0,9 ml (0,012 Mol) Chlormethylmethylether ein. Die Mischung wird 24 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt, dann werden die Phasen getrennt. Die organische Phase wird nacheinander mit Salzsäure (1 N), einer wässrigen Natriumhydroxid-Lösung (1 N), Wasser, Kochsalzlösung gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Aceton = 96 : 4) gereinigt. Man gewinnt 1,1 g (0,0045 Mol) Titelverbindung (XXIa) in Form eines weißen Öls.

Ausbeute: 38%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ: 0,96 (d, 3H); 1,74 (m, 1H); 2,63 (dd, 1H); 3,04 (dd, 1H); 3,36 (t, 2H); 3,40 (s, 3H); 4,62 (t, austauschbares 1H); 5,23 (s, 2H); 6,98 (td, 1H); 7,05 (dd, 1H); 7,12 (td, 1H); 7,25 (dd, 1H).

- Schritt 3: 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxymethoxyphenylthio)propionaldehyd (Vb)

**[0107]** Indem man wie im Beispiel 7 verfährt, aber im Schritt 2 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxymethoxyphenylthio)propan-1-ol (XXIa) anstelle von 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxyphenylthio)propan-1-ol (Xb-1) verwendet, erhält man die Titelverbindung (Vb), die wie der Aldehyd (IIb-1) nicht isoliert wird, sondern in situ in der anschließenden reduktiven Aminierungsreaktion eingesetzt wird.

Beispiel 19: 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Vc)

**[0108]** Indem man wie im Beispiel 18 verfährt, aber im Schritt 1 2-Hydroxy-3-methylthiophenol (IVa) anstelle von 2-Hydroxythiophenol verwendet, erhält man die Titelverbindung (Vc), die wie der Aldehyd (Vb) nicht isoliert wird, sondern in situ in der anschließenden reduktiven Aminierungsreaktion eingesetzt wird.

Beispiel 20: 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxymethoxy-3-ethylphenylthio)propionaldehyd (Vd)

**[0109]** Indem man wie im Beispiel 18 verfährt, aber im Schritt 1 2-Hydroxy-3-ethylthiophenol (IVe) anstelle von 2-Hydroxythiophenol verwendet, erhält man die Titelverbindung (Vd), die wie der Aldehyd (Vb) nicht isoliert wird, sondern in situ in der anschließenden reduktiven Aminierungsreaktion eingesetzt wird.

Beispiel 21: 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Ve)

- Schritt 1: 2-(S)-Ethyl-3-(2-hydroxy-3-methylphenylthio)propan-1-ol (XXj)

**[0110]** Indem man wie im Beispiel 10 verfährt, aber im Schritt 4 2-Methoxythiophenol durch 2-Hydroxy-3-methylthiophenol (IVa) ersetzt, erhält man 0,78 g (0,0034 Mol) Titelverbindung (XXj) in Form eines orangen Öls. Ausbeute: 79%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ: 0,84 (t, 3H); 1,40 (m, 2H); 1,51 (m, 1H); 2,16 (s, 3H); 2,71 (dd, 1H); 2,86 (dd, 1H); 3,39 (dd, 1H); 3,46 (dd, 1H); 4,55 (1s, austauschbares 1H); 6,73 (t, 1H); 6,96 (d, 1H); 7,10 (d, 1H); 8,48 (1s, austauschbares 1H).

- Schritt 2: 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Ve)

**[0111]** Indem man wie im Beispiel 18 verfährt, aber im Schritt 2 2-(S)-Ethyl-3-(2-hydroxy-3-methylphenylthio)propan-1-ol (XXj) anstelle von 2-(S)-Methyl-3-(2-hydroxyphenylthio)propan-1-ol (XXh) verwendet, erhält man die Titelverbindung (Ve), die wie der Aldehyd (Vb) nicht isoliert wird, sondern in situ in der anschließenden reduktiven Aminierungsreaktion eingesetzt wird.

Beispiel 22: 2-(S)-Isopropyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Vf)

**[0112]** Indem man wie im Beispiel 21 verfährt, aber im Schritt 1 2-(S)-Isopropyl-3-hydroxypropyl-p-toluolsulfonat (XIXf) anstelle von 2-(S)-Ethyl-3-hydroxypropyl-p-toluolsulfonat (XIXd-1) verwendet, erhält man die Titelverbindung (Vf), die wie der Aldehyd (Vb) nicht isoliert wird, sondern in situ in der anschließenden reduktiven Aminierungsreaktion eingesetzt wird.

Beispiel 23: 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methoxyphenylthio)propionaldehyd (Vg)

**[0113]** Indem man wie im Beispiel 18 verfährt, aber im Schritt 1 2-Mercapto-6-methoxyphenol (IVg) anstelle von 2-Hydroxythiophenol verwendet, erhält man die Titelverbindung (Vg), die wie der Aldehyd (Vb) nicht isoliert wird, sondern in situ in der anschließenden reduktiven Aminierungsreaktion eingesetzt wird.

Beispiel 24: 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxymethoxy-3-isopropylphenylthio)propionaldehyd (Vh)

• Schritt 1: 2-Hydroxy-3-isopropylthiophenol (Vh)

**[0114]** Indem man wie im Beispiel 15 verfährt, aber im Schritt 1 2-Isopropylphenol anstelle von Guajakol verwendet, erhält man die Titelverbindung (IVh) in Form eines gelben Öls, das roh für den folgenden Schritt der S-Alkylierung verwendet wird, die zum Zwischenprodukt (XXh) führt.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ: 1,14 (d, 6H); 3,27 (m, 1H); 4,64 (1s, 1H); 6,73 (m, 1H); 6,96 (m, 1H); 7,10 (m, 1H); 8,54 (1s, 1H).

• Schritt 2: 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxymethoxy-3-isopropylphenylthio)propionaldehyd (Vh)

**[0115]** Indem man wie im Beispiel 18 verfährt, aber im Schritt 1 2-Hydroxy-3-isopropylthiophenol (IVh) anstelle von 2-Hydroxythiophenol verwendet, erhält man die Titelverbindung (Vh), die wie der Aldehyd (Vb) nicht isoliert wird, sondern in situ in der anschließenden reduktiven Aminierungsreaktion eingesetzt wird.

Beispiel 25: 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxymethoxy-6-methylphenylthio)propionaldehyd (Vj)

**[0116]** Indem man wie im Beispiel 18 verfährt, aber im Schritt 1 2-Hydroxy-6-methylphenol (IVc) anstelle von 2-Hydroxythiophenol verwendet, erhält man die Titelverbindung (Vj), die wie der Aldehyd (Vb) nicht isoliert wird, sondern in situ in der anschließenden reduktiven Aminierungsreaktion eingesetzt wird.

Beispiel 26: 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-3-methylphenylthio)2-(S)-ethylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIa)

**[0117]** Die Mengen des Amins der Formel (I) und des in der reduktiven Aminierungsreaktion eingesetzten Reduktionsmittels werden auf der Basis einer quantitativen Oxidationsreaktion des Alkohols der Formel (XXI) zum Aldehyd der Formel (V) berechnet. In eine Lösung des Aldehyds (Ve), theoretische 0,0023 Mol, die aus dem Reaktionsmedium der Oxidationsreaktion des Alkohols (XXIj) zum Aldehyd (Ve) besteht und bei -10°C gehalten wird, gibt man 0,43 g (0,0024 Mol) 3-(R)-Amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (Ia-1), gelöst in 5 ml Dichlormethan. Nach 10-minütigem Rühren bei -10°C gibt man 0,75 g (0,0035 Mol) Natriumtriacetoxyborhydrid dazu, und die Mischung wird 1 Stunde 30 min bei -10°C gerührt, dann mittels einer wässrigen 10%-igen Natriumcarbonat-Lösung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser, Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Eluent = Cyclohexan/Ethylacetat = 70 : 30) gereinigt. Man gewinnt 0,42 g (0,0097 Mol) Titelverbindung (VIa) in Form eines Öls.

Ausbeute: 41%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ: 0,88 (t, 3H); 1,45 (m, 2H); 1,60 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 2,24 (s, 3H); 2,64 (1s, 2H); 2,84 (m, 2H); 3,05 (m, 3H); 3,53 (s, 3H); 3,93 (dd, 1H); 4,14 (dd, 1H); 4,99 (s, 2H); 7,00 (m, 4H); 7,18 (m, 2H); 7,46 (d, 1H).

Beispiel 27: 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-3-methylphenylthio)2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIb)

**[0118]** Indem man wie im Beispiel 26 verfährt, aber 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Vc) anstelle von 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Ve) verwendet, erhält man die Titelverbindung (VIb).

Ausbeute: 70%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ: 1,00 (d, 3H); 1,76 (m, 1H); 2,02 (1s, austauschbares 1H); 2,24 (s, 3H); 2,60 (m, 2H); 2,70 (dd, 1H); 2,81 (dd, 1H); 3,09 (m, 3H); 3,53 (s, 3H); 3,92 (dd, 1H); 4,16 (dd, 1H); 4,99 (s, 2H); 7,00 (m, 4H); 7,17 (m, 2H); 7,33 (d, 1H).

Beispiel 28: 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-isopropylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIc)

**[0119]** Indem man wie im Beispiel 26 verfährt, aber 2-(S)-Isopropyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Vf) anstelle von 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Ve) verwendet, erhält man die Titelverbindung (VIc), die ohne weitere Reinigung in dem folgenden Schritt verwendet wird.

Ausbeute: 18%

Beispiel 29: 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIId)

**[0120]** Indem man wie im Beispiel 26 verfährt, aber 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxymethoxyphenylthio)propionaldehyd (Vb) anstelle von 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Ve) verwendet, erhält man die Titelverbindung (VIId).

Ausbeute: 77%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ: 1,01 (d, 3H); 1,77 (m, 1H); 2,02 (1s, austauschbares 1H); 2,60 (m, 2H); 2,70 (dd, 1H); 2,81 (dd, 1H); 3,10 (m, 3H); 3,40 (s, 3H); 3,92 (dd, 1H); 4,16 (dd, 1H); 5,23 (s, 2H); 7,10 (m, 6H); 7,32 (m, 2H).

Beispiel 30: 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-3-ethylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIe)

**[0121]** Indem man wie im Beispiel 26 verfährt, aber 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxymethoxy-3-ethylphenylthio)propionaldehyd (Vd) anstelle von 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Ve) verwendet, erhält man die Titelverbindung (VIe).

Ausbeute: 23%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,09 (d, 3H); 1,22 (t, 3H); 1,83 (1s, 1H); 1,93 (m, 1H); 2,72 (m, 5H); 2,95 (dd, 1H); 3,09 (m, 3H); 3,64 (s, 3H); 5,08 (s, 2H); 4,06 (dd, 1H); 4,25 (dd, 1H); 6,99 (m, 4H); 7,14 (m, 2H); 7,35 (dd, 1H).

Beispiel 31: 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-3-isopropylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIh)

**[0122]** Indem man wie im Beispiel 26 verfährt, aber 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxymethoxy-3-isopropylphenylthio)propionaldehyd (Vh) anstelle von 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Ve) verwendet, erhält man die Titelverbindung (VIh).

Ausbeute: 30%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,10 (d, 3H); 1,21 (d, 6H); 1,70 (1s, 1H); 1,92 (m, 1H); 2,63 (dd, 1H); 2,77 (m, 2H); 2,94 (dd, 1H); 3,10 (m, 3H); 3,42 (m, 1H); 3,64 (s, 3H); 4,06 (dd, 1H); 4,24 (dd, 1H); 5,07 (s, 2H); 6,96 (m, 2H); 7,11 (m, 4H); 7,35 (d, 1H).

Beispiel 32: 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-6-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIg)

**[0123]** Indem man wie im Beispiel 26 verfährt, aber 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Vc) anstelle von 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Ve) und 3-(R)-Amino-6-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (Ic) anstelle von 3-(R)-Amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (Ia-1) verwendet, erhält man die Titelverbindung (VIg).

Ausbeute: 52%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ: 1,00 (d, 3H); 1,78 (1s, 1H); 2,24 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 2,55 (1s, 1H); 2,69 (m, 2H); 2,86 (1s, 1H); 3,10 (m, 3H); 3,53 (s, 3H); 3,94 (1s, 1H); 4,18 (1d, 1H); 4,99 (s, 2H); 6,81 (d, 1H); 6,92 (d, 1H); 7,03 (m, 3H); 7,18 (m, 1H).

Beispiel 33: 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-3-methoxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIi)

**[0124]** Indem man wie im Beispiel 26 verfährt, aber 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methoxyphenylthio)propionaldehyd (Vg) anstelle von 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Ve) verwendet, erhält man die Titelverbindung (VIi).

Ausbeute: 76%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ: 1,00 (d, 3H); 1,77 (m, 1H); 2,02 (m, 1H); 2,55 (m, 1H); 2,64 (m, 1H); 2,70 (dd, 1H); 2,81

(dd, 1H); 3,09 (m, 3H); 3,54 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,92 (dd, 1H); 4,16 (dd, 1H); 5,05 (s, 2H); 6,96 (m, 5H); 7,17 (m, 1H); 7,33 (d, 1H).

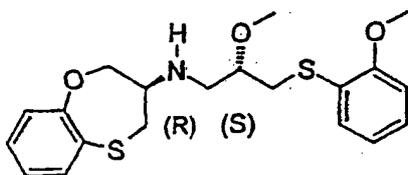
Beispiel 34: 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-6-methylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIj)

**[0125]** Indem man wie im Beispiel 26 verfährt, aber 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxymethoxy-6-methylphenylthio)propionaldehyd (Vj) anstelle von 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Ve) verwendet, erhält man die Titelverbindung (VIj).

Ausbeute: 74%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,96 (d, 3H); 1,56 (m, 1H); 1,88 (1s, 1H); 2,45 (s, 3H); 2,59 (m, 3H); 2,75 (dd, 1H); 2,89 (m, 3H); 3,42 (s, 3H); 3,86 (dd, 1H); 4,09 (dd, 1H); 5,24 (s, 2H); 6,95 (m, 4H); 7,16 (m, 2H); 7,33 (dd, 1H).

Bezugsbeispiel 1: 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-methoxypropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-1)



**[0126]** In einen unter Inertatmosphäre gehaltenen Kolben führt man 1,43 g (0,0063 Mol) 2-(S)-Methoxy-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (IIa-1) und 5 ml 1,2-Dichlorethan ein. Man gibt tropfenweise 0,60 g (0,0063 Mol) 3-(R)-Amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (Ia-1), gelöst in 5 ml 1,2-Dichlorethan, dazu. Die Mischung wird auf 0°C abgekühlt, dann führt man 1 g (0,0047 Mol) Natriumtriacetoxyborhydrid ein. Die Lösung wird 5 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt, dann mit einer 10%-igen wässrigen Natriumbicarbonat-Lösung hydrolysiert. Die Phasen werden getrennt, und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie über Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Ethylacetat = 90 : 10) gereinigt. Man gewinnt 0,88 g (0,0022 Mol) Verbindung (1-1) in Form eines gelben Öls.

