



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 34 952 T2** 2006.07.27

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 807 627 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 34 952.7**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 108 154.2**

(96) Europäischer Anmeldetag: **20.05.1997**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **19.11.1997**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **28.12.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **27.07.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C07D 263/58** (2006.01)

**C07D 235/26** (2006.01)

**C07D 277/70** (2006.01)

**C07D 277/72** (2006.01)

**A61K 31/415** (2006.01)

**A61K 31/42** (2006.01)

**A61K 31/425** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**15874396**      **17.05.1996**      **JP**

**8866097**      **25.03.1997**      **JP**

(73) Patentinhaber:

**Kowa Co., Ltd., Nagoya, Aichi, JP**

(74) Vertreter:

**Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw.,  
81679 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**Shibuya, Kimiyuki, Saitama-ken 359, JP;  
Kawamine, Katsumi, Higashi, Tokyo 189, JP; Sato,  
Yukihiro, Higashi, Tokyo 189, JP; Edano,  
Toshiyuki, Kawagoe-shi, Saitama-ken 350-11, JP;  
Tanabe, Souhei, Tokorozawa-shi, Saitama-ken 359,  
JP; Shiratsuchi, Masami, Musashimurayama-shi,  
Tokyo 208, JP**

(54) Bezeichnung: **Anilidverbindungen als ACAT-Hemmer**

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**

Technisches Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die Erfindung betrifft neue Anilidverbindungen und pharmazeutische Zusammensetzungen, die Anilidverbindungen umfassen.

**HINTERGRUND**

**[0002]** Mit der kürzlichen Veränderung der japanischen Essgewohnheiten in westliche, um Nahrungsmittel und Getränke mit hohem Kalorien- und Cholesteringehalt aufzunehmen, was auf der Verbesserung des Lebensstandards in Japan basiert, und mit der kürzlichen Zunahme der gealterten Bevölkerung von Japan steigen Fälle von Hyperlipämie und arteriosklerotischen Störungen, die von Hyperlipämie herrühren, stark an, was zu einem sozialen Problem in Japan führt. Die herkömmliche Chemotherapie für Fälle von Hyperlipämie und Arteriosklerose besteht im Wesentlichen darin, deren Blutlipidspiegel, die bei den Erkrankungen beteiligt sind, zu erniedrigen, zielt aber auf die Fokuse selbst der Arteriosklerose, um sie zu heilen, nicht ab.

**[0003]** Acyl-Coenzym A-Cholesterin-Acyltransferase (ACAT) ist ein Enzym, das die Umwandlung von Cholesterin in Cholesterinester katalysiert, während es eine wichtige Rolle bei dem Metabolismus von Cholesterin und der Absorption davon durch Verdauungssysteme spielt. Es wird angenommen, dass die Hemmung von ACAT, die die Veresterung von freiem Cholesterin in Epithelzellen des Dünndarms katalysieren kann, die Hemmung der Cholesterinresorption im Dünndarm bewirkt, während die Hemmung der Bildung von Cholesterinestern in der Leber, basierend auf der ACAT-Hemmung, die Hemmung der Sekretion von VLDL (Lipoprotein mit sehr geringer Dichte) ins Blut bewirkt, wodurch sich eine Abnahme des Blutcholesterins ergibt. Es wird erwartet, dass viele bekannte ACAT-Hemmer auf ACAT in dem Dünndarm und der Leber als antihyperlipämische Mittel fungieren, wodurch Blutcholesterin gesenkt wird.

