



Republik  
Österreich  
Patentamt

(11) Nummer: **AT 394 191 B**

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2312/84

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> : **C07C 275/28**

(22) Anmeldetag: 17. 7.1984

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 8.1991

(45) Ausgabetag: 10. 2.1992

(30) Priorität:

19. 7.1983 US 515321 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

US-PS4387106 US-PS4387105

(73) Patentinhaber:

AMERICAN CYANAMID COMPANY  
WAYNE (US).

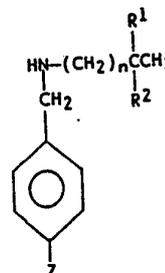
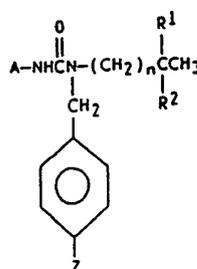
(72) Erfinder:

DEVRIES VERN GORDON  
RIDGEWOOD (US).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG NEUER N-ALKYL-N-BENZYL-N'-ARYLHARNSTOFFE

(57) Die Herstellung von neuen, zur Behandlung von Atherosklerosis geeigneten N-Alkyl-N-benzyl-N'-arylharnstoffen I erfolgt durch Umsetzung eines Isocyanats bzw. Carbamats

A-Y  
mit einem sekundären Amin II.



AT 394 191 B

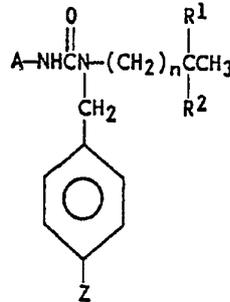
Diese Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung neuer, Alkylgruppen enthaltender Harnstoffe, bei denen das vorletzte Kohlenstoffatom der Alkylkette verzweigt ist, und welche zur Behandlung von Atherosklerosis verwendbar sind.

Die neuen Harnstoffe werden durch die folgende Formel repräsentiert:

5

10

15



worin

20

A 4-(Trifluormethyl)phenyl, 4-Chlor-2-methylphenyl, 4-Chlor-2,5-dimethylphenyl, 4-Chlor-2,6-dimethylphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,4,6-Trichlorphenyl oder 2,4,6-Trifluorphenyl bedeutet;

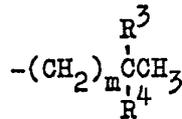
n eine positive ganze Zahl von 1 bis 5 ist;

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander sind und für Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl stehen; und

Z Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)Alkoxy, Halogen oder die Gruppe

25

30



bedeutet, in welcher m eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist und R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> voneinander unabhängig sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet, mit der Maßgabe, daß nicht alle Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> Wasserstoff sein können.

35

Bevorzugte Verbindungen dieser Erfindung sind die folgenden Harnstoffe:

- 1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[[4-(n-butyl)phenyl]methyl]-3-(4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)harnstoff,
- 1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[[4-(2,2-dimethylpropyl)phenyl]methyl]-3-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)harnstoff,
- 1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[[4-(n-butyl)phenyl]methyl]-3-(2,4,6-trifluorphenyl)harnstoff,
- 1-[[4-(2,2-Dimethylpropyl)phenyl]methyl]-1-(n-heptyl)-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff,
- 1-[[4-(2,2-Dimethylpropyl)phenyl]methyl]-1-(n-heptyl)-3-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)harnstoff,
- 1-[[4-(2,2-Dimethylpropyl)phenyl]methyl]-1-(n-heptyl)-3-(2,4,6-trifluorphenyl)harnstoff und
- 1-[[4-(n-Butyl)phenyl]methyl]-1-(3,3-dimethylbutyl)-3-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)harnstoff.

45

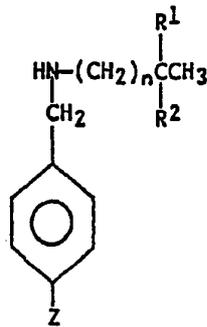
Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen eignen sich zur Behandlung von Atherosklerosis in Säugetieren, zur Verringerung des Cholesteringehaltes der Arterienwände in Säugetieren, zur Behandlung von Hyperlipidämie in Säugetieren und zur Hemmung der Entwicklung von atherosklerotischer Läsion in Säugetieren, welches die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung, wie sie oben definiert ist, an die genannten Säugetiere umfaßt.

50

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Harnstoffverbindungen besteht darin, daß man eine Verbindung der Formel A-Y, worin A wie oben definiert ist und Y für -N=C=O oder -NH-CO-B steht, wobei B Halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkylthio, Phenoxy, 4-Chlorphenoxy oder 4-Nitrophenoxy ist, mit einem sekundären Amin der Formel:

55

5



10

15 worin  $n$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{Z}$  wie oben definiert sind, umgesetzt.

Nach einer Ausführungsform der Erfindung können die neuen Verbindungen hergestellt werden, indem ein Arylisocyanat der Formel:

20

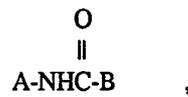


worin A wie oben definiert ist, mit einem sekundären Amin der obigen Formel, worin  $n$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{Z}$  wie oben definiert sind, umgesetzt wird.