Ausbeute: 36%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,96 (1s, austauschbares 1H); 2,81 (dd, 1H); 2,98 (m, 2H); 3,12 (m, 4H); 3,41 (s, 3H); 3,49 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 4,16 (m, 2H); 6,86 (d, 1H); 6,94 (m, 3H); 7,12 (t, 1H); 7,20 (t, 1H); 7,35 (m, 2H).

**[0127]** Man löst 0,88 g (0,0022 Mol) des Produkts (1-1) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,23 g (0,0020 Mol) Maleinsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Die erhaltene Lösung wird konzentriert, dann gibt man Diethylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird filtriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,90 g (0,0018 Mol) des Maleats der Verbindung (1-1) in Form eines weißen Festkörpers.

F. p.: 122°C

[α] = -15,3 (c = 0,300, Methanol)

Analyse C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>:

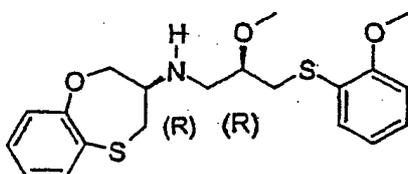
Berechn. %: C 56,79 H 5,76 N 2,76

Gef.: C 56,42 H 5,81 N 2,96

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,22 (m, 8H); 3,36 (s, 3H); 3,78 (1s, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,30 (1 d, 1H); 4,46 (1 d, 1H); 6,04 (s, 2H); 7,00 (m, 4H); 7,24 (m, 2H); 7,38 (m, 2H); 8,90 (1s, austauschbare 2H).

HPLC (Chiracel OD, Nexan/Isopropanol (90 : 10), 1 ml/min): Verbindung (1-1), Retentionszeit = 25,40 min; Verbindung (1-2), Retentionszeit = 21,99 min; Verhältnisse der AUC, (1-1)/(1-2) = 95 : 5.

Bezugsbeispiel 2: 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(R)-methoxypropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-2)



**[0128]** Indem man wie im Bezugsbeispiel 1 verfährt, aber 2-(R)-Methoxy-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd

dehyd (IIa-2) anstelle von 2-(S)-Methoxy-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (IIa-1) verwendet, erhält man die Verbindung (1-2).

Ausbeute: 33%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,95 (1s, austauschbares 1H); 3,03 (m, 7H); 3,41 (s, 3H); 3,50 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 4,16 (m, 2H); 6,86 (d, 1H); 6,93 (m, 3H); 7,12 (td, 1H); 7,21 (td, 1H); 7,34 (m, 2H).

**[0129]** Man löst 0,79 g (0,002 Mol) des Produkts (1-2) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,21 g (0,0018 Mol) Maleinsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diethylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,90 g (0,0018 Mol) des Maleats der Verbindung (1-2) in Form eines weißen Festkörpers.

F. p.: 116°C

$[\alpha] = +60,5$  ( $c = 0,228$ , Methanol)

Analyse  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_7\text{S}_2$ :

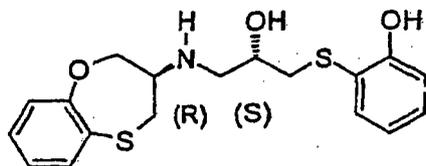
Berechn. %: C 56,79 H 5,76 N 2,76

Gef.: C 56,55 H 5,69 N 2,92

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3,21 (m, 8H); 3,36 (s, 3H); 3,81 (1s, 1H); 3,84 (s, 3H); 4,26 (1d, 1H); 4,43 (1d, 1H); 6,04 (s, 2H); 7,03 (m, 4H); 7,24 (m, 2H); 7,35 (d, 1H); 7,42 (d, 1H); 8,83 (1s, austauschbare 2H).

HPLC (Chiracel OD, Hexan/Isopropanol (90 : 10), 1 ml/min): Verbindung (1-2), Retentionszeit = 20,75 min; Verbindung (1-1), Retentionszeit = 25,47 min; Verhältnisse der AUC, (1-2)/(1-1) = 86 : 14.

Bezugsbeispiel 3: 3-(R)-[3-(2-Hydroxyphenylthio)-2-(S)-hydroxypropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-3)



**[0130]** In einen unter Inertatmosphäre gehaltenen Kolben führt man 0,5 g (0,0021 Mol) 3-(R)-[(S)-3,4-Epoxypropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (III-1) und 15 ml Ethanol ein. Man gibt anschließend tropfenweise 0,22 ml (0,0021 Mol) 2-Hydroxythiophenol, dann nach 15-minütigem Rühren bei Umgebungstemperatur 0,45 g (0,0042 Mol) Natriumcarbonat dazu. Die Mischung wird 12 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt, dann unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird in Dichlormethan aufgenommen, und die erhaltene Lösung wird mit Wasser gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie über Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol = 96 : 4) gereinigt. Man gewinnt 0,58 g (0,0016 Mol) der Verbindung (1-3) in Form eines hellgelben Öls.

Ausbeute: 76%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,60 (m, 1H); 2,93 (m, 6H); 3,63 (m, 1H); 3,97 (dd, 1H); 4,12 (dd, 1H); 6,78 (m, 2H); 7,00 (m, 3H); 7,17 (td, 1H); 7,25 (dd, 1H); 7,33 (dd, 1H).

**[0131]** Man löst 0,57 g (0,0016 Mol) des Produkts (1-3) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,13 g (0,0014 Mol) Oxalsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diethylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,52 g (0,0011 Mol) Oxalat der Verbindung (1-3) in Form eines weißen Festkörpers.

F. p.: 176–7°C

$[\alpha] = -5,2$  ( $c = 0,309$ , Methanol)

Analyse  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{S}_2$ :

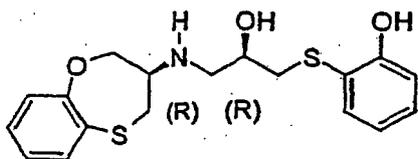
Berechn. %: C 52,96 H 5,11 N 3,09

Gef.: C 52,90 H 5,15 N 3,26

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,97 (m, 3H); 3,22 (m, 3H); 3,72 (1s, 1H); 3,91 (m, 1H); 4,35 (m, 2H); 6,79 (td, 1H); 6,85 (dd, 1H); 7,06 (m, 3H); 7,24 (m, 2H); 7,40 (dd, 1H).

HPLC (Chiralpack AD, Hexan/Ethanol (50 : 50), 1 ml/min): Verbindung (1-3), Retentionszeit = 23,08 min; Verbindung (1-4), Retentionszeit = 19,40 min; Verhältnisse der AUC, (1-3)/(1-4) = 99 : 1.

Bezugsbeispiel 4: 3-(R)-[3-(2-Hydroxyphenylthio)-2-(R)-hydroxypropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-4)



**[0132]** Indem man wie im Bezugsbeispiel 3 verfährt, aber 3-(R)-[3-(R)-3,4-Epoxypropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (III-2) anstelle von 3-(R)-[3-(S)-3,4-Epoxypropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (III-1) verwendet, erhält man die Verbindung (1-4).

Ausbeute: 95

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,68 (m, 2H); 2,89 (m, 3H); 3,10 (m, 2H); 3,63 (m, 1H); 3,93 (dd, 1H); 4,12 (dd, 1H); 6,79 (m, 2H); 7,00 (m, 3H); 7,17 (td, 1H); 7,25 (dd, 1H); 7,34 (dd, 1H).

**[0133]** Man löst 0,50 g (0,0014 Mol) des Produkts (1-4) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,12 g (0,0013 Mol) Oxalsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,53 g (0,0011 Mol) des Oxalats der Verbindung (1-4) in Form eines weißen Festkörpers.

F. p.: 135°C

$[\alpha] = +60,48$  ( $c = 0,248$ , Methanol)

Analyse  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{S}_2$ :

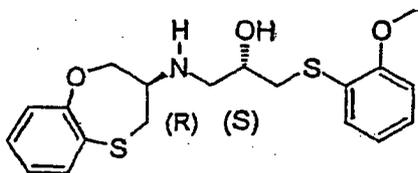
Berechn. %: C 52,96 H 5,11 N 3,09

Gef.: C 53,33 H 5,12 N 3,15

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,96 (m, 3H); 3,23 (m, 3H); 3,68 (1s, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,46 (m, 2H); 6,79 (t, 1H); 6,85 (d, 1H); 7,05 (m, 3H); 7,25 (m, 2H); 7,40 (dd, 1H).

HPLC (Chiralpack AD, Hexan/Ethanol (50 : 50), 1 ml/min): Verbindung (1-4), Retentionszeit = 18,70 min; Verbindung (1-3), Retentionszeit = 22,71 min; Verhältnisse der AUC, (1-4)/(1-3) = 96 : 4.

Bezugsbeispiel 5: 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-hydroxypropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-5)



**[0134]** Indem man wie im Bezugsbeispiel 3 verfährt, aber 2-Methoxythiophenol anstelle von 2-Hydroxythiophenol verwendet, erhält man die Verbindung (1-5).

Ausbeute: 38%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,12 (1s, austauschbares 1H); 2,64 (m, 1H); 2,81 (m, 2H); 2,89 (dd, 1H); 3,06 (m, 3H); 3,65 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,97 (dd, 1H); 4,13 (dd, 1H); 5,07 (d, austauschbares 1H); 6,95 (m, 4H); 7,16 (m, 2H); 7,31 (m, 2H).

**[0135]** Man löst 0,20 g (0,0005 Mol) des Produkts (1-5) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,06 g (0,0005 Mol) Maleinsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diethylether dazu. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,14 g (0,0003 Mol) des Maleats der Verbindung (1-5) in Form eines weißen Festkörpers.

F. p.: 133–5°C

$[\alpha] = -3,2$  ( $c = 0,436$ , Methanol)

Analyse  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S}_2$ :

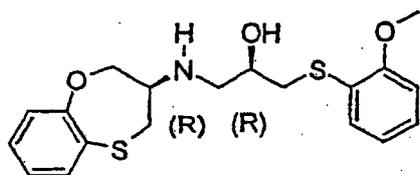
Berechn. %: C 55,97 H 5,51 N 2,84

Gef.: C 55,83 H 5,40 N 2,93

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3,03 (m, 3H); 3,25 (d, 2H); 3,30 (1s, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,86 (1s, 1H); 3,99 (1s, 1H); 4,32 (1d, 1H); 4,47 (1d, 1H); 5,85 (1s, 1H); 6,03 (s, 2H); 7,00 (m, 4H); 7,22 (m, 2H); 7,32 (dd, 1H); 7,41 (dd, 1H).

HPLC (Chiracel OD, Hexan/Ethanol (80 : 20), 1 ml/min): Verbindung (1-5), Retentionszeit = 20,04 min; Verbindung (1-6), Retentionszeit = 16,29 min; Verhältnisse der AUC, (1-5)/(1-6) = 95 : 5.

Bezugsbeispiel 6: 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(R)-hydroxypropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-6)



**[0136]** Indem man wie im Bezugsbeispiel 5 verfährt, aber 3-(R)-[[(R)-3,4-Epoxypropyl]amino]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (III-2) anstelle von 3-(R)-[[(S)-3,4-Epoxypropyl]amino]-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (III-1) verwendet, erhält man die Verbindung (1-6).

Ausbeute: 70%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ: 2,13 (1s, austauschbares 1H); 2,68 (m, 2H); 2,88 (m, 2H); 2,99 (dd, 1H); 3,10 (m, 2H); 3,65 (m, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,93 (dd, 1H); 4,12 (dd, 1H); 5,07 (d, austauschbares 1H); 6,95 (m, 4H); 7,16 (m, 2H); 7,31 (m, 2H).

**[0137]** Man löst 0,52 g (0,0014 Mol) des Produkts (1-6) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,15 g (0,0013 Mol) Maleinsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diethylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,59 g (0,0012 Mol) des Maleats der Verbindung (1-6) in Form eines weißen Festkörpers. F. p.: 136–8°C

[α] = +60,3 (c = 0,745, Methanol)

Analyse C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>:

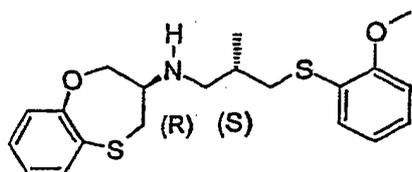
Berechn. %: C 55,97 H 5,51 N 2,84

Gef.: C 55,99 H 5,59 N 2,96

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ: 3,03 (m, 3H); 3,26 (d, 2H); 3,30 (1s, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,86 (1s, 1H); 4,00 (1s, 1H); 4,26 (1d, 1H); 4,44 (1d, 1H); 5,85 (1s, 1H); 6,03 (s, 2H); 7,04 (m, 4H); 7,22 (m, 2H); 7,33 (dd, 1H); 7,43 (dd, 1H).

HPLC (Chiracel OD, Hexan/Ethanol (80 : 20), 1 ml/min): Verbindung (1-6), Retentionszeit = 16,29 min; Verbindung (1-5), Retentionszeit = 20,04 min; Verhältnisse der AUC, (1-6)/(1-5) = 97 : 3.

Bezugsbeispiel 7: 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-7)



**[0138]** Indem man wie im Beispiel 26 verfährt, aber von einer Reaktionsmischung ausgeht, die 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (IIb-1) anstelle von 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Ve) enthält, erhält man die Verbindung (1-7).

Ausbeute: 58%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,10 (d, 3H); 1,68 (1s, austauschbares 1H); 1,91 (m, 1H); 2,63 (dd, 1H); 2,78 (m, 2H); 2,93 (dd, 1H); 3,10 (m, 3H); 3,90 (s, 3H); 4,07 (dd, 1H); 4,23 (dd, 1H); 6,84 (d, 1H); 6,91 (m, 3H); 7,14 (m, 2H); 7,33 (m, 2H).

**[0139]** Man löst 2,85 g (0,0076 Mol) des Produkts (1-7) in 5 ml Methanol, dann gibt man 0,84 g (0,0072 Mol) Fumarsäure, gelöst in 3 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diisopropylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diisopropylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 3,36 g (0,068 Mol) des Fumarats der Verbindung (1-7) in Form eines weißen Festkörpers.