**[0004]** Zum Beispiel beschreibt die US-PS 4,716,175 2,2-Dimethyl-N-(2,4,6-trimethoxyphenyl)dodecanamid und die EP-PS 372,445 beschreibt N'-(2,4-Difluorphenyl)-N-[5-(4,5-diphenyl-1H-imidazol-2-ylthio)pentyl]-N-heptylharnstoff als ACAT-Hemmer. Jedoch wurden viele bekannte ACAT-Hemmer zuvor auf die Abnahme von Blutcholesterin als antihyperlipämische Mittel spezifisch gerichtet und Patienten in großen Mengen verabreicht, um deren Wirkungen zu zeigen. Folglich haben in einer Verwendung in dem klinischem Untersuchungsstadium viele Patienten zahlreiche Nebenwirkungen wie Blutung aus dem Dünndarm, Dünndarmstörungen, Diarrhö und Leberstörungen erfahren, was die klinische Verwendung von ACAT-Hemmern schwierig macht.

**[0005]** Die WO 92/09582 beschreibt Verbindungen mit einem bestimmten Substituenten an der 2-Position des Imidazol-Skeletts und die EP-A-477,778 beschreibt Verbindungen mit bestimmten Substituenten an den 4- und 5-Positionen des Imidazol-Skeletts. Zum Beispiel sind 5-[2-(2-(4-Fluorphenyl)ethyl)-3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-2H-benzopyran-6-yl]oxy-2,2-dimethyl-N-(2,6-diisopropylphenyl)pentanamid (vgl. WO 92/09582), N-(2,6-Diisopropylphenyl)-2-(tetradecylthio)acetamid (vgl. JP 92-500533, WO 92/09572), N-Butyl-N'-[2-(3-(5-ethyl-4-phenyl-1-yl)propoxy)-6-methylphenyl]harnstoff (vgl. EP 477,778) und N-[5-(4,5-Diphenyl-1H-imidazol-2-ylthio)pentyl]-N-heptyl-2-benzoxazolamin (vgl. WO 93/23392) beschrieben und es ist beschrieben, dass diese Verbindungen ACAT-hemmende Aktivitäten aufweisen. Jedoch sind die chemischen Strukturen dieser Verbindungen sehr unterschiedlich von denjenigen der erfindungsgemäßen Verbindungen.

**[0006]** 3-(Benzothiazol-2-ylthio)-N-(phenyl)propanamid, 3-(Benzothiazol-2-ylthio)-N-(phenyl)ethanamid und 3-(Benzothiazol-2-ylthio)-N-(p-chlorphenyl)ethanamid sind in J. Chem. Eng. Data, 27, 207 (1982) beschrieben und 3-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(phenyl)propanamid ist in Fungitsidy, Ed. Melnikov, N. N. Izd. Fan Uzb. SSR: Tashkent, USSR, 82-88 (1980), beschrieben.

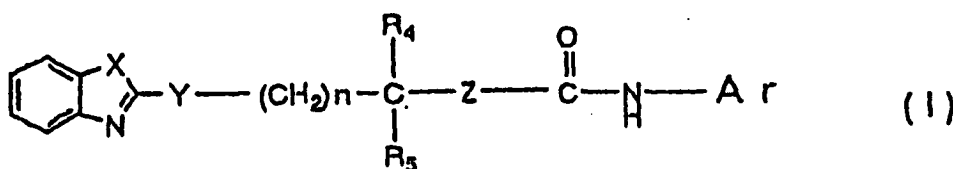
**ZUSAMMENFASSUNG**

**[0007]** Arteriosklerose ist eine Störung, die durch eine Zunahme der Dicke der Intima und die Ansammlung von Lipiden in Blutgefäßen gekennzeichnet ist. Aufgrund neuester Untersuchungen hinsichtlich Arteriosklerose wird erwartet, dass die Hemmung von von Makrophagen abstammenden Schaumzellen, die die zentrale Rolle bei der Bildung von Fokussen von Arteriosklerose spielen, die Fokuse von Arteriosklerose vermindert. In den Fokussen von atheromatöser Arteriosklerose sind von Makrophagen abstammende Schaumzellen (die Fetttropfen von Cholesterinestern darin aufweisen) zu sehen und die Bildung solcher Schaumzellen aus Ma-

krophagen soll in enger