25

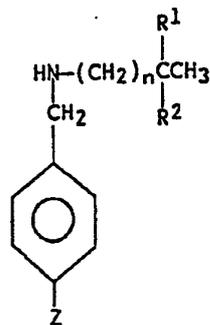
Eine zweite Verfahrensweise zur Herstellung der Verbindungen dieser Erfindung umfaßt die Umsetzung einer Verbindung der Formel:

30



worin A wie oben definiert ist und B Halogen,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ Alkoxy,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ Alkylthio, Phenoxy, 4-Chlorphenoxy oder 4-Nitrophenoxy ist, mit einem sekundären Amin der Formel:

35



40

45

worin  $n$ ,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{Z}$  wie oben definiert sind.

50

Viele der neuen erfindungsgemäß erhältlichen Harnstoffe werden durch Umsetzung von Arylisocyanaten mit sekundären Aminen hergestellt. Diese Umsetzungen können in aprotischen Lösungsmitteln, wie Hexan, Diethylether, Toluol, Tetrahydrofuran und dergleichen, bei Temperaturen von Zimmertemperatur oder darunter bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, ausgeführt werden. Die Harnstoffe werden durch Filtration oder durch Eindampfen des Lösungsmittels isoliert, und sie können durch Umkristallisation, Absorptionschromatographie oder Destillation unter vermindertem Druck gereinigt werden. Ein Beispiel für dieses Verfahren ist die Umsetzung von 2,4-Difluorphenylisocyanat mit 4-(2,2-Dimethylpropyl)-N-(n-heptyl)-benzoldimethanamin unter Bildung von 3-(2,4-Difluorphenyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)phenyl]methyl]-1-(n-heptyl)harnstoff.

55

Bestimmte der neuen erfindungsgemäß erhältlichen Harnstoffe werden durch Umsetzung von Arylaminen mit aktivierten Derivaten von Kohlensäure, wie Phosgen oder Chlorameisensäurephenylester, unter Bildung eines

Zwischenproduktes, zum Beispiel eines Arylcarbamylochloids, hergestellt. Dieses Zwischenprodukt wird dann mit einem sekundären Amin unter Bildung des Harnstoffs umgesetzt. Die Herstellung dieses Zwischenproduktes wird in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Toluol oder Xylol, bei Temperaturen von etwa Zimmertemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels, in Gegenwart einer Base, zum Beispiel N,N-Dimethylanilin, ausgeführt.

5 Das Zwischenprodukt wird dann mit einem sekundären Amin in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Toluol, bei Temperaturen von Zimmertemperatur oder darunter bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels, umgesetzt. Ein Beispiel für dieses Verfahren ist die Umsetzung von 4-Chlor-2,6-dimethylbenzolamin mit Chlorameisensäurephenylester unter Bildung von Phenyl-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)carbamat als Zwischenprodukt. Dieses Zwischenprodukt wird dann mit einem sekundären Amin, wie 4-(2,2-Dimethylpropyl)-N-(n-heptyl)benzolmethanamin, unter  
10 Bildung eines Harnstoffes, in diesem Fall 3-(4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)-1-[[4-(2,2-dimethylpropyl)phenyl]methyl]-1-(n-heptyl)harnstoff, zur Umsetzung gebracht.

Die neuen Harnstoffe werden als kristalline Feststoffe oder destillierbare Flüssigkeiten erhalten. Sie sind durch bestimmte Schmelz- oder Siedepunkte und besondere Spektren charakterisiert. Sie sind in organischen Lösungsmitteln beträchtlich löslich, jedoch in Wasser im allgemeinen wenig löslich.

15 Die Eigenschaften und die Nützlichkeit der neuen Verbindungen werden in den speziellen, weiter unten angegebenen Tabellen veranschaulicht.

Die neuen Verbindungen wurden hinsichtlich zweier Typen biologischer Aktivität, die mit ihrer möglichen Verwendung als antiatherosklerotische Mittel in Beziehung stehen, geprüft. Die Verbindungen wurden in vitro auf ihre Fähigkeit zur Hemmung des Enzyms Fettsäure-CoA : Cholesterinacyltransferase (ACAT) und in vivo auf hypolipidämische Aktivität, gemessen durch ihre Fähigkeit zur Hemmung der Lipidabsorption bei Ratten, geprüft. Die Verbindungen wurden auf ihre Fähigkeit zur Hemmung von ACAT nach der folgenden Verfahrensweise geprüft:

20 Nebennieren von Ratten wurden in 0,2M monobasischem Kaliumphosphatpuffer vom pH 7,4 homogenisiert und mit 1000-facher Schwerkraft 15 Minuten bei 5 °C zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit, welche die Mikrosomalfraktion enthielt, diente als Quelle für das cholesterinveresternde Enzym, Fettsäure-CoA : Cholesterinacyltransferase (ACAT). Ein Gemisch, enthaltend 50 Teile von überstehender Flüssigkeit aus Nebennieren, 10 Teile Albumin (BSA) (50 mg/ml), 3 Teile der Testverbindung und 500 Teile Puffer, wurde bei 37 °C 10 Minuten vorbebrütet. Nach Behandlung mit 20 Teilen <sup>14</sup>C-Palmitoyl-CoA (Endkonzentration 20 µM) wurde die Mischung 10 Minuten bei 37 °C bebrütet. Ein Kontrollgemisch, bei dem die Testverbindung weggelassen wurde, wurde in der gleichen Weise hergestellt und behandelt. Die Lipide aus dem bebrüteten Gemisch wurden in ein organisches  
25 Lösungsmittel extrahiert und durch Dünnschichtchromatographie getrennt. Die Cholesterylesterfraktion wurde in einem Scintillationszähler ausgezählt. Diese Verfahrensweise stellt eine Modifikation jener dar, die von Hashimoto und Mitarbeitern, Life Science, 12 (Teil II), 1-12 (1973), beschrieben worden ist. Die Ergebnisse dieses Tests bei verschiedenen Konzentrationen jeder Verbindung wurden dann verwendet, um die IC<sub>50</sub> für die betreffende Verbindung zu erhalten. Die IC<sub>50</sub> ist als jene Konzentration einer Verbindung definiert, welche 50 %ige Hemmung des  
30 Enzyms bewirkt. Die Ergebnisse dieser Tests sind in Tabelle I angegeben.

Tabelle I

40	<u>Verbindung</u>	<u>IC<sub>50</sub>, µM</u>
45	3-(2,4-Difluorphenyl)-1-[[4-(2,2-dimethylpropyl)phenyl]methyl]-1-(n-heptyl)harnstoff	1,32
50	3-(4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)-1-[[4-(2,2-dimethylpropyl)phenyl]methyl]-1-(n-heptyl)harnstoff	0,31
55	1-[[4-(2,2-Dimethylpropyl)phenyl]methyl]-1-(n-heptyl)-3-(2,4,6-trifluorphenyl)harnstoff	0,12
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-chlor-2-methylphenyl)harnstoff	1,29
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butoxy)benzyl]-3-(4-chlor-2-methylphenyl)harnstoff	1,66

Tabelle I (Fortsetzung)

	<u>Verbindung</u>	<u>IC<sub>50</sub>-µM</u>
5	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butoxy)benzyl]-3-(2,4,6-trichlorphenyl)harnstoff	0,54
10	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butoxy)benzyl]-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff	10,00
15	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff	1,50
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4,6-trichlorphenyl)harnstoff	0,63
20	1-(5,5-Dimethylhexyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-chlor-2-methylphenyl)harnstoff	0,75
	1-(5,5-Dimethylhexyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff	1,20
25	1-(5,5-Dimethylhexyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4,6-trichlorphenyl)harnstoff	0,06
30	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorbenzyl)-3-(4-chlor-2-methylphenyl)harnstoff	0,89
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-benzyl-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff	3,14
35	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorbenzyl)-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff	3,54
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorbenzyl)-3-(2,4,6-trichlorphenyl)harnstoff	0,51
40	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-trifluormethylphenyl)harnstoff	3,04
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorbenzyl)-3-(4-trifluormethylphenyl)harnstoff	2,61
45	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff	1,00
50	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(4-chlor-2-methylphenyl)harnstoff	0,95
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(2,4,6-trichlorphenyl)harnstoff	1,02
55	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)harnstoff	0,70

Tabelle I (Fortsetzung)

5	<u>Verbindung</u>	<u>IC<sub>50</sub>-µM</u>
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorbenzyl)-3-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)harnstoff	0,65
10	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)-harnstoff	0,84
15	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-benzyl-3-(4-chlor-2-methylphenyl)harnstoff	1,16
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(benzyl)-3-(4-chlor-2,5-dimethylphenyl)harnstoff	2,60
20	1-[(4-Butylphenyl)methyl]-1-[3,3-dimethylbutyl]-3-[2,4,6-trifluorphenyl]harnstoff	0,11
25	1-Benzyl-1-[3,3-dimethylbutyl]-3-[2,4,6-trifluorphenyl]harnstoff	0,91
	1-[3,3-Dimethylbutyl]-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)phenyl]-3-[2,4,6-trifluorphenyl]harnstoff	0,05

30 Die Hemmung der Cholesterinabsorption wurde durch Fütterung männlicher Sprague-Dawley-Ratten, die 150 - 170 g wogen, mit einer 1 % Cholesterin : 0,5 % Cholsäurenahrung während 2 Wochen bestimmt. Die Nahrung enthielt auch zu testende Verbindungen in einer Dosierung von 0,03 % der Nahrung. An Kontrollratten wurde die gleiche Nahrung ohne irgendeine Verbindung verfüttert. Am Ende des Tests wurden die Ratten durch Enthaupten getötet. Das Blut wird gesammelt, bei 1.500-facher Schwerkraft 10 Minuten bei 4 °C zentrifugiert, und das Serum wird dann enzymatisch nach der Verfahrensweise von Trinder, P., Analyst, 77, 321 (1952), mittels eines Centrifichem 400-Analysengerätes auf Cholesterin und Triglyceride analysiert. Die Lebern werden entfernt, es wird eine 0,4 g-Probe aus dem Zentrum des großen Lappens entnommen, und die Probe wird unter Verwendung von 25 %igem gesättigtem Kaliumhydroxid in Ethanol der Verseifung unterworfen. Die entstandenen neutralen Sterine werden mit Petrolether extrahiert, und der Extrakt wird auf Cholesterin analysiert. Die Wirksamkeit der Verbindung bei der Hemmung der Cholesterinabsorption wird anhand der Erniedrigung jedes der Werte Serumcholesterin und Lebercholesterin in bezug auf die Werte für Kontrollratten gemessen.