F. p.: 133–4°C

[α] = –1,2 (c = 0,446, Methanol)

Analyse C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>:

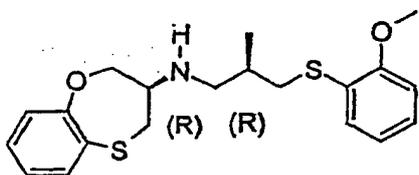
Berechn. %: C 58,63 H 5,95 N 2,85

Gef. C 58,53 H 5,89 N 2,74

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ: 1,01 (d, 3H); 1,80 (m, 1H); 2,59 (dd, 1H); 2,69 (m, 2H); 2,87 (dd, 1H); 3,11 (m, 3H); 3,81

(s, 3H); 3,98 (dd, 1H); 4,19 (dd, 1H); 6,61 (s, 2H); 6,96 (m, 4H); 7,16 (m, 2H); 7,27 (d, 1H); 7,34 (d, 1H).  
HPLC (Chiracel OD, Hexan/Isopropanol (80 : 20), 1 ml/min): Verbindung (1-7), Retentionszeit = 13,09 min; Verbindung (1-8), Retentionszeit = 9,15 min; Verhältnisse der AUC, (1-7)/(1-8) = 99 : 1.

Bezugsbeispiel 8: 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(R)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-8)



**[0140]** Indem man wie im Beispiel 26 verfährt, aber von einer Reaktionsmischung ausgeht, die 2-(R)-Methyl-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (IIb-2) anstelle von 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Ve) enthält, erhält man die Verbindung (1-8).

Ausbeute: 58%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,10 (d, 3H); 1,68 (1s, austauschbares 1H); 1,91 (m, 1H); 2,63 (dd, 1H); 2,78 (m, 2H); 2,93 (dd, 1H); 3,10 (m, 3H); 3,90 (s, 3H); 4,07 (dd, 1H); 4,23 (dd, 1H); 6,84 (d, 1H); 6,91 (m, 3H); 7,14 (m, 2H); 7,33 (m, 2H).

**[0141]** Man löst 0,60 g (0,0016 Mol) des Produkts (1-8) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,18 g (0,0015 Mol) Maleinsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diethylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,72 g (0,0014 Mol) des Maleats der Verbindung (1-8) in Form eines weißen Festkörpers.  
F. p.: 140°C

[α] = +52,4 (c = 0,254, Methanol)

Analyse C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>:

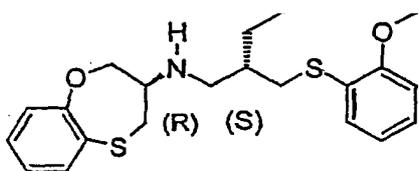
Berechn. %: C 58,63 H 5,95 N 2,85

Gef.: C 58,48 H 5,99 N 3,13

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,11 (d, 3H); 2,13 (m, 1H); 2,83 (dd, 1H); 2,98 (m, 1H); 3,06 (dd, 1H); 3,24 (m, 4H); 3,82 (s, 3H); 4,33 (1d, 1H); 4,44 (1d, 1H); 6,03 (s, 2H); 7,02 (m, 4H); 7,24 (m, 3H); 7,40 (d, 1H).

HPLC (Chiralpack AS, Methanol, 1 ml/min): Verbindung (1-7), Retentionszeit = 10,67 min; Verbindung (1-8), Retentionszeit = 8,81 min; Verhältnisse der AUC, (1-8)/(1-7) = 87 : 13.

Bezugsbeispiel 9: 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-ethylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-9)



**[0142]** Indem man wie im Beispiel 26 verfährt, aber von einer Reaktionsmischung ausgeht, die 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (II d-1) anstelle von 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Ve) enthält, erhält man die Verbindung (1-9).

Ausbeute: 93%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,87 (t, 3H); 1,44 (m, 2H); 1,59 (m, 1H); 1,98 (1s, 1H); 2,64 (m, 2H); 2,82 (m, 2H); 3,04 (m, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,93 (dd, 1H); 4,14 (dd, 1H); 6,96 (m, 4H); 7,15 (m, 2H); 7,28 (dd, 1H); 7,33 (dd, 1H).

**[0143]** Man löst 1,1 g (0,0028 Mol) des Produkts (1-9) in 5 ml Methanol, dann gibt man 0,29 g (0,0025 Mol) Fumarsäure, gelöst in 3 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Pentan dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Pentan gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 1,19 g (0,0023 Mol) des Fumarats der Verbindung (1-9) in Form eines weißen Festkörpers.

F. p.: 86–8°C

[α] = –8 (c = 0,512, Methanol)

Analyse C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>:

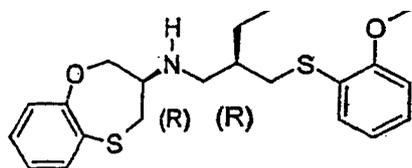
Berechn. %: C 59,38 H 6,18 N 2,77

Gef. C 59,32 H 6,18 N 2,98

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ: 0,87 (t, 3H); 1,44 (m, 2H); 1,63 (m, 1H); 2,68 (m, 2H); 2,85 (m, 2H); 3,02 (dd, 1H); 3,11 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,97 (dd, 1H); 4,16 (dd, 1H); 6,61 (s, 2H); 6,96 (m, 4H); 7,16 (m, 2H); 7,29 (dd, 1H); 7,34 (m, 1H).

HPLC (Chiracel OD, Hexan/Isopropanol (95 : 5), 1 ml/min): Verbindung (1-9), Retentionszeit = 16,62 min; Verbindung (1-10), Retentionszeit = 14,69 min; Verhältnisse der AUG, (1-9)/(1-10) = 97 : 3.

Bezugsbeispiel 10: 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(R)-ethylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-10)



**[0144]** Indem man wie im Beispiel 26 verfährt, aber von einer Reaktionsmischung ausgeht, die 2-(R)-Ethyl-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (IId-2) anstelle von 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Ve) enthält, erhält man die Verbindung (1-10).

Ausbeute: 49%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ: 0,86 (t, 3H); 1,43 (m, 2H); 1,56 (m, 1H); 2,89 (m, 7H); 3,80 (s, 3H); 3,91 (dd, 1H); 4,14 (dd, 1H); 6,95 (m, 4H); 7,24 (m, 4H).

**[0145]** Man löst 0,17 g (0,0044 Mol) des Produkts (1-10) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,05 g (0,0043 Mol) Maleinsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diethylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,15 g (0,0030 Mol) des Maleats der Verbindung (1-10) in Form eines weißen Festkörpers.

F. p.: 140°C

[α] = +71,7 (c = 0,318, Methanol)

Analyse C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>:

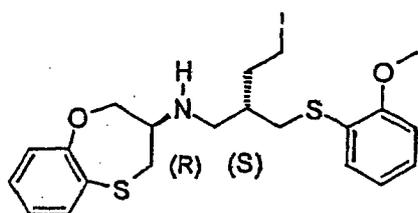
Berechn. %: C 59,38 H 6,18 N 2,77

Gef.: C 59,20 H 6,07 N 2,93

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ: 0,90 (t, 3H); 1,52 (m, 2H); 1,99 (m, 1H); 3,16 (m, 7H); 3,82 (s, 3H); 4,33 (1 d, 1H); 4,44 (m, 1H); 6,04 (s, 2H); 7,02 (m, 4H); 7,24 (m, 3H); 7,40 (d, 1H).

HPLC (Chiracel OD, Hexan/Isopropanol (95 : 5), 1 ml/min): Verbindung (1-10), Retentionszeit = 14,01 min; Verbindung (1-9), Retentionszeit = 16,47 min; Verhältnisse der AUC, (1-10)/(1-9) = 98 : 2.

Bezugsbeispiel 11: 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-n-propylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-11)



**[0146]** Indem man wie im Beispiel 26 verfährt, aber von einer Reaktionsmischung ausgeht, die 2-(S)-n-Propyl-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (Ile-1) anstelle von 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Ve) enthält, erhält man die Verbindung (1-11).

Ausbeute: 80%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>) δ: 0,85 (t, 3H); 1,33 (m, 4H); 1,65 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 2,63 (m, 2H); 2,82 (m, 2H); 3,03 (m, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,92 (dd, 1H); 4,14 (dd, 1H); 6,95 (m, 4H); 7,16 (m, 2H); 7,28 (d, 1H); 7,34 (d, 1H).

**[0147]** Man löst 0,31 g (0,0077 Mol) des Produkts (1-11) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,08 g (0,0070 Mol) Maleinsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diethylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,31 g (0,0060 Mol) des Maleats der Verbindung (1-11) in Form eines weißen Festkörpers.

F. p.: 132–3°C

[α] = -12,7 (c = 0,434, Methanol)

Analyse C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>:

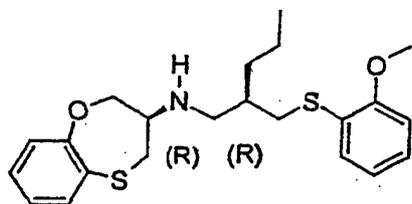
Berechn. %: C 60,09 H 6,40 N 2,70

Gef.: C 60,13 H 6,29 N 2,87

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,87 (t, 3H); 1,32 (m, 2H); 1,45 (m, 2H); 2,05 (1s, 1H); 3,13 (m, 8H); 3,82 (s, 3H); 4,33 (1d, 1H); 4,43 (1d, 2H); 6,04 (s, 2H); 7,02 (m, 4H); 7,24 (m, 3H); 7,40 (d, 1H).

HPLC (Chiralpack AD, Hexan/Ethanol (97 : 3), 1 ml/min): Verbindung (1-11), Retentionszeit = 8,65 min; Verbindung (1-12), Retentionszeit = 9,16 min; Verhältnisse der AUC, (1-11)/(1-12) = 93 : 7.

Bezugsbeispiel 12: 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(R)-n-propylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-12)



**[0148]** Indem man wie im Beispiel 26 verfährt, aber von einer Reaktionsmischung ausgeht, die 2-(R)-n-Propyl-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (Ile-2) anstelle von 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Ve) enthält, erhält man die Verbindung (1-12).

Ausbeute: 47%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,90 (t, 3H); 1,37 (m, 2H); 1,46 (m, 2H); 1,81 (m, 1H); 2,74 (m, 2H); 3,03 (m, 5H); 3,90 (s, 3H); 4,08 (dd, 1H); 4,20 (dd, 1H); 6,84 (d, 1H); 6,94 (m, 3H); 7,14 (m, 2H); 7,34 (m, 2H).

**[0149]** Man löst 0,16 g (0,0039 Mol) des Produkts (1-12) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,04 g (0,0034 Mol) Maleinsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diethylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,12 g (0,0023 Mol) des Maleats der Verbindung (1-12) in Form eines weißen Festkörpers. F. p.: 131–3°C

[α] = +63,3 (c = 0,216, Methanol)

Analyse C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>:

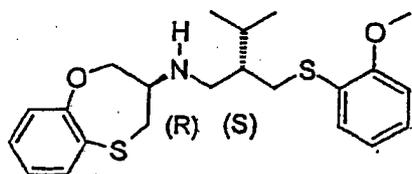
Berechn. %: C 60,09 H 6,40 N 2,70

Gef.: C 60,15 H 6,56 N 2,79

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,87 (t, 3H); 1,32 (m, 2H); 1,46 (m, 2H); 2,05 (1s, 1H); 3,16 (m, 8H); 3,82 (s, 3H); 4,33 (1d, 1H); 4,43 (1d, 1H); 6,04 (s, 2H); 7,02 (m, 4H); 7,24 (m, 3H); 7,40 (d, 1H).

HPLC (Chiralpack AD, Hexan/Ethanol (97 : 3), 1 ml/min): Verbindung (1-12), Retentionszeit = 9,15 min; Verbindung (1-11), Retentionszeit = 8,66 min; Verhältnisse der AUC, (1-12)/(1-11) = 94 : 6.

Bezugsbeispiel 13: 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-isopropylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-13)



**[0150]** Indem man wie im Beispiel 26 verfährt, aber von einer Reaktionsmischung ausgeht, die 2-(S)-Isopropyl-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (Ilf) anstelle von 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Ve) enthält, erhält man die Verbindung (1-13).

Ausbeute: 70%

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,88 (d, 3H); 0,90 (d, 3H); 1,46 (m, 1H); 1,92 (m, 2H); 2,65 (m, 2H); 2,82 (dd, 1H); 2,91 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,94 (dd, 1H); 4,13 (dd, 1H); 6,95 (m, 4H); 7,15 (m, 2H); 7,32 (m, 2H).

**[0151]** Man löst 0,31 g (0,0077 Mol) des Produkts (1-13) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,08 g (0,0069 Mol) Maleinsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diethylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,32 g (0,0061 Mol) des Maleats der Verbindung (1-13) in Form eines weißen Festkörpers. F. p.: 114–5°C

[α] = –29,6 (c = 0,361, Methanol)

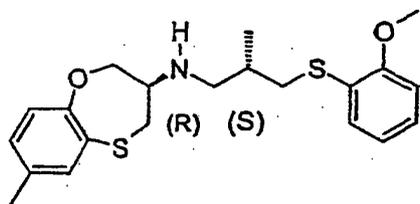
Analyse  $C_{26}H_{33}NO_6S_2$ :

Berechn. %: C 60,09 H 6,40 N 2,70

Gef.: C 60,93 H 6,61 N 2,83

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,89 (d, 3H); 0,93 (d, 3H); 1,90 (1s, 1H); 2,02 (m, 1H); 2,94 (dd, 1H); 3,06 (m, 3H); 3,30 (m, 3H); 3,81 (s, 3H); 4,32 (1d, 1H); 4,44 (1s, 1H); 6,04 (s, 3H); 6,97 (m, 2H); 7,08 (m, 2H); 7,22 (m, 2H); 7,31 (dd, 1H); 7,41 (dd, 1H).

Bezugsbeispiel 14: 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-7-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-14)



**[0152]** Indem man wie im Beispiel 26 verfährt, aber von einer Reaktionsmischung ausgeht, die 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (IIb-1) anstelle von 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Ve) enthält, und 3-(R)-Amino-7-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (Ib) anstelle von 3-(R)-Amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (Ia-1) verwendet, erhält man die Verbindung (1-14) in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: 36%

$^1H$ -NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1,10 (d, 3H); 1,68 (1s, 1H); 1,91 (m, 1H); 2,25 (s, 3H); 2,62 (dd, 1H); 2,77 (m, 2H); 2,92 (dd, 1H); 3,08 (m, 3H); 3,90 (s, 3H); 4,00 (dd, 1H); 4,20 (dd, 1H); 6,88 (m, 4H); 7,15 (m, 2H); 7,31 (m, 1H).

**[0153]** Man löst 0,22 g (0,0056 Mol) des Produkts (1-14) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,065 g (0,0056 Mol) Maleinsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, es bildet sich ein weißer Niederschlag; er wird abfiltriert und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,25 g (0,0049 Mol) des Maleats der Verbindung (1-14) in Form eines weißen Festkörpers.

F. p.: 148°C

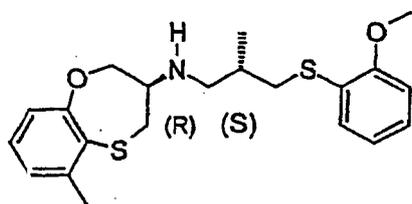
[ $\alpha$ ] = -12,2 (c = 0,302, Methanol)Analyse  $C_{25}H_{33}NO_6S_2$ :

Berechn. %: C 59,38 H 6,18 N 2,77

Gef.: C 59,63 H 6,20 N 2,95

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,10 (d, 3H); 2,13 (m, 1H); 2,23 (s, 3H); 2,81 (dd, 1H); 2,97 (m, 1H); 3,09 (dd, 1H); 3,25 (m, 4H); 3,78 (1s, 1H); 3,82 (s, 3H); 4,24 (1d, 1H); 4,41 (1d, 1H); 6,04 (s, 2H); 6,99 (m, 4H); 7,19 (m, 2H); 7,28 (d, 1H).

Bezugsbeispiel 15: 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-6-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-15)



**[0154]** Indem man wie im Beispiel 26 verfährt, aber von einer Reaktionsmischung ausgeht, die 2-(S)-Methyl-3-(2-methoxyphenylthio)propionaldehyd (IIb-1) anstelle von 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Ve) enthält, und 3-(R)-Amino-6-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (Ic) anstelle von 3-(R)-Amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (Ia-1) verwendet, erhält man die Verbindung (1-15) in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: 23%

$^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,00 (d, 3H); 1,75 (m, 1H); 1,99 (1s, 1H); 2,31 (s, 3H); 2,53 (m, 1H); 2,66 (m, 2H); 2,84 (dd, 1H); 3,09 (m, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,92 (dd, 1H); 4,17 (1d, 1H); 6,81 (d, 1H); 6,94 (m, 3H); 7,02 (t, 1H); 7,15 (td, 1H); 7,27 (d, 1H).

**[0155]** Man löst 0,10 g (0,0026 Mol) des Produkts (1-15) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,03 g (0,0026 Mol)

Maleinsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diethylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,11 g (0,0022 Mol) des Maleats der Verbindung (1-15) in Form eines weißen Festkörpers.

F. p.: 111–3°C

$[\alpha] = +16,3$  (c = 0,214, Methanol)

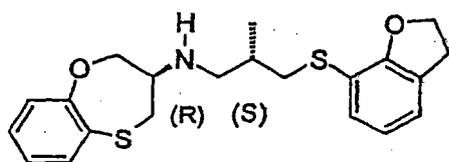
Analyse  $C_{25}N_3NO_6S_2$ :

Berechn. %: C 59,38 H 6,18 N 2,77

Gef.: C 58,74 H 6,20 N 3,01

$^1H$ -NMR (DMSO $d_6$ )  $\delta$ : 1,10 (d, 3H); 2,12 (1s, 1H); 2,33 (s, 3H); 2,81 (dd, 1H); 2,99 (1s, 1H); 3,09 (dd, 1H); 3,28 (1 m, 5H); 3,82 (s, 3H); 4,39 (1 m, 2H); 6,04 (s, 2H); 6,90 (d, 1H); 6,97 (m, 3H); 7,10 (t, 1H); 7,20 (td, 1H); 7,28 (dd, 1H).

Bezugsbeispiel 16: 3-(R)-[3-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-thio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-16)



**[0156]** Indem man wie im Beispiel 26 verfährt, aber von einer Reaktionsmischung ausgeht, die 2-(S)-Methyl-3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-thio)propionaldehyd (IIc) anstelle von 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Ve) enthält, erhält man die Verbindung (1-16) in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: 40%

$^1H$ -NMR (DMSO $d_6$ )  $\delta$ : 0,96 (d, 3H); 1,70 (m, 1H); 1,97 (1s, 1H); 2,67 (m, 4H); 3,07 (m, 3H); 3,19 (t, 2H); 3,32 (s, 3H); 3,89 (dd, 1H); 4,14 (1d, 1H); 4,54 (t, 2H); 6,79 (t, 1H); 6,97 (m, 2H); 7,08 (m, 2H); 7,17 (m, 1H); 7,33 (d, 1H).

**[0157]** Man löst 0,20 g (0,0005 Mol) des Produkts (1-16) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,055 g (0,0005 Mol) Maleinsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diethylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,15 g (0,0003 Mol) des Maleats der Verbindung (1-16) in Form eines weißen Festkörpers.

F. p.: 116–8°C

$[\alpha] = +8,2$  (c = 0,291, Methanol)

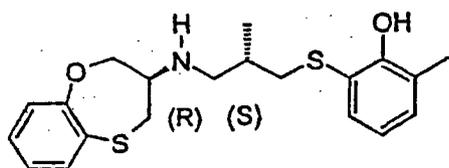
Analyse  $C_{25}H_{29}NO_6S_2$ :

Berechn. %: C 59,62 H 5,80 N 2,78

Gef. C 59,51 H 5,70 N 3,06

$^1H$ -NMR (DMSO $d_6$ )  $\delta$ : 1,07 (d, 3H); 2,06 (1s, 1H); 2,83 (m, 1H); 2,95 (1s, 1H); 3,08 (m, 2H); 3,21 (t, 2H); 3,25 (m, 2H); 3,79 (1s, 1H); 4,33 (1d, 1H); 4,42 (1s, 1H); 4,56 (t, 2H); 6,04 (s, 2H); 6,82 (t, 1H); 7,09 (m, 4H); 7,24 (td, 1H); 7,40 (d, 1H).

Bezugsbeispiel 17: 3-(R)-[3-(2-Hydroxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-17)



**[0158]** In einen 100 ml-Kolben führt man 0,69 g (0,0016 Mol) 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIb), 10 ml Methanol und 3 ml Salzsäure (5 N) ein. Die Mischung wird 12 Stunden lang auf 50°C gebracht. Das Methanol wird unter verringertem Druck verdampft, dann gibt man 3 ml einer wässrigen Natriumhydroxid-Lösung (5 N) dazu, und die Mischung wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Eluent: Dichlormethan/Methanol = 99 : 1) gereinigt. Man gewinnt 0,31 g (0,0008 Mol) der Verbindung

(1-17) in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: 37

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,98 (d, 3H); 1,73 (m, 1H); 2,16 (s, 3H); 2,61 (m, 3H); 2,81 (dd, 1H); 2,96 (dd, 1H); 3,07 (m, 2H); 3,92 (dd, 1H); 4,15 (dd, 1H); 6,72 (t, 1H); 6,98 (m, 3H); 7,16 (m, 2H); 7,34 (d, 1H).

**[0159]** Man löst 0,31 g (0,0008 Mol) des Produkts (1-17) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,09 g (0,0008 Mol) Maleinsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diethylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,25 g (0,0005 Mol) des Maleats der Verbindung (1-17) in Form eines weißen Festkörpers.  
F. p.: 124–6°C

[α] = -1,2 (c = 0,255, Methanol)

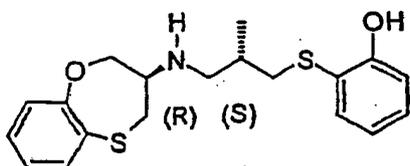
Analyse C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>:

Berechn. %: C 59,63 H 5,94 N 2,85

Gef.: C 59,23 H 5,78 N 2,80

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,09 (d, 3H); 2,07 (1s, 1H); 2,17 (s, 3H); 2,75 (dd, 1H); 2,98 (m, 2H); 3,16 (1s, 1H); 3,26 (m, 2H); 3,80 (1s, 1H); 4,35 (1d, 1H); 4,45 (1d, 1H); 6,04 (s, 2H); 6,76 (t, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,06 (m, 2H); 7,16 (d, 1H); 7,25 (td, 1H); 7,39 (dd, 1H).

Bezugsbeispiel 18: 3-(R)-(3-(2-Hydroxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl)amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-18)



**[0160]** Indem man wie im Bezugsbeispiel 17 verfährt, aber 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIb) durch 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIc) ersetzt, erhält man die Verbindung (1-18) in Form eines hellgelben Öls.

Ausbeute: 95:

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,99 (d, 3H); 1,73 (m, 1H); 2,59 (m, 3H); 2,80 (m, 1H); 3,05 (m, 3H); 3,91 (dd, 1H); 4,15 (1d, 1H); 6,78 (m, 2H); 6,99 (m, 3H); 7,19 (m, 2H); 7,33 (m, 1H).

**[0161]** Man löst 0,12 g (0,0033 Mol) des Produkts (1-18) in 5 ml Methanol, dann gibt man 0,3 g (0,0026 Mol) Maleinsäure, gelöst in 3 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diethylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,88 g (0,0018 Mol) des Maleats der Verbindung (1-18) in Form eines weißen Festkörpers.  
F. p.: 119–21°C

[α] = -15,3 (c = 0,416, Methanol)

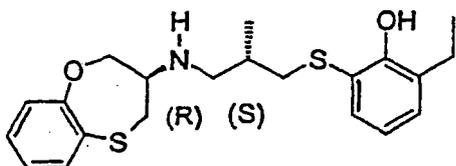
Analyse C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>S<sub>2</sub>:

Berechn. %: C 57,84 H 5,70 N 2,93

Gef.: C 57,51 H 5,82 N 2,80

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,09 (d, 3H); 2,1 (m, 1H); 2,79 (dd, 1H); 2,95 (m, 1H); 3,05 (dd, 1H); 3,18 (m, 1H); 3,29 (m, 3H); 3,81 (1s, 1H); 4,35 (1d, 1H); 4,45 (1d, 1H); 6,04 (s, 2H); 6,82 (m, 2H); 7,06 (m, 3H); 7,24 (m, 2H); 7,39 (dd, 1H).

Bezugsbeispiel 19: 3(R)-[3-(2-Hydroxy-3-ethylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-19)



**[0162]** Indem man wie im Bezugsbeispiel 17 verfährt, aber 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIb) durch 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-3-ethylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIe) ersetzt, erhält man

die Verbindung (1-19) in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: 33%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,04 (d, 3H); 1,22 (t, 3H); 1,91 (m, 1H); 2,67 (q, 2H); 2,79 (m, 4H); 3,05 (m, 2H); 3,15 (m, 1H); 4,02 (dd, 1H); 4,34 (dd, 1H); 6,77 (t, 1H); 6,98 (m, 2H); 7,13 (m, 2H); 7,32 (dd, 1H); 7,37 (dd, 1H).

**[0163]** Man löst 0,11 g (0,0003 Mol) des Produkts (1-19) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,033 g (0,00028 Mol) Maleinsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diethylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,075 g (0,00015 Mol) des Maleats der Verbindung (1-19) in Form eines weißen Festkörpers.

F. p.: 120°C

$[\alpha] = +1,4$  (c = 0,280, Methanol)

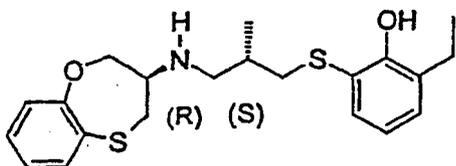
Analyse  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}_2$ :

Berechn. %: C 59,38 H 6,18 N 2,77

Gef. C: 59,18 H 6,28 N 2,68

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,11 (m, 6H); 2,07 (1s, 1H); 2,58 (q, 2H); 2,74 (dd, 1H); 2,99 (m, 2H); 3,21 (m, 3H); 3,79 (1s, 1H); 4,34 (1d, 1H); 4,42 (1s, 1H); 6,04 (s, 2H); 6,80 (t, 1H); 7,05 (m, 3H); 7,17 (d, 1H); 7,39 (d, 1H); 8,56 (1s, austauschbares 1H).

Bezugsbeispiel 20: 3(R)-[3-(2-Hydroxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-ethylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-20)



**[0164]** Indem man wie im Bezugsbeispiel 17 verfährt, aber 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIb) durch 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-ethylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIa) ersetzt, erhält man die Verbindung (1-20) in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: 91%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,85 (t, 3H); 1,42 (m, 2H); 1,57 (m, 1H); 2,16 (s, 3H); 2,66 (m, 2H); 2,85 (m, 3H); 3,07 (m, 2H); 3,94 (dd, 1H); 4,14 (dd, 1H); 6,72 (t, 1H); 6,98 (m, 3H); 7,17 (m, 2H); 7,34 (d, 1H).

**[0165]** Man löst 0,32 g (0,0008 Mol) des Produkts (1-20) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,09 g (0,0008 Mol) Maleinsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diethylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,31 g (0,0006 Mol) des Maleats der Verbindung (1-20) in Form eines weißen Festkörpers.

F. p.: 111–2°C

$[\alpha] = -7,8$  (c = 0,332, Methanol)

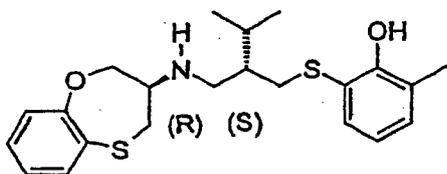
Analyse  $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{S}_2$ :

Berechn. %: C 59,38 H 6,18 N 2,77

Gef.: C 59,04 H 6,28 N 2,84

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,87 (t, 3H); 1,52 (m, 2H); 1,94 (1s, 1H); 2,17 (s, 3H); 3,07 (m, 6H); 3,81 (1s, 1H); 4,34 (1d, 1H); 4,43 (1d, 1H); 6,04 (s, 2H); 6,76 (t, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,06 (m, 2H); 7,16 (d, 1H); 7,25 (td, 1H); 7,40 (d, 1H); 8,64 (1s, austauschbare H).

Bezugsbeispiel 21: 3(R)-[3-(2-Hydroxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-isolpropylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-21)



**[0166]** Indem man wie im Bezugsbeispiel 17 verfährt, aber 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIb) durch 3-(R)-[3-(2-Methoxymetho-

xy-3-methylphenylthio)-2-(S)-isopropylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIc) ersetzt, erhält man die Verbindung (1-21), die in diesem Stadium nicht gereinigt wird, sondern direkt in ein Salz überführt wird.  
Rohausbeute: 84

**[0167]** Man löst 0,083 g (0,0002 Mol) des Produkts (1-21) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,024 g (0,0002 Mol) Maleinsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diethylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,08 g (0,00015 Mol) des Maleats der Verbindung (1-21) in Form eines weißen Festkörpers.