35 Verbindungen, welche eine statistisch signifikante Hemmung der Cholesterinabsorption ergaben, werden als aktiv angesehen. Lebersterin-(LS) und Serumsterin-(SS)-Werte werden als ein Prozentsatz der Kontrollwerte zum Ausdruck gebracht. Die Ergebnisse dieses Tests mit typischen Verbindungen dieser Erfindung sind in Tabelle II angegeben.

Tabelle II

50	<u>Verbindung</u>	<u>LS</u>	<u>SS</u>
55	3-(2,4-Difluorphenyl)-1-[[4-(2,2-dimethylpropyl)phenyl]methyl]-1-(n-heptyl)harnstoff	24	24
	3-(4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)-1-[[4-(2,2-dimethylpropyl)phenyl]methyl]-1-(n-heptyl)-harnstoff	17	31

Tabelle II (Fortsetzung)

5	<u>Verbindung</u>	<u>LS</u>	<u>SS</u>
	1-[4-(2,2,-Dimethylpropyl)phenyl]methyl]-1-(n-heptyl)-3-(2,4,6-trifluorphenyl)harnstoff	14	21
10	1-(3,3,-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-chlor-2-methylphenyl)harnstoff	13	46
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butoxy)benzyl]-3-(4-chlor-2-methylphenyl)harnstoff	22	61
15	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butoxy)benzyl]-3-(2,4,6-trichlorphenyl)harnstoff	20	52
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butoxy)-benzyl]-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff	32	42
20	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff	30	39
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4,6-trichlorphenyl)harnstoff	13	37
25	1-(5,5-Dimethylhexyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-chlor-2-methylphenyl)harnstoff	34	42
30	1-(5,5-Dimethylhexyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff	58	59
	1-(5,5-Dimethylhexyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4,6-trichlorphenyl)harnstoff	32	45
35	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorbenzyl)-3-(4-chlor-2-methylphenyl)harnstoff	60	50
40	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-benzyl-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff	70	71
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorbenzyl)-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff	69	43
45	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorbenzyl)-3-(4-trifluormethylphenyl)harnstoff	70	85
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff	19	35
50	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(4-chlor-2-methylphenyl)harnstoff	20	51
55	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(2,4,6-trichlorphenyl)harnstoff	15	32

Tabelle II (Fortsetzung)

	<u>Verbindung</u>	<u>LS</u>	<u>SS</u>
5	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)harnstoff	12	28
10	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorbenzyl)-3-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)harnstoff	25	46
15	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)harnstoff	11	31
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-benzyl-3-(4-chlor-2-methylphenyl)harnstoff	51	64
20	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(benzyl)-3-(4-chlor-2,5-dimethylphenyl)harnstoff	30	55
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-chlor-2,5-dimethylphenyl)harnstoff	12	28
25	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(4-chlor-2,5-dimethylphenyl)harnstoff	15	29
30	1-[(4-Butylphenyl)methyl]-1-[3,3-dimethylbutyl]-3-[2,4,6-trifluorphenyl]harnstoff	28	24
	1-Benzyl-1-[3,3-dimethylbutyl]-3-[2,4,6-trifluorphenyl]harnstoff	77	57
35	1-[3,3-Dimethylbutyl]-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)phenyl]-3-[2,4,6-trifluorphenyl]harnstoff	17	19
	1-[(4-Isopropylphenyl)methyl]-1-(3-methylbutyl)-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff	37	
40	1-[(4-Isopropylphenyl)methyl]-1-(3-methylbutyl)-3-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)harnstoff	23	
45	1-[(4-Isopropylphenyl)methyl]-1-(3-methylbutyl)-3-(2,4,6-trifluorphenyl)harnstoff	35	

Wenn die Verbindungen für den obigen Zweck angewendet werden, können sie mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern, z. B. Lösungsmitteln, Verdünnungsmitteln u. dgl., vereinigt werden, und sie können oral in solchen Formen, wie Tabletten, Kapseln, dispergierbare Pulver, Körner oder Suspensionen, die zum Beispiel etwa 0,5 bis 5 % Suspendiermittel enthalten, Sirupen, die zum Beispiel etwa 10 bis 50 % Zucker enthalten, und Elixieren, die zum Beispiel etwa 20 bis 50 % Ethanol enthalten, und dergleichen, oder parenteral in der Form von sterilen injizierbaren Lösungen oder Suspensionen, die etwa 0,5 bis 5 % Suspendiermittel in einem isotonischen Medium enthalten, verabreicht werden. Diese pharmazeutischen Zubereitungen können zum Beispiel von etwa 0,5 bis zu etwa 90 % des Wirkbestandteils in Kombination mit dem Träger, in üblicherer Weise zwischen 5 und 60 Gew.-%, enthalten.