F. p.: 127°C

$[\alpha] = -29,4$  (c = 0,211, Methanol)

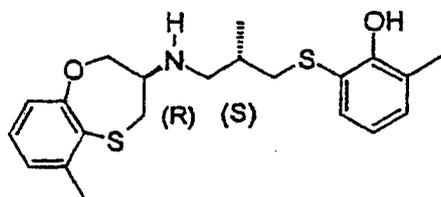
Analyse  $C_{26}N_3NO_6S_2$ :

Berechn. %: C 60,09 H 6,40 N 2,70

Gef. C 59,85 H 6,43 N 2,77

$^1H$ -NMR (DMSO $_d_6$ )  $\delta$ : 0,85 (d, 3H); 0,90 (d, 3H); 1,85 (1s, 1H); 2,01 (1s, 1H); 2,17 (s, 3H); 2,86 (dd, 1H); 2,96 (dd, 1H); 3,10 (1s, 1H); 3,29 (1s, 3H); 3,29 (1s, 3H); 3,83 (1s, 1H); 4,34 (d, 1H); 4,44 (1s, 1H); 6,04 (s, 2H); 6,76 (t, 1H); 7,00 (d, 1H); 7,07 (m, 2H); 7,17 (d, 1H); 7,25 (t, 1H); 7,40 (d, 1H); 8,65 (1s, austauschbare H).

Bezugsbeispiel 22: 3(R)-[3-(2-Hydroxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-6-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-22)



**[0168]** Indem man wie im Bezugsbeispiel 17 verfährt, aber 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIb) durch 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-6-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIg) ersetzt, erhält man die Verbindung (1-22) in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: 95%

$^1H$ -NMR (DMSO $_d_6$ )  $\delta$ : 0,98 (d, 3H); 1,74 (m, 1H); 2,16 (s, 3H); 2,31 (s, 3H); 2,55 (m, 1H); 2,41 (m, 2H); 2,86 (m, 1H); 2,96 (dd, 1H); 3,11 (m, 2H); 3,94 (1s, 1H); 4,17 (1d, 1H); 6,72 (t, 1H); 6,81 (d, 1H); 6,92 (d, 1H); 6,97 (d, 1H); 7,03 (t, 1H); 7,14 (d, 1H).

**[0169]** Man löst 0,315 g (0,0008 Mol) des Produkts (1-22) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,084 g (0,0007 Mol) Maleinsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diethylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,35 g (0,0007 Mol) des Maleats der Verbindung (1-22) in Form eines weißen Festkörpers.

F. p.: 108–9°C

$[\alpha] = +13,4$  (c = 0,209, Methanol)

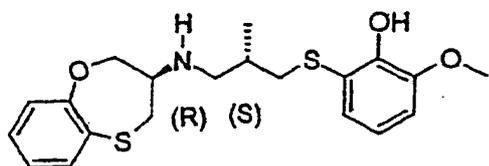
Analyse  $C_{25}H_{31}NO_6S_2$ :

Berechn. %: C 59,38 H 6,18 N 2,77

Gef.: C 59,38 H 6,26 N 3,00

$^1H$ -NMR (DMSO $_d_6$ )  $\delta$ : 1,09 (d, 3H); 2,06 (m, 1H); 2,17 (s, 3H); 2,33 (s, 3H); 2,75 (dd, 1H); 2,99 (m, 2H); 3,16 (1s, 1H); 3,27 (m, 3H); 3,79 (1s, 1H); 4,39 (m, 2H); 6,04 (s, 2H); 6,76 (t, 1H); 6,90 (d, 1H); 7,00 (m, 2H); 7,10 (t, 1H); 7,16 (d, 1H).

Bezugsbeispiel 23: 3(R)-[3-(2-Hydroxy-3-methoxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-23)



**[0170]** Indem man wie im Bezugsbeispiel 17 verfährt, aber 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIb) durch 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-3-methoxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VII) ersetzt, erhält man die Verbindung (1-23), die in diesem Stadium nicht gereinigt wird, sondern direkt in ein Salz überführt wird.  
Rohausbeute: 73%

**[0171]** Man löst 0,13 g (0,0003 Mol) des Produkts (1-23) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,035 g (0,0003 Mol) Maleinsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diethylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,103 g (0,0002 Mol) des Maleats der Verbindung (1-23) in Form eines weißen Festkörpers.

F. p.: 137–9°C

$[\alpha] = -11,6$  (c = 0,268, Methanol)

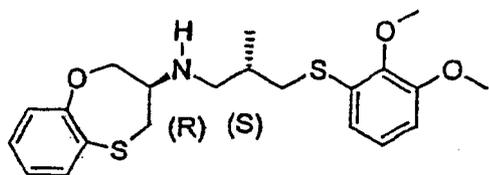
Analyse  $C_{24}H_{29}NO_7S_2$ :

Berechn. %: C 56,78 H 5,76 N 2,76

Gef.: C 56,82 H 5,85 N 2,89

$^1H$ -NMR (DMSO $_d$ )  $\delta$ : 1,08 (d, 3H); 2,07 (m, 1H); 2,79 (dd, 1H); 2,96 (m, 1H); 3,04 (dd, 1H); 3,17 (m, 1H); 3,27 (m, 3H); 3,79 (s, 3H); 4,35 (1d, 1H); 4,44 (1d, 1H); 6,04 (s, 2H); 6,77 (m, 1H); 6,86 (m, 2H); 7,06 (m, 2H); 7,24 (m, 1H); 7,39 (d, 1H); 8,79 (1s, austauschbar); 9,02 (1s, austauschbar).

Bezugsbeispiel 24: 3-(R)-[3-(2,3-Dimethoxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-24)



**[0172]** Indem man wie im Beispiel 26 verfährt, aber von einer Reaktionsmischung ausgeht, die 2-(S)-Methyl-3-(2,3-Dimethoxyphenylthio)propionaldehyd (IIg) anstelle von 2-(S)-Ethyl-3-(2-methoxymethoxy-3-methylphenylthio)propionaldehyd (Ve) enthält, erhält man die Verbindung (1-24).

Ausbeute: 37%

$^1H$ -NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1,00 (d, 3H); 1,78 (m, 1H); 2,02 (1s, 1H); 2,62 (m, 3H); 2,81 (dd, 1H); 3,08 (m, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 3,92 (dd, 1H); 4,17 (dd, 1H); 6,86 (m, 2H); 7,01 (m, 3H); 7,17 (m, 1H); 7,33 (d, 1H).

**[0173]** Man löst 0,22 g (0,0005 Mol) des Produkts (1-24) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,057 g (0,0005 Mol) Maleinsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diethylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,175 g (0,0003 Mol) des Maleats der Verbindung (1-24) in Form eines weißen Festkörpers.

F. p.: 117–9°C

$[\alpha] = +1$  (c = 0,270, Methanol)

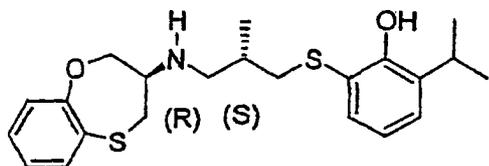
Analyse  $C_{25}H_{31}NO_7S_2$ :

Berechn. %: C 57,56 H 5,99 N 2,68

Gef.: C 57,16 H 5,82 N 2,92

$^1H$ -NMR (DMSO $_d$ )  $\delta$ : 1,11 (d, 3H); 2,14 (1s, 1H); 2,82 (dd, 1H); 2,98 (1s, 1H); 3,11 (dd, 1H); 3,17 (1s, 1H); 3,30 (m, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 4,34 (1d, 1H); 4,40 (1s, 1H); 6,89 (m, 2H); 7,06 (m, 3H); 7,25 (m, 1H); 7,40 (dd, 1H); 8,78 (1s, austauschbare H).

Bezugsbeispiel 25: 3-(R)-[3-(2-Hydroxy-3-isopropylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-25)



**[0174]** Indem man wie im Bezugsbeispiel 17 verfährt, aber 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-3-methylphe-

nylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIb) durch 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-3-isopropylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIh) ersetzt, erhält man die Verbindung (1-25) in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: 68%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,05 (d, 3H); 1,23 (d, 6H); 1,55 (1s, austauschbare H); 1,91 (m, 1H); 2,76 (m, 3H); 2,86 (dd, 1H); 3,04 (m, 2H); 3,14 (1s, 1H); 3,32 (m, 1H); 4,02 (dd, 1H); 4,33 (dd, 1H); 6,80 (m, 1H); 6,97 (m, 2H); 7,15 (m, 2H); 7,34 (m, 2H).

**[0175]** Man löst 0,124 g (0,0003 Mol) des Produkts (1-25) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,036 g (0,0003 Mol) Maleinsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diethylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,155 g (0,0003 Mol) des Maleats der Verbindung (1-25) in Form eines weißen Festkörpers.

F. p.: 126°C

$[\alpha] = +4,1$  (c = 0,245, Methanol)

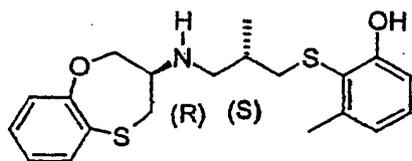
Analyse  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_6\text{S}_2$ :

Berechn. %: C 60,09 H 6,40 N 2,69

Gef.: C 59,70 H 6,33 N 2,72

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,09 (d, 3H); 1,15 (d, 6H); 2,08 (m, 1H); 2,75 (dd, 1H); 2,98 (m, 2H); 3,16 (1s, 1H); 3,27 (m, 4H); 3,78 (1s, 1H); 4,34 (1d, 1H); 4,43 (1d, 1H); 6,04 (s, 2H); 6,84 (t, 1H); 7,06 (m, 3H); 7,18 (d, 1H); 7,24 (t, 1H); 7,39 (d, 1H); 8,52 (1s, austauschbar); 8,76 (1s, austauschbar).

Bezugsbeispiel 26: 3(R)-[3-(2-Hydroxy-6-methylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (1-26)



**[0176]** Indem man wie im Bezugsbeispiel 17 verfährt, aber 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIb) durch 3-(R)-[3-(2-Methoxymethoxy-6-methylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin (VIj) ersetzt, erhält man die Verbindung (1-26) in Form eines farblosen Öls.

Ausbeute: 88%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0,95 (d, 3H); 1,61 (m, 1H); 2,40 (s, 3H); 2,60 (m, 2H); 2,77 (dd, 1H); 2,88 (dd, 1H); 3,00 (m, 2H); 3,88 (dd, 1H); 4,11 (dd, 1H); 6,71 (m, 2H); 6,99 (m, 3H); 7,17 (m, 1H); 7,33 (dd, 1H).

**[0177]** Man löst 0,39 g (0,001 Mol) des Produkts (1-26) in 3 ml Methanol, dann gibt man 0,105 g (0,0009 Mol) Maleinsäure, gelöst in 2 ml Methanol, dazu. Man konzentriert die erhaltene Lösung, dann gibt man Diethylether dazu. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhält 0,37 g (0,0007 Mol) des Maleats der Verbindung (1-26) in Form eines weißen Festkörpers.

F. p.: 153–4°C

$[\alpha] = 0$  (c = 0,2, Methanol)

Analyse  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{S}_2$ :

Berechn. %: C 58,63 H 5,95 N 2,85

Gef.: C 58,53 H 5,97 N 3,04

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,06 (d, 3H); 1,96 (m, 1H); 2,42 (s, 3H); 2,71 (dd, 1H); 2,91 (dd, 2H); 3,15 (m, 1H); 3,24 (1s, 2H); 3,76 (1s, 1H); 4,36 (m, 2H); 6,04 (s, 2H); 6,74 (d, 2H); 7,05 (m, 3H); 7,24 (m, 1H); 7,39 (dd, 1H).

**[0178]** Die Verbindungen der Formel (1) sowie ihre therapeutisch annehmbaren Salze weisen interessante pharmakologische Eigenschaften, insbesondere Herzzellen-Schutz Eigenschaften auf.

**[0179]** In der Tat sind sie auf Kardiomyozyten-Ebene wirksam, indem sie die Kontraktur des linken isolierten Vorhofs der Ratte hemmen, welche durch Veratrin induziert wird. Es ist in der Tat anerkannt, dass Veratrin die Inaktivierung des Natriumkanals verzögert und einen langandauernden Natriumstrom erzeugt, der die Natrium-Überladung reproduziert, die während der Ischämie beobachtet wird. Dieser pharmakologische Test wird gemäß dem Verfahren, das in Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1993, 348, 184 beschrieben ist, gemäß dem folgenden Protokoll durchgeführt.

**[0180]** Man verwendet männliche Wistar-Ratten (OFA, Iffa Credo, Frankreich), die 400 bis 450 g wiegen. Die Tiere werden 4 bis 8 Tage mit freiem Zugang zu standardisierter Labornahrung vor ihrer Verwendung in den Experimenten in Quarantäne gegeben. Die Tiere werden 24 Stunden vor den Tests einzeln untergebracht. Mit Hilfe eines automatischen Verteilers ist bei 0,22 µm filtriertes Wasser frei zugänglich.

**[0181]** Die Quarantäne-Zone und das Versuchslabor sind klimatisiert (Temperatur:  $20 \pm 3^\circ\text{C}$ ; relative Feuchtigkeit:  $55 \pm 5\%$ ) und von 7 bis 19 Uhr beleuchtet. Alle Ratten werden gemäß der Ethik für Labortiere (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, U.S. Department of Agriculture. Public Health Service. National Institutes of Health publication No. 85-23, Revised 1985) behandelt, und das Protokoll (Nr. 31) wird gemäß den Empfehlungen des lokalen Ethikkomitees für Forschungstiere durchgeführt.

**[0182]** Die Tiere werden mittels einer letalen Dosis von Pentobarbital-Natrium (50 mg/kg) geopfert, das auf intraperitonealem Weg verabreicht wird. Der Thorax wird geöffnet, und der linke Vorhof wird rasch exzidiert und in vertikaler Position in einer Organschale angebracht, die 20 ml Krebs-Flüssigkeit (NaCl, 119 mMol; KCl, 5,6 mMol;  $\text{MgSO}_4$ , 1,17 mMol;  $\text{CaCl}_2$ , 2,1 mMol;  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ , 1 mMol;  $\text{NaHCO}_3$ , 25 mMol; Glucose, 10 mMol; pH = 7,4) enthält. Das Bad wird bei einer konstanten Temperatur von  $34^\circ\text{C}$  mit kontinuierlicher Blasenbildung einer Mischung von  $\text{O}_2/\text{CO}_2$  (95 : 5) gehalten. Der Vorhof wird mittels eines elektrischen Stroms mit einer Frequenz von 4 Hz (Impulsdauer 1 ms) mit Hilfe von zwei Elektroden (Campden, Stimulator 915, Phymep, Paris, Frankreich) stimuliert. Die Kontraktionskraft wird mit Hilfe eines Messfühlers (Statham; UC2) gemessen. Der Verstärker ist mit einem MP100-Interface, Biopac Systems, Goleta, CA, USA, verbunden, und das analoge Signal wird gleichzeitig digitalisiert und analysiert (Acknowledge III, Biopac Systems). Nach 30-minütiger Rückkehr zum Gleichgewicht wird eine Konzentration des zu testenden Produkts oder Vehikels in die Organschale eingeführt. 15 Minuten nach der Einführung des Produkts oder des Vehikels wird Veratrin (100 µg/ml) dazugegeben. Die entwickelte systolische Spannung wird vor der Einführung des Produkts oder des Vehikels und unmittelbar vor der Zugabe von Veratrin auf solche Weise gemessen, dass jeder negative oder positive inotrope Effekt des Produkts oder des Vehikels nachgewiesen wird. Die maximale Amplitude der durch das Veratrin induzierten Kontraktur wird unabhängig von der Zeit gemessen. Das zu testende Produkt wird in DMSO in ausreichender Menge gelöst, um eine Mutterlösung mit einer Konzentration gleich 10 mMol zu erhalten. Diese Mutterlösung wird anschließend mittels Krebs-Flüssigkeit bis auf die gewünschte Konzentration an zu testendem Produkt verdünnt. Die höchste Konzentration an DMSO im Endprodukt beträgt 0,1%.

**[0183]** Die statistische Analyse der Ergebnisse zwischen den Gruppen (Produkt gegenüber Vehikel) wird durch eine ANOVA-Varianzanalyse, gefolgt von einem Dunett-Test, durchgeführt.

**[0184]** Die Zellschutz-Wirkung der Verbindungen der Erfindung wurden auch in vivo in einem Modell der Okklusion-Reperfusion beim anästhesierten Tier nachgewiesen.

**[0185]** So können die Verbindungen der Erfindung die elektrischen Störungen des EKG normalisieren, die durch eine regionale Ischämie, gefolgt von einer Reperfusion, hervorgerufen werden, und dies ohne nennenswerte Auswirkung auf die hämodynamischen Parameter. Der betreffende Test wird gemäß dem Verfahren, das in J. Cardiovasc. Pharmacol. 1995, 25, 126, beschrieben ist, gemäß dem folgenden Protokoll durchgeführt.

**[0186]** Man verwendet männliche New-Zealand-Kaninchen (Aufzucht von Dombes, Romans, Chatillon sur Chalaronne, Frankreich), die 2,2 bis 2,7 kg wiegen. Die Tiere werden vor ihrer Verwendung in den Experimenten 4 bis 8 Tage mit freiem Zugang zu standardisierter Labornahrung in Quarantäne gegeben. Die Tiere werden einzeln untergebracht. Mit Hilfe eines automatischen Verteilers ist bei 0,22 µm filtriertes Wasser frei zugänglich. Die Quarantäne-Zone und das Versuchslabor sind klimatisiert (Temperatur:  $20 \pm 3^\circ\text{C}$ ; relative Feuchtigkeit:  $55 \pm 5\%$ ) und von 7 bis 19 Uhr beleuchtet. Alle Tiere werden gemäß der Ethik für Labortiere (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, U.S. Department of Agriculture. Public Health Service. National Institutes of Health publication No. 85-23, Revised 1985) behandelt, und das Protokoll (Nr. 28) wird gemäß den Empfehlungen des lokalen Ethikkomitees für Forschungstiere angewendet. Die Tiere werden mittels Pentobarbital-Natrium (60 mg/kg) anästhesiert, das auf intravenösem Weg (i. v.) mittels eines Katheters verabreicht wird, der an der Vorhofvene angeordnet ist. Die Tiere werden mit Atmungsunterstützung (683 rodent/small animal ventilator, Havard Apparatus, Les Ulis, Frankreich) instrumentiert. Die gasförmige inhalierte Mischung ist mit Sauerstoff angereichert. Der Atmungsrythmus, das Strömungsvolumen sowie der Prozentsatz an Sauerstoff in der gasförmigen Mischung werden auf solche Weise eingestellt, dass die Gase im Blut innerhalb der physiologischen Grenzen verbleiben. Ein Polyethylen-Katheter, der in die Halsschlagader eingeführt ist, wird gleichzeitig für die Messungen des Blutdrucks und zur Entnahme von Proben verwendet, die zur Analyse der Blutgase bestimmt sind (ABL 510, Radiometer, Kopenhagen, Dänemark). Die Anästhesie wird durch Injektionen von Pentobarbital-Natrium als Funktion des Bedarfs aufrechterhalten. Die Körpertemperatur der Tiere wird

während der ganzen Dauer des Experiments mittels einer Heizdecke (Homothermic Blanket, Havard Apparatus) bei 38–39°C aufrechterhalten. Die verschiedenen Katheter werden mittels einer sterilen Kochsalzlösung (0,9%-ig) gespült, die Heparin enthält (150 I. E./ml). Das EKG (Ableitung DII) wird aufgenommen, um die Schwankungen der Herzfrequenz (RR-Intervall) und die Amplitude der S-T-Strecke zu messen. Der Blutdruck wird digitalisiert und gleichzeitig analysiert (Dataflow®, Crystal Biotech, Northboro, MA). Der Thorax der Tiere wird in der Höhe des vierten interkostalen Raums geöffnet, und das Perikard wird auf solche Weise eingeschnitten, dass die linke Koronararterie erscheint. Eine Ligatur (Vicryl®, 5/0, Ethicon, Paris, Frankreich) wird unter dieser Arterie hindurchgeführt. Nach Überprüfung des EKG, um alle Anzeichen von Myokardläsionen festzustellen (langanhaltende Erhöhung der S-T-Strecke über 0,25 mV hinaus), wird systematisch eine Stabilisierungszeitspanne von 30 min eingehalten. Jedes Tier, das eine mögliche Myokardläsion zeigt, wird aus der Studie ausgeschlossen. Die zu testende Verbindung oder das Vehikel werden per os (p. o.) in 1%-iger Lösung in Methylcellulose mit einem Verhältnis von 1 ml/kg mittels eines biegsamen Kautschuk-Magenschlauchs verabreicht. Die Anästhesie wird 60 min nach der Verabreichung der zu testenden Verbindung oder des Vehikels aufrechterhalten. Die Haupt-Koronararterie wird dann 10 min lang ligiert, d. h. 60 min nach der Anästhesie, die Spannung der Ligatur wird anschließend 10 min lang vollständig gelockert, dann am Ende des Verfahrens wiederhergestellt. Das Herz wird exzidiert und mittels einer Formaldehyd-Lösung (10%-ig) perfundiert. Die nicht durch den Formaldehyd fixierte Oberfläche wird als die Risiko-Oberfläche angesehen. Die im Experiment gemessenen Parameter sind:

- systolischer und diastolischer Blutdruck;
- Herzfrequenz (gemessen aus RR-Intervallen);
- die Amplitude der S-T-Strecke.

**[0187]** Alle vorstehend erwähnten Parameter werden vor der Okklusion, 5 min und 10 min nach der Okklusion, dann 5 min, 10 min und 20 min nach der Reperfusion gemessen.

**[0188]** Die Ergebnisse, die für gewisse Verbindungen der Formel (1) erhalten werden und als nichtbeschränkende Beispiele angegeben werden, sowie diejenigen, die für das Derivat R 56865 (Blocker der nicht-inaktivierten Natriumkanäle), Atenolol ( $\beta$ -Blocker) und Diltiazem (Blocker der Calciumkanäle), die als Bezugsprodukte gewählt wurden, erhalten wurden, sind in der nachstehenden Tabelle mitgeteilt:

Verbindung oder Vergleich	Kontraktur mit Veratrin Inhibierung IC <sub>50</sub>	S-T-Strecke % Inhibierung bei 2,5 mg/kg p.o.	Blutdruck % Schwankung	Herzfrequenz % Schwankung
1-1	0,64	85	8	2
1-7	0,14	69	5	0
R 56865	0,25	0	-	-
Atenolol	>10	49	-9	-13
Diltiazem	>10	30	-27	-5

**[0189]** Die Ergebnisse der Assays zeigen demgemäß, dass die Verbindungen der Formel (1):

- sich dem lang anhaltenden Natriumstrom, der durch Veratrin induziert wird, entgegenstellen;
- die Tendenz zeigen, die elektrischen Störungen des EKG, die durch eine regionale Ischämie, gefolgt von einer Reperfusion, hervorgerufen werden, zu normalisieren.

**[0190]** Die In-vitro-Aktivität dieser Verbindungen der Erfindung ist von derselben Größenordnung wie diejenige des Produkts R 56865, während Atenolol und Diltiazem in diesem Test unwirksam waren.

**[0191]** Die In-vivo-Aktivität dieser Verbindungen der Erfindung ist derjenigen von allen Vergleichsprodukten (R 56865, Atenolol und Diltiazem) sehr überlegen. Darüber hinaus ist zu bemerken, dass bei einer Dosis von 2,5 mg/kg, die auf oralem Weg verabreicht wird, diese erfindungsgemäßen Produkte wirksam die Erhöhung der S-T-Strecke hemmen, ohne auf signifikante Weise die Herzfrequenz und den Blutdruck zu modifizieren, im Gegensatz zu den Vergleichsprodukten, die in diesem Modell wirksam sind (Atenolol und Diltiazem).

**[0192]** Die erfindungsgemäßen Moleküle stellen sich demgemäß der Natrium-Überladung entgegen, indem sie spezifisch mit dem nicht-inaktivierten Natriumkanal wechselwirken. Sie zeigen eine Herzschutzwirkung in vivo und die Abwesenheit eines hämodynamischen Effekts.

**[0193]** Aus diesem Grund sind die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie ihre therapeutisch annehmbaren Salze potentiell als Medikamente nützlich, speziell auf dem Gebiet der Kardiologie, insbesondere bei der Behandlung von gewissen kardiovaskulären Krankheiten, wie beispielsweise Herzischämie, stabiler Herzbräune, instabiler Herzbräune, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen, dem langen QT-Syndrom erbten Ursprungs.

**[0194]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit einer ausreichenden modulatorischen Wirkung auf neuronale Natriumkanäle ausgestattet und, da sie geeignete pharmakokinetische Eigenschaften besitzen, auf der Ebene des zentralen und/oder peripheren Nervensystems wirksam sein. Als Folge wird von gewissen Verbindungen der Erfindung angenommen, dass die auch bei der Behandlung von Krankheiten oder Störungen wie beispielsweise Zerebralischämie, transitorischer ischämischer Attacke, Neuropathien traumatischer oder ischämischer Art, neurodegenerativer Krankheiten (Trends in Pharmacological Science 1995, 16, 309; Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2000, 27(8), 569), Epilepsie oder Schmerzen neuropathischen Ursprungs (Brain Res. 2000, 871(1), 98) nützlich sein können.

**[0195]** Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann auf oralem, nasalem, sublingualem, rektalem oder parenteralem Weg geschehen. Als nicht-beschränkende Formulierungsbeispiele werden nachstehend zwei Präparate von erfindungsgemäßen Zusammensetzungen angegeben.

**[0196]** Die Bestandteile sowie andere pharmazeutisch annehmbare können in anderen Verhältnissen eingeführt werden, ohne den Bereich der Erfindung abzuwandeln. Die Ausdrücke "aktiver Bestandteil", die in den nachstehenden Formulierungsbeispielen verwendet werden, beziehen sich auf eine Verbindung der Formel (1) oder ein Additionssalz oder gegebenenfalls ein Hydrat eines Additionssalzes der Verbindung der Formel (1) mit einer pharmazeutisch annehmbaren Mineralsäure oder organischen Säure.

#### Formulierungsbeispiel 1: Tabletten

Aktiver Bestandteil	100 g
Lactose	570 g
Maisstärke	200 g
Natriumlaurylsulfat	5 g
Polyvinylpyrrolidon	10 g
Mikrokristalline Cellulose	100 g
Gesättigtes Pflanzenöl	15 g

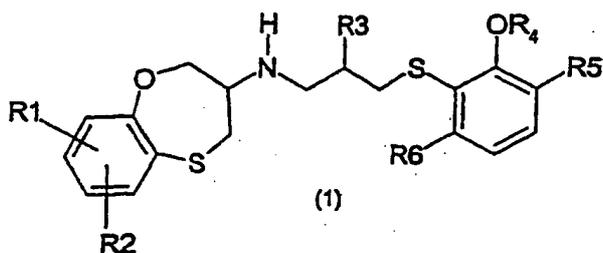
d. h. 10000 Tabletten, die jeweils 10 mg des aktiven Bestandteils umfassen.

#### Formulierungsbeispiel 2: Injizierbare Lösung

Aktiver Bestandteil	10 mg
Essigsäure	20 mg
Natriumacetat	5,9 mg
Steriles destilliertes Wasser q. s. p. Steriles Fläschchen oder sterile Ampulle.	2 ml

#### Patentansprüche

1. Derivate von 3-Arylthiopropylamino-3,4-dihydro-2H-1,5-aryloxathiepin mit der allgemeinen Formel (1)



in der

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub>, identisch oder verschieden:

– ein Wasserstoffatom;

- ein Fluoratom oder ein Chloratom;
- eine Hydroxygruppe;
- einen Alkylrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- einen Cyclopropylrest;
- einen Cyclopropoxyrest darstellen oder,
- wenn die Gruppen  $R_1$  und  $R_2$  benachbarte Positionen an dem aromatischen Ring einnehmen, sie dann mit den Kohlenstoffatomen, welche sie tragen, einen Kohlenstoffcyclus oder einen nicht-aromatischen sauerstoffhaltigen Heterocyclus mit fünf Ringgliedern bilden;

$R_3$ :

- einen Alkylrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- eine Hydroxygruppe oder einen Methoxyrest darstellt;

$R_4$ :

- ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest darstellt und

$R_5$  und  $R_6$ , identisch oder verschieden:

- ein Wasserstoffatom;
- einen Alkylrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- einen Alkoxyrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- einen Alkylthioest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- einen Alkylaminorest darstellen,

mit der Maßgabe, dass, wenn  $R_4$  einen Methylrest darstellt, dann  $R_5$  ein Wasserstoffatom, einen Alkoxyrest, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, einen Alkylthioest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, oder einen Alkylaminorest darstellt oder

die Gruppen  $OR_4$  und  $R_5$  mit den Kohlenstoffen, welche sie tragen, einen nicht-aromatischen Heterocyclus mit fünf oder sechs Ringgliedern bilden, der mindestens ein Sauerstoffatom enthält, und  $R_6$  wie vorstehend definiert ist,

deren Additionssalze und die Hydrate dieser Additionssalze mit pharmazeutisch annehmbaren Mineralsäuren oder organischen Säuren,

sowie deren tautomere Formen, die Enantiomere und die Mischungen von Enantiomeren und die reinen Stereoisomere entweder in racemischer Mischung oder nicht.

2. Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass

$R_1$  und  $R_2$ , identisch oder verschieden:

- ein Wasserstoffatom;
- ein Fluoratom oder ein Chloratom;
- eine Hydroxygruppe;
- einen Alkylrest, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche die Reste Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl umfasst;
- einen Cyclopropylrest;
- einen Alkoxyrest, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche die Reste Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Isopropoxy umfasst;
- einen Cyclopropoxyrest darstellen oder,
- wenn die Gruppen  $R_1$  und  $R_2$  benachbarte Positionen an dem aromatischen Ring einnehmen, dann  $R_1$   $R_2$   $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-OCH_2CH_2-$ ,  $-OCH_2O-$  oder  $-CH_2CH_2O-$  darstellt;

$R_3$ :

- einen Alkylrest, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche die Reste Methyl, Ethyl, Propyl und Isopropyl umfasst;
- eine Hydroxygruppe oder einen Methoxyrest darstellt;

$R_4$ :

- ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest darstellt und

$R_5$  und  $R_6$ , identisch oder verschieden:

- ein Wasserstoffatom;
- einen Alkylrest, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche die Reste Methyl, Ethyl und Isopropyl umfasst;
- einen Alkoxyrest, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche die Reste Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Isopropoxy umfasst;
- einen Alkylthioest, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche die Reste Methylthio, Ethylthio und Isopropylthio umfasst;
- einen Alkylaminorest, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche die Reste N-Methylamino und N,N-Dimethylamino umfasst, darstellen; oder

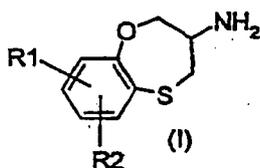
$R_4$   $R_5$  einen Rest darstellt, der aus der Gruppe ausgewählt ist, welche  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2S-$  und  $-CH_2CH_2NR_4-$  umfasst, und  $R_6$  wie vorstehend definiert ist,

deren Additionssalze und die Hydrate dieser Additionssalze mit pharmazeutisch annehmbaren Mineralsäuren oder organischen Säuren, sowie deren tautomere Formen, die Enantiomere und die Mischungen von Enantiomeren und die reinen Stereoisomere entweder in racemischer Mischung oder nicht.

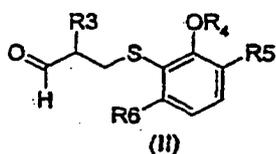
3. Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie aus den folgenden Verbindungen ausgewählt sind:

3-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-methoxypropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-hydroxypropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2-Hydroxyphenylthio)-2-hydroxypropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-ethylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-n-propylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-isopropylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-methylpropyl]amino-7-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-methylpropyl]amino-6-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2-Hydroxy-3-methylphenylthio)-2-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2-Hydroxyphenylthio)-2-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2-Hydroxy-3-ethylphenylthio)-2-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-thio)-2-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2-Hydroxy-3-methylphenylthio)-2-ethylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2-Hydroxy-3-methylphenylthio)-2-isopropylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2-Hydroxy-3-methylphenylthio)-2-methylpropyl]amino-6-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2-Hydroxy-3-methoxyphenylthio)-2-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2,3-Dimethoxyphenylthio)-2-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2-Hydroxy-3-isopropylphenylthio)-2-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-[3-(2-Hydroxy-6-methylphenylthio)-2-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin,  
 deren Additionssalzen und den Hydraten dieser Additionssalze mit pharmazeutisch annehmbaren Mineralsäuren oder organischen Säuren, sowie deren tautomeren Formen, den Enantiomeren und den Mischungen von Enantiomeren und den reinen Stereoisomeren entweder in racemischer Mischung oder nicht.

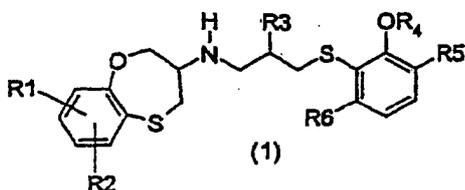
4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, in denen  $R_3$  einen verzweigten Alkylrest, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, oder einen Methoxyrest darstellt und  $R_4$  einen Methylrest darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Amin der Formel (I)



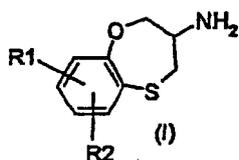
in der  $R_1$ ,  $R_2$  wie in Anspruch 1 definiert sind, oder eines seiner Salze mit einem Aldehyd der Formel (II)



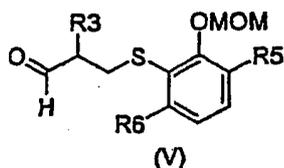
in der  $R_3$  einen verzweigten Alkylrest, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, oder einen Methoxyrest darstellt,  $R_4$  einen Methylrest darstellt und  $R_5$  und  $R_6$  wie in Anspruch 1 definiert sind, in Anwesenheit eines Reduktionsmittels bei einer Temperatur von  $-20^\circ\text{C}$  bis  $+25^\circ\text{C}$  reagieren lässt, um eine Verbindung der Formel (1) zu ergeben.



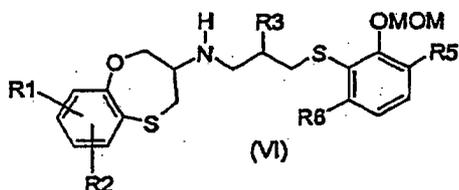
5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) nach irgendeinem der Ansprüche 1 bis 3, in denen  $R_3$  einen verzweigten Alkylrest, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, oder einen Methoxyrest darstellt und  $R_4$  ein Wasserstoffatom darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Amin der Formel (I)



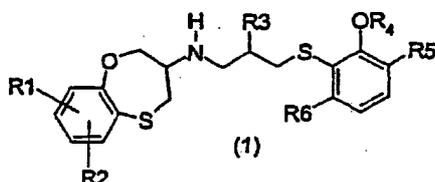
in der  $R_1$ ,  $R_2$  wie in Anspruch 1 definiert sind, oder eines seiner Salze mit einer Verbindung der Formel (V)



in der  $R_3$  einen verzweigten Alkylrest, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, oder einen Methoxyrest darstellt und  $R_5$  und  $R_6$  wie in Anspruch 1 definiert sind, in Anwesenheit eines Reduktionsmittels bei einer Temperatur von  $-20^\circ\text{C}$  bis  $+25^\circ\text{C}$  reagieren lässt, um eine Verbindung der Formel (VI) zu ergeben,

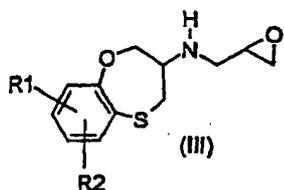


welche man hydrolysiert, um eine Verbindung der Formel (1) zu ergeben

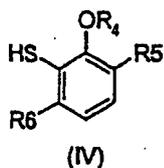


in der  $R_3$  einen verzweigten Alkylrest, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, oder einen Methoxyrest darstellt und  $R_4$  ein Wasserstoffatom ist.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1) nach den Ansprüchen 1 und 2, in denen  $R_3$  eine Hydroxygruppe ist, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Epoxid der Formel (III)

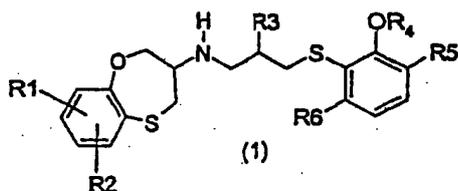


in der  $R_1$  und  $R_2$  wie in Anspruch 1 definiert sind, mit einem Arylthiol der Formel (IV)



in der  $R_4$ ,  $R_5$  und  $R_6$  wie in Anspruch 1 definiert sind, in einem protischen Lösungsmittel in Anwesenheit einer anorganischen Base und bei einer Temperatur von  $20^\circ\text{C}$  bis  $70^\circ\text{C}$  reagieren lässt,

um eine Verbindung der Formel (1) zu ergeben



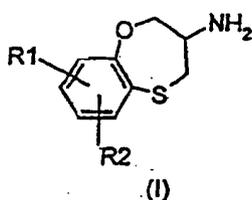
in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  und  $R_6$  wie in Anspruch 1 definiert sind und  $R_3$  eine Hydroxygruppe ist.

7. Derivate der allgemeinen Formel (1) nach irgendeinem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie am asymmetrischen Kohlenstoffatom C(3) des Fragments 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin die absolute Konfiguration (R) und am asymmetrischen Kohlenstoffatom, welches die Gruppe  $R_3$  trägt, die absolute Konfiguration (S) aufweisen.

8. Derivate der allgemeinen Formel (1) nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie aus den folgenden Stereoisomeren ausgewählt sind:

3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-methoxypropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-hydroxypropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Hydroxyphenylthio)-2-(S)-hydroxypropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-ethylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-n-propylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-isopropylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-7-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Methoxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-6-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Hydroxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Hydroxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Hydroxy-3-ethylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2,3-Dihydrobenzofuran-7-thio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Hydroxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-ethylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Hydroxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-isopropylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Hydroxy-3-methylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-6-methyl-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Hydroxy-3-methoxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2,3-Dimethoxyphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Hydroxy-3-isopropylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 3-(R)-[3-(2-Hydroxy-6-methylphenylthio)-2-(S)-methylpropyl]amino-3,4-dihydro-2H-1,5-benzoxathiepin;  
 deren Additionssalzen und den Hydraten dieser Additionssalze mit pharmazeutisch annehmbaren Mineralsäuren oder organischen Säuren,  
 sowie deren tautomeren Formen, den Enantiomeren und den Mischungen von Enantiomeren und den reinen Stereoisomeren entweder in racemischer Mischung oder nicht.

#### 9. Amine der Formel (I)



in der

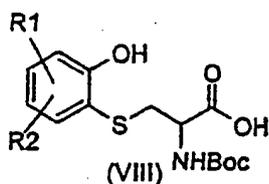
$R_1$  und  $R_2$ , identisch oder verschieden:

- ein Wasserstoffatom;
- ein Fluoratom oder ein Chloratom;
- eine Hydroxygruppe;
- einen Alkylrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;
- einen Cyclopropylrest;
- einen Alkoxyrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;

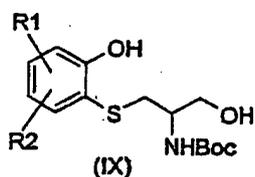
- einen Cyclopropoxyrest darstellen oder,
  - wenn die Gruppen  $R_1$  und  $R_2$  benachbarte Positionen am aromatischen Cyclus einnehmen, sie mit den Kohlenstoffatomen, welche sie tragen, einen Kohlenstoffcyclus oder einen nicht-aromatischen sauerstoffhaltigen Heterocyclus mit fünf Ringgliedern bilden;
- als Zwischenprodukte bei der Synthese von Verbindungen der Formel (1).

10. Amine nach Anspruch 9, in denen das asymmetrische Kohlenstoffatom C(3) die absolute Konfiguration (R) aufweist.

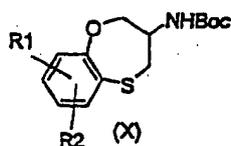
11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) nach irgendeinem der Ansprüche 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, dass man N-Boc-(2-hydroxyphenyl)cystein mit der Formel (VIII)



durch Reduktion eines gemischten Zwischenprodukt-Anhydrids, das in situ gebildet wird, mittels eines einfachen oder komplexen Borhydrids gemäß einer "Eintopf"-Technik in einen primären Alkohol der Formel (IX)

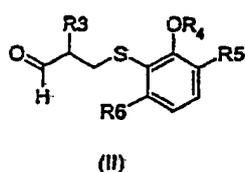


überführt, dann die Verbindung (IX) cyclisiert, um die cyclische Verbindung zu erhalten, die (X) entspricht



welche man mit einer protischen Säure behandelt, um das Amin der Formel (I) zu erhalten, welches man in eine Salz überführt, wenn man es wünscht.

12. Aldehyde der Formel (II)



in der

$R_3$ :

– einen Alkylrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, oder einen Methoxyrest darstellt,

$R_4$ :

– ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest darstellt und

$R_5$  und  $R_6$ , identisch oder verschieden:

– ein Wasserstoffatom;

– einen Alkylrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;

– einen Alkoxyrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;

– einen Alkylthioest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;

– einen Alkylaminorest darstellen,

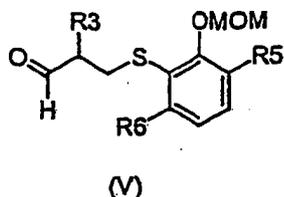
mit der Maßgabe, dass, wenn  $R_4$  einen Methylrest darstellt, dann  $R_5$  ein Wasserstoffatom, einen Alkoxyrest, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, einen Alkylthioest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, oder einen Alkylaminorest darstellt oder

die Gruppen  $OR_4$  und  $R_5$  mit den Kohlenstoffen, welche sie tragen, einen nicht-aromatischen Heterocyclus mit

fünf oder sechs Ringgliedern bilden, der mindestens ein Sauerstoffatom enthält, und  $R_6$  wie vorstehend definiert ist,  
nützlich als Zwischenprodukte bei der Synthese von Verbindungen der Formel (1).

13. Aldehyde nach Anspruch 12, in denen das asymmetrische Kohlenstoffatom, das die Gruppe  $R_3$  trägt, die absolute Konfiguration (S) aufweist.

14. Aldehyde der Formel (V)



in der

$R_3$ :

– einen Alkylrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, oder einen Methoxyrest darstellt und

$R_5$  und  $R_6$ , identisch oder verschieden:

– ein Wasserstoffatom;

– einen Alkylrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;

– einen Alkoxyrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;

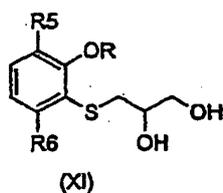
– einen Alkylthioest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;

– einen Alkylaminorest darstellen,

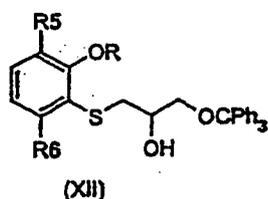
nützlich als Zwischenprodukte bei der Synthese von Verbindungen der Formel (1).

15. Aldehyde nach Anspruch 14, in denen das asymmetrische Kohlenstoffatom, das die Gruppe  $R_3$  trägt, die absolute Konfiguration (S) aufweist.