Die antiatherosklerotisch wirksame Dosis des angewendeten Wirkbestandteils kann in Abhängigkeit von der besonderen, zur Anwendung gebrachten Verbindung, der Art der Verabreichung und der Schwere des zu behandelnden

Zustandes variieren. Im allgemeinen werden jedoch zufriedenstellende Ergebnisse erhalten, wenn die neuen Verbindungen in einer Tagesdosis von etwa 2 mg bis etwa 500 mg/kg Tierkörpergewicht, vorzugsweise in aufgeteilten Dosen zwei- bis viermal täglich, gegeben, oder in einer Form mit verzögerter Freisetzung verabreicht werden. Für die meisten großen Säugetiere beträgt die gesamte Tagesdosis etwa 100 mg bis etwa 5000 mg, vorzugsweise etwa 100 mg bis 2000 mg. Dosierungsformen, die für inneren Gebrauch geeignet sind, umfassen etwa 25 bis 500 mg der Wirkverbindung in innigem Gemisch mit einem festen oder flüssigen, pharmazeutisch annehmbaren Träger. Dieses Dosierungsschema kann zur Einstellung der optimalen therapeutischen Reaktion abgestimmt werden. Beispielsweise können mehrere Teildosen täglich verabreicht werden, oder die Dosis kann entsprechend den Erfordernissen der therapeutischen Situation proportional verringert werden. Ein entscheidender praktischer Vorteil besteht darin, daß diese Wirkverbindungen sowohl oral als auch auf intravenösem, intramuskulärem oder subkutanem Weg, falls dies erforderlich ist, verabreicht werden können. Feste Träger umfassen Stärke, Lactose, Dicalciumphosphat, mikrokristalline Cellulose, Saccharose und Kaolin, während flüssige Träger steriles Wasser, Polyethylenglykole, nichtionische oberflächenaktive Mittel und genießbare Öle, wie Mais-, Erdnuß- und Sesamöle, umfassen, wie dies der Art des Wirkbestandteils und der besonderen Form der gewünschten Verabreichung angemessen ist. Üblicherweise bei der Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen angewendete Adjuvantien können vorteilhafterweise einverleibt werden, wie Aromatisierungsmittel, Färbemittel, Schutzstoffe und Antioxydationsmittel, z. B. Vitamin E, Ascorbinsäure, BHT und BHA.

Die bevorzugten pharmazeutischen Zusammensetzungen vom Standpunkt der Leichtigkeit der Herstellung und Verabreichung sind die festen Zusammensetzungen, insbesondere Tabletten und Kapseln mit fester Füllung oder flüssiger Füllung. Eine orale Verabreichung der Verbindungen wird bevorzugt.

Diese Wirkverbindungen können auch parenteral oder intraperitoneal verabreicht werden. Lösungen oder Suspensionen dieser Wirkverbindungen als eine freie Base oder ein pharmakologisch annehmbares Salz können in Wasser, das zweckmäßig mit einem oberflächenaktiven Mittel, wie Hydroxypropylcellulose, vermischt ist, hergestellt werden. Dispersionen können auch in Glycerin, flüssigen Polyethylenglykolen und Mischungen davon in Ölen hergestellt werden. Unter üblichen Lagerungs- und Anwendungsbedingungen enthalten diese Zubereitungen einen Schutzstoff, um das Wachsen von Mikroorganismen zu verhindern.

Die zum Injektionsgebrauch geeigneten pharmazeutischen Formen umfassen sterile, wässrige Lösungen oder Dispersionen und sterile Pulver für die unvorbereitete Herstellung steriler, injizierbarer Lösungen oder Dispersionen. In allen Fällen muß die Form steril sein und in dem Maße flüssig sein, daß eine leichte Spritzbarkeit gegeben ist. Sie muß unter den Herstellungs- und Lagerungsbedingungen stabil sein und muß gegen die kontaminierende Wirkung von Mikroorganismen, wie Bakterien und Pilzen, geschützt sein. Der Träger kann ein Lösungsmittel oder Dispersionsmedium sein, das zum Beispiel Wasser, Ethanol, Polyol (z. B. Glycerin, Propylenglykol und flüssiges Polyethylenglykol), geeignete Mischungen davon und pflanzliche Öle enthält.

Die Herstellung und Eigenschaften der neuen Verbindungen werden im Zusammenhang mit den nachstehend angegebenen speziellen Beispielen näher beschrieben.

Beispiel 1:

3-(2,4-Difluorphenyl)-1-[[4-(2,2-dimethylpropyl)phenyl]methyl]-1-(n-heptyl)harnstoff

Eine Lösung von 6,73 g 4-(Neopentyl)benzoesäure und 13,0 ml Thionylchlorid in 40 ml Dichlormethan wurde 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt, und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und erneut eingedampft. Diese Stufe wurde ein zweites Mal wiederholt, und 4-(Neopentyl)benzoylchlorid wurde als ein braunes Öl erhalten.

Das vorstehend angegebene Produkt wurde in 40 ml Dichlormethan gelöst und unter Rühren zu einer kalten Lösung von 4,04 g n-Heptylamin und 9,8 ml Triethylamin in 60 ml Dichlormethan gegeben. Das entstandene Gemisch wurde bei Zimmertemperatur 16 Stunden gerührt. Die Mischung wurde mit Wasser verdünnt, und es wurden zwei Schichten getrennt. Die organische Schicht wurde aufeinanderfolgend mit zwei 30 ml-Anteilen von 3N Chlorwasserstoffsäure gewaschen. Die Lösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und liefert 13,0 g eines grauen Feststoffes. Der Feststoff wurde durch präparative Hochdruckflüssigkeitschromatographie an Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat : Hexan (1 : 9) als Eluierungsmittel gereinigt. Mehrere Fraktionen wurden vereinigt und im Vakuum eingedampft, wobei 8,0 g 4-(2,2-Dimethylpropyl)-N-(n-heptyl)-benzamid als ein beige gefärbter Feststoff vom F. 58 - 60 °C erhalten wurden.

Ein Gemisch aus 7,5 g (0,026 Mol) des vorstehend genannten Amids und 20 ml (0,052 Mol) Vitride® T [Natriumdihydrobis (2-methoxyethoxy)aluminat (70%ige Lösung in Toluol)] in 80 ml Toluol wurde 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann auf Zimmertemperatur abgekühlt. Der Komplex wurde durch tropfenweisen Zusatz von 40 ml 2,5N Natriumhydroxid unter Rühren während 30 Minuten zersetzt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit Sole gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde zur Trockne im Vakuum eingedampft, wobei ein gelbes Öl erhalten wurde. Bei der Kugelrohrdestillation (125 °C/19,95 Pa;

0,15 mm Hg) wurden 6,45 g (90 %) 4-(2,2-Dimethylpropyl)-N-(n-heptyl)benzolmethanamin als eine farblose Flüssigkeit erhalten.

Zu einer Lösung von 1,10 g (0,004 Mol) des vorstehend genannten Amins in 15 ml Hexan wurde unter Rühren eine Lösung von 0,62 g (0,004 Mol) 2,4-Difluorphenylisocyanat in 15 ml Hexan zugesetzt. Das entstandene Gemisch wurde bei Zimmertemperatur 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum eingedampft, wobei ein farbloses Öl erhalten wurde. Bei der Kugelrohrdestillation (140 - 155 °C/19,95 Pa; 0,15 mm Hg) wurden 1,44 g (84 %) des gewünschten Produktes als ein farbloses Öl erhalten.

Beispiel 2:

3-(4-Chlor-2,6-dimethylphenyl)-1-[[4-(2,2-dimethylpropyl)phenyl]methyl]-1-(n-heptyl)harnstoff

In ein Gemisch von 300 g (2,48 Mol) 2,6-Dimethylanilin, 2,4 l Dichlormethan und 24 ml Ethanol, das in einem Eisbad auf 5 °C gekühlt war, wurde wasserfreies Chlorwasserstoffgas während eines Zeitraumes von 1 Stunde eingeführt, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches bei 4 - 11 °C gehalten wurde. Durch das Gemisch wurde annähernd 2 Stunden lang Chlorgas geleitet, während die Temperatur bei 5 - 10 °C gehalten wurde, während welcher Zeit annähernd 217 g Chlor eingeführt wurden. Das Reaktionsgemisch wurde dann mehrmals mittels Dünnschichtchromatographie unter Verwendung von Ethylacetat : Hexan 10 : 1 als Lösungsmittelsystem geprüft. Nach Vervollständigung der Reaktion wurde das Gemisch mit Argongas gespült, worauf es bei Zimmertemperatur 16 Stunden lang stehengelassen wurde.

Das Gemisch wurde auf 2 °C gekühlt und filtriert. Die Fällung wurde mit 250 ml Dichlormethan und anschließend mit 1,5 l Ether gewaschen und dann an der Luft getrocknet, wobei 371 g 4-Chlor-2,6-dimethylbenzolaminmonohydrochlorid erhalten wurden.

Zu einer Suspension von 371 g (1,93 Mol) des vorstehend genannten Monohydrochlorids in 1,5 l Diethylether, die in einem Eisbad bei 12 - 17 °C gehalten wurde, wurde ein Liter 2M Natriumacetatlösung innerhalb eines Zeitraumes von 2 - 3 Minuten unter kräftigem Rühren zugesetzt. Das Gemisch wurde 30 Minuten gerührt und dann stehengelassen, um zwei Schichten zu trennen. Die organische Schicht wurde aufeinanderfolgend mit 1 l Volumina von Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und dann wieder Wasser gewaschen. Die organische Lösung wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Durch Eindampfen wurden 288 g Feststoff erhalten. Dieser Feststoff wurde aus 800 ml Petrolether umkristallisiert und lieferte 229 g 4-Chlor-2,6-dimethylbenzolamin als farblose Kristalle vom F. 47 - 50 °C.

Zu einer kalten Lösung von 2,47 g (0,0163 Mol) des obigen Amins und 2,4 ml (0,0189 Mol) N,N-Dimethylanilin in 80 ml Toluol wurde tropfenweise eine Lösung von 2,56 g (0,0163 Mol) Chlorameisensäurephenylester in 20 ml Toluol zugegeben. Das entstandene Gemisch wurde bei Zimmertemperatur 90 Minuten gerührt und dann mit Wasser verdünnt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit zwei 40 ml-Anteilen 3N Chlorwasserstoffsäure und dann mit Sole gewaschen. Die organische Lösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, wobei ein weißer Feststoff erhalten wurde. Der Feststoff wurde aus Ethylacetat : Hexan umkristallisiert, wobei 3,8 g Phenyl (4-chlor-2,6-dimethylphenyl)carbammat als ein weißer Feststoff vom F. 158 - 160 °C erhalten wurden.