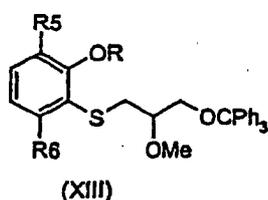
16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IIa) nach Anspruch 12, in der  $R_3$  eine Methoxygruppe darstellt, und von Verbindungen der Formel (Va) nach Anspruch 13, in der  $R_3$  eine Methoxygruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass die primäre Alkohol-Funktion des Zwischenprodukts vom Typ 3-Arylthio-1,2-propandiol (XI)



worin R einen Methyl- oder Methoxymethylrest darstellt und  $R_5$  und  $R_6$  wie in Anspruch 1 definiert sind, in Form eines Tritylethers der Formel (XII)

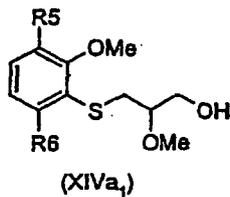


geschützt wird, in Form eines alkalischen Alkoholats aktiviert wird, dann mittels eines Methylhalogenids oder -sulfats methyliert wird, um die Verbindung der Formel (XIII) zu ergeben,

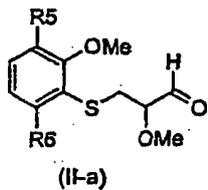


in der R wie vorstehend definiert ist, und dass man die primäre Alkohol-Funktion durch Hydrolyse der Triphenylmethyl-Gruppe in saurem protischem Medium freisetzt und

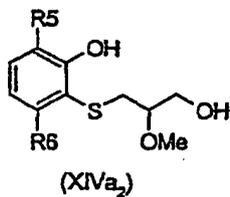
– wenn R ein Methylrest ist, eine Verbindung der Formel (XIVa<sub>1</sub>) erhält,



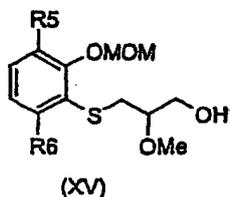
bei der man den primären Alkohol oxidiert und eine Verbindung der Formel (II-a) erhält,



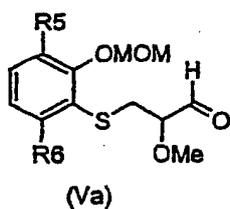
– wenn R ein Methoxymethylrest ist, eine Verbindung der Formel (XIVa<sub>2</sub>) erhält,



bei der man die Phenol-Funktion durch chemoselektive Alkylierung mittels Chlormethylmethylether schützt und eine Verbindung der Formel (XV) erhält,

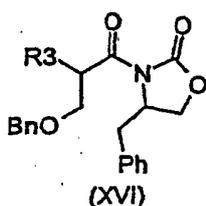


bei der man den primären Alkohol oxidiert und eine Verbindung der Formel (Va) erhält.

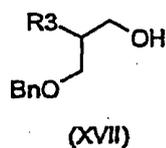


17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II) nach Anspruch 12 und von Verbindungen der Formel (V) nach Anspruch 13, in denen R<sub>3</sub> einen Alkylrest darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man

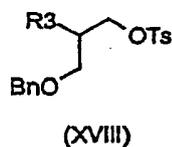
– entweder eine Verbindung der Formel (XVI)



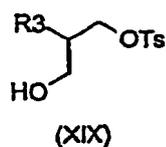
in der R<sub>3</sub> einen Alkylrest, verzweigt oder nicht, darstellt, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, reduziert und einen Alkohol der Formel (XVII)



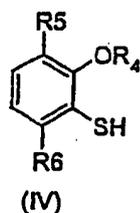
erhält, den man in einen p-Toluolsulfonsäureester (ein Tosylat) der Formel (XVIII)



überführt, welchen man in Anwesenheit eines Palladium-Katalysators einer Hydrogenolyse unterzieht, um die Verbindung (XIX)



zu ergeben, welche man mit einer Verbindung der Formel (IV), gegebenenfalls in Form eines Alkalisalzes, reagieren lässt,



in der

R<sub>4</sub>:

– ein Wasserstoffatom oder einen Methylrest darstellt und

R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub>, identisch oder verschieden:

– ein Wasserstoffatom;

– einen Alkylrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;

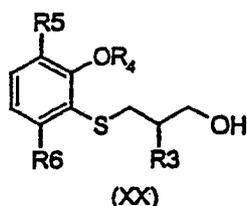
– einen Alkoxyrest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;

– einen Alkylthioest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt;

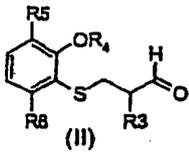
– einen Alkylaminoest darstellen,

mit der Maßgabe, dass, wenn R<sub>4</sub> einen Methylrest darstellt, dann R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom, einen Alkoxyrest, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, einen Alkylthioest, verzweigt oder nicht, der 1 bis 3 Kohlenstoffatome einschließt, oder einen Alkylaminoest darstellt, oder die Gruppen OR<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> mit den Kohlenstoffen, welche sie tragen, einen nicht-aromatischen Heterocyclus mit fünf oder sechs Kettengliedern bilden, der mindestens ein Sauerstoffatom enthält, und R<sub>6</sub> wie vorstehend definiert ist,

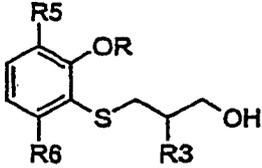
– oder dass man 3-Brom-2-methylpropan-1-ol mit einer Verbindung der Formel (IV) reagieren lässt und eine Verbindung der Formel (XX) erhält,



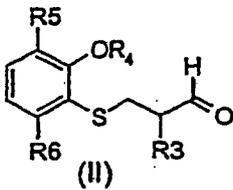
dann, wenn R<sub>4</sub> ein Alkylrest ist oder mit der benachbarten Gruppe R<sub>5</sub> einen Heterocyclus bildet, direkt eine Oxidation der Verbindung der Formel (XX) zu einem Aldehyd der Formel (II) durchführt,



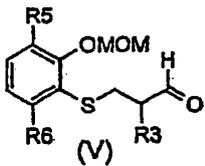
wenn  $R_4$  ein Wasserstoffatom ist, dann die Phenol-Funktion der Verbindung der Formel (XX) in die Verbindung der Formel (XXI) überführt wird,



in der R einen Methoxymethylrest (XXIa, R = MOM) oder einen Methylrest (XXIb, R = CH<sub>3</sub>) darstellt, dann der Alkohol (XXIa) zum Aldehyd (II)



und der Alkohol (XXIb) zum Aldehyd (V) oxidiert wird



18. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 7 und 8 als Medikamente.

19. Pharmazeutische Zusammensetzungen, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoff mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1, 2, 3, 7 und 8 in Verbindung mit einem inerten pharmazeutischen Träger oder anderen pharmazeutisch annehmbaren Vehikeln und gegebenenfalls einem anderen Medikament enthalten.

20. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 19, die bei der Behandlung von stabiler Herzbräune, instabiler Herzbräune, Herzinsuffizienz, dem langen QT-Syndrom angeborenen Ursprungs, Myokardinfarkt und Herzrhythmusstörungen nützlich sind.

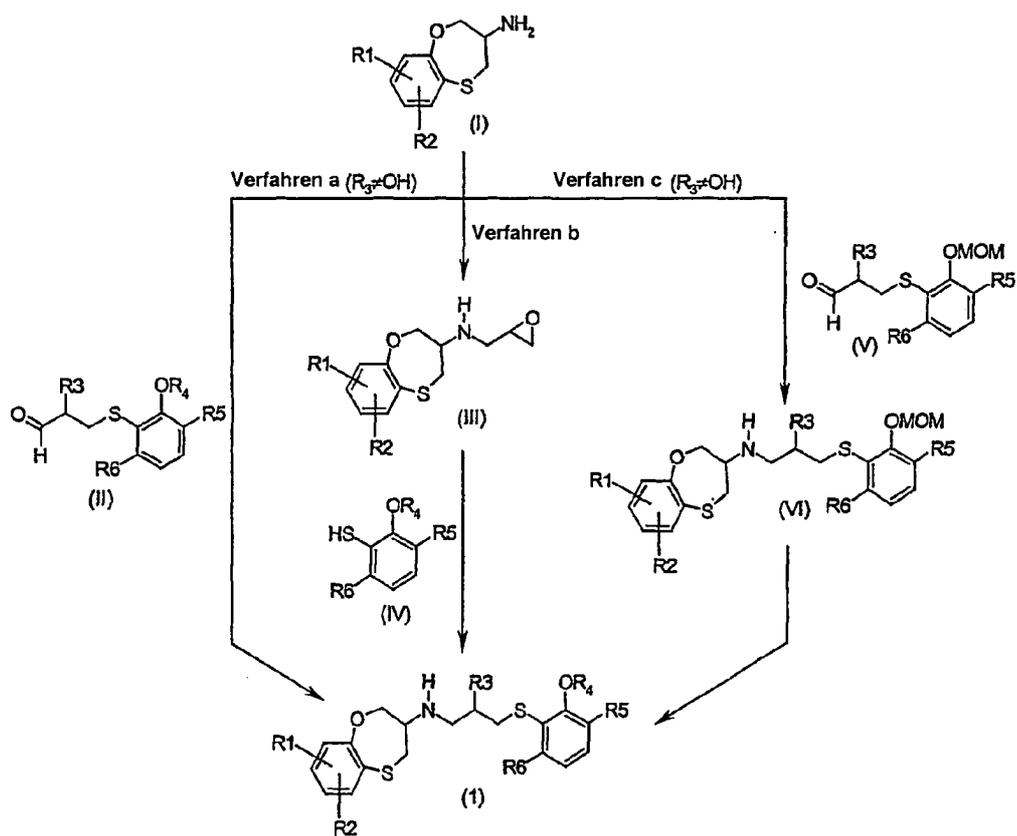
21. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 19, die bei der Behandlung von Zerebralischemie, transitorischen ischämischen Anfällen, Neuropathien traumatischer oder ischämischer Natur und Epilepsie nützlich sind.

22. Pharmazeutische Zusammensetzungen nach Anspruch 19, die bei der Behandlung von Schmerzen neuropathischen Ursprungs und neurodegenerativen Krankheiten nützlich sind.

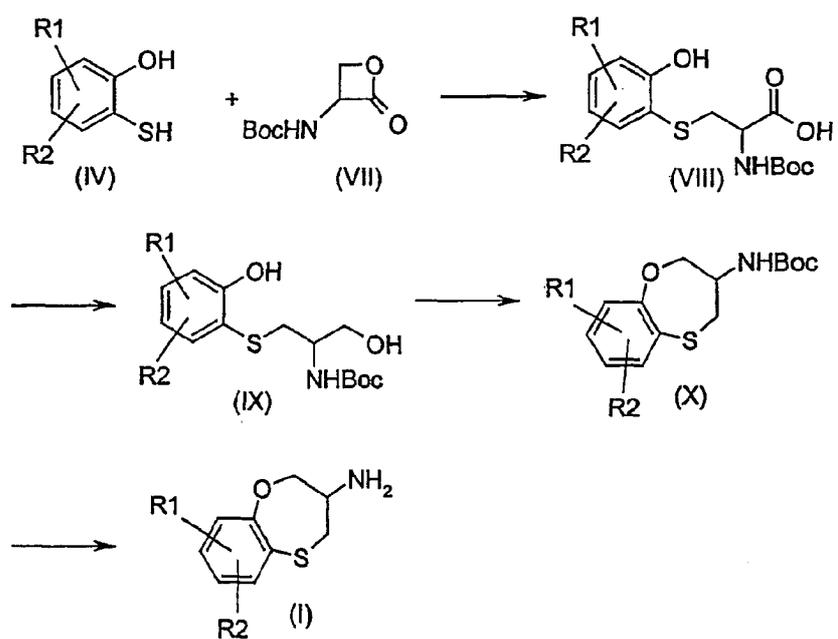
Es folgen 4 Blatt Zeichnungen

## ANHANG 1

## Schema A

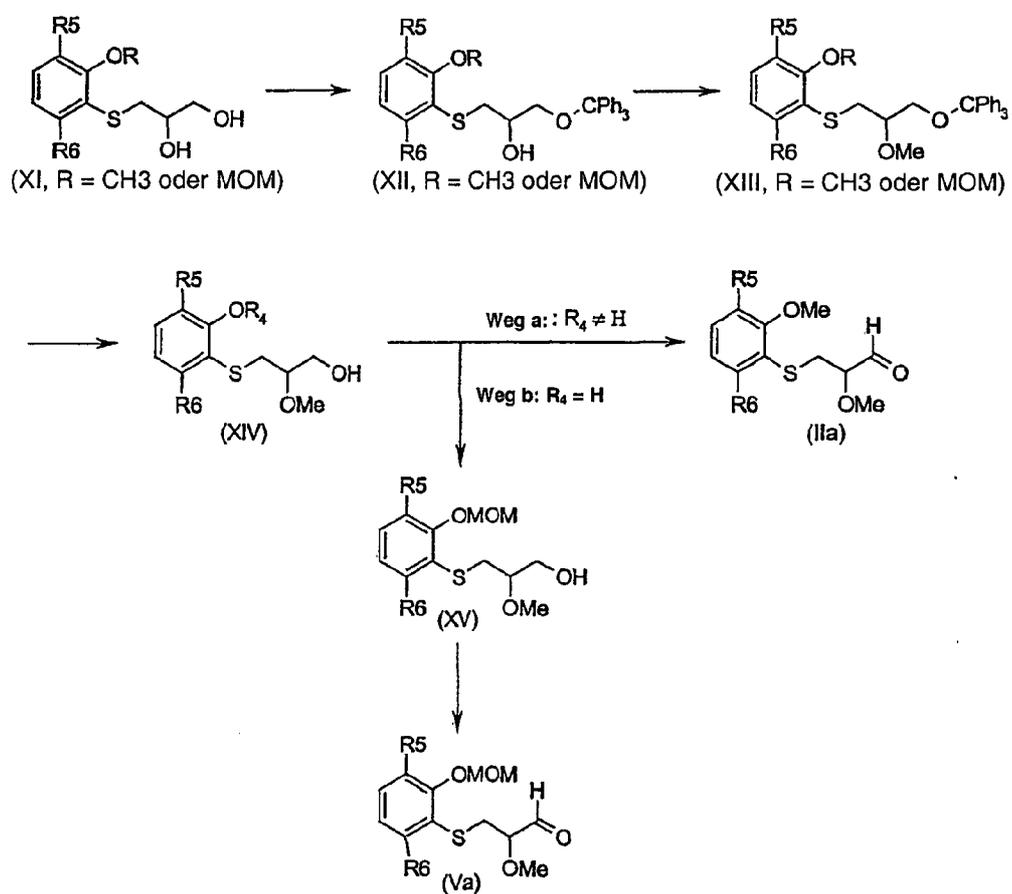


## ANHANG 2

Schema B

## ANHANG 3

## Schema C



## ANHANG 4

## Schema D