Ein Gemisch aus 1,11 g (0,004 Mol) des vorstehend genannten Carbamats, 1,10 g (0,004 Mol) 4-(2,2-Dimethylpropyl)-N-(n-heptyl)benzolmethanamin (hergestellt gemäß Beispiel 1) und 30 ml Toluol wurde zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde gekühlt, mit zwei 30 ml-Anteilen 1N Natriumhydroxid und dann mit Sole gewaschen. Die Lösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, wobei ein Öl erhalten wurde. Die Kugelrohrdestillation (145 - 155 °C/13,3 Pa; 0,1 mm Hg) lieferte 1,47 g farbloses Öl, das sich beim Stehen verfestigte und das in der Überschrift angegebene Produkt als weißen Feststoff vom F. 111 - 113 °C ergab.

Beispiel 3:

1-[[4-(2,2-Dimethylpropyl)phenyl]methyl]-1-(n-heptyl)-3-(2,4,6-trifluorphenyl)harnstoff

Zu einer kalten Lösung von 5,3 g (0,0359 Mol) 2,4,6-Trifluoranilin und 5,6 ml (5,4 g, 0,044 Mol) N,N-Dimethylanilin in 70 ml Toluol wurde tropfenweise eine Lösung von 5,63 g (0,0359 Mol) Chlorameisensäurephenylester in 20 ml Toluol gegeben. Das entstandene Gemisch wurde bei Zimmertemperatur 16 Stunden gerührt und ergab eine Fällung. Das Gemisch wurde mit Ethylacetat und Wasser verdünnt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit zwei 50 ml-Anteilen 3N Chlorwasserstoffsäure, und dann mit zwei 50 ml-Anteilen Sole gewaschen. Die Lösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und lieferte einen Feststoff. Der Feststoff wurde mit Hexan verrieben, durch Filtration abgetrennt, mit Hexan gewaschen und getrocknet, wobei 8,38 g (96 %) Phenyl-(2,4,6-trifluorphenyl)carbammat als weißer Feststoff vom F. 127 - 128 °C erhalten wurden.

Ein Gemisch aus 0,97 g (0,004 Mol) des vorstehend genannten Carbamats, 1,10 g (0,004 Mol) 4-(2,2-

Dimethylpropyl)-N-(n-heptyl)benzylmethanamin (hergestellt gemäß Beispiel 1) und 40 ml Toluol wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die entstandene Lösung wurde gekühlt, mit zwei 30 ml Anteilen 1N Natriumhydroxid und dann mit Sole gewaschen. Die Lösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft, wobei ein hellgelbes Öl erhalten wurde. Die Kugelrohrdestillation (140 - 150 °C/10,64 Pa; 0,08 mm Hg) ergab 1,5 g eines farblosen Öles. Ein 900 mg Anteil dieses Öls wurde erneut destilliert (140 - 150 °C/21,28 Pa; 0,160 mm Hg) und lieferte 500 mg des in der Überschrift dieses Beispiels angegebenen Produktes als ein farbloses Öl.

Die in Tabelle III angegebenen Harnstoffe wurden unter Anwendung der in den Beispielen 1 bis 3 beschriebenen Verfahrensweisen hergestellt.

Tabelle III

Beisp.	Verbindung	F. °C	Kp. °C/Pa (mm Hg)
4	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-chlor-2-methylphenyl)-harnstoff	88-91	
5	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butoxy)benzyl]-3-(4-chlor-2-methylphenyl)-harnstoff	106-107	
6	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butoxy)benzyl]-3-(2,4,6-trichlorphenyl)-harnstoff	114-115	
7	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butoxy)benzyl]-3-(2,4-difluorphenyl)-harnstoff		160-163/10,64 (0,08)
8	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4-difluorphenyl)-harnstoff		160-165/10,64 (0,08)
9	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4,6-trichlorphenyl)-harnstoff		155-160/7,98 (0,06)
10	1-(5,5-Dimethylhexyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-chlor-2-methylphenyl)-harnstoff		160-165/10,64 (0,08)
11	1-(5,5-Dimethylhexyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4-difluorphenyl)-harnstoff		155-160/7,98 (0,06)
12	1-(5,5-Dimethylhexyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4,6-trichlorphenyl)-harnstoff		160-165/7,98 (0,06)
13	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorbenzyl)-3-(4-chlor-2-methylphenyl)-harnstoff	110-111	

Tabelle III (Fortsetzung)

5	Beisp.	Verbindung	F. °C	Kp. °C/Pa (mm Hg)
10	14	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-benzyl-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff	82-84	
15	15	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorbenzyl)-3-(2,4-difluorphenyl)-harnstoff	67-70	
20	16	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorbenzyl)-3-(2,4,6-trichlorphenyl)-harnstoff	148-149	
25	17	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-trifluormethylphenyl)-harnstoff	103-104	
30	18	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorbenzyl)-3-(4-trifluormethylphenyl)-harnstoff	140-141	
35	19	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(2,4-difluorphenyl)-harnstoff		145-153/13,3 (0,10)
40	20	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(4-chlor-2-methylphenyl)-harnstoff	125-130	
45	21	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(2,4,6-trichlorphenyl)-harnstoff	53-57	
50	22	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)-harnstoff	138-139	
55	23	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorbenzyl)-3-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)-harnstoff	178-180	
	24	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)harnstoff	148-150	
	25	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-benzyl-3-(4-chlor-2-methylphenyl)harnstoff	114-115	
	26	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(benzyl)-3-(4-chlor-2,5-dimethylphenyl)-harnstoff	129-130	

Tabelle III (Fortsetzung)

5	Beisp.	Verbindung	F. °C	Kp. °C/Pa (mm Hg)
10	27	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-chlor-2,5-dimethylphenyl)-harnstoff	102-103	
15	28	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(4-chlor-2,5-dimethylphenyl)harnstoff	160-161	
20	29	1-[(4-Butylphenyl)methyl]-1-[3,3-dimethylbutyl]-3-[2,4,6-trifluorphenyl]-harnstoff		140-150/7,98 (0,06)
	30	1-Benzyl-1-[3,3-dimethylbutyl]-3-[2,4,6-trifluorphenyl]harnstoff	108-110	
25	31	1-[3,3-Dimethylbutyl]-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)phenyl]-3-[2,4,6-trifluorphenyl]harnstoff	39-40	
30	32	1-[(4-Isopropylphenyl)methyl]-1-(3-methylbutyl)-3-(2,4-difluorphenyl)-harnstoff		151-152/33,9 (0,30)
35	33	1-[(4-Isopropylphenyl)methyl]-1-(3-methylbutyl)-3-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)harnstoff	115-117	
40	34	1-[(4-Isopropylphenyl)methyl]-1-(3-methylbutyl)-3-(2,4,6-trifluorphenyl)-harnstoff		140-145/10,64 (0,08)
	35	1-[(4-Isopropylphenyl)methyl]-1-(n-heptyl)-3-(2,4-difluorphenyl)harnstoff		150-160/33,25 (0,25)
45	36	1-[(4-Isopropylphenyl)methyl]-1-(n-heptyl)-3-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)-harnstoff	121-123	
50	37	1-[(4-Isopropylphenyl)methyl]-1-(n-heptyl)-3-(2,4,6-trifluorphenyl)-harnstoff	60-61	
55	38	1-[(4-Isopropylphenyl)methyl]-1-(n-heptyl)-3-(4-chlor-2-methylphenyl)-harnstoff		150-155/9,31 (0,07)
	39	1-[(4-Isobutylphenyl)methyl]-1-(n-heptyl)-3-(2,4-difluorphenyl)-harnstoff		155-160/19,95 (0,15)

Tabelle III (Fortsetzung)

5	Beisp.	Verbindung	F. °C	Kp. °C/Pa (mm Hg)
10	40	1-[(4-Isobutylphenyl)methyl]-1-(n-heptyl)-3-(4-chlor-2,6-dimethylphenyl)-harnstoff	87-88	
15	41	1-[(4-Isobutylphenyl)methyl]-1-(n-heptyl)-3-(2,4,6-trifluorphenyl)-harnstoff	73-74	
20	42	1-[(4-Isobutylphenyl)methyl]-1-(n-heptyl)-3-(4-chlor-2-methylphenyl)-harnstoff		160-165/19,95 (0,15)

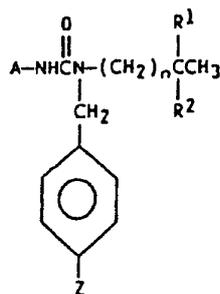
25

## PATENTANSPRUCH

30

Verfahren zur Herstellung neuer N-Alkyl-N-benzyl-N<sup>n</sup>-arylharnstoffe I

35



40

, (I)

45

worin

A 4-(Trifluormethyl)phenyl, 4-Chlor-2-methylphenyl, 4-Chlor-2,5-dimethylphenyl, 4-Chlor-2,6-dimethylphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,4,6-Trichlorphenyl oder 2,4,6-Trifluorphenyl bedeutet,

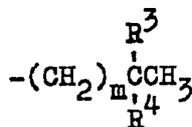
n eine positive ganze Zahl von 1 bis 5 ist,

50

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)Alkyl bedeuten, und

Z für Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)Alkoxy, Halogen oder die Gruppe

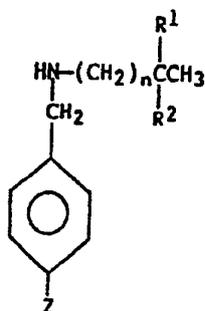
55



steht, in welcher  $m$  eine ganze Zahl von 0 bis 5 ist, und  $R^3$  und  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $(C_1-C_4)$ Alkyl bedeuten, mit der Maßgabe, daß nicht alle Reste  $R^1, R^2, R^3$  und  $R^4$  Wasserstoff sein können, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel A-Y, worin A wie oben definiert ist und Y für  $-N=C=O$  oder  $-NH-CO-B$  steht, wobei B Halogen,  $(C_1-C_4)$ Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ Alkylthio, Phenoxy, 4-Chlorphenoxy oder 4-Nitrophenoxy ist, mit einem sekundären Amin II

5

10



, (II)

15

20

worin  $n, R^1, R^2$  und  $Z$  wie oben definiert sind, umgesetzt.

25

30

35

40

45

50

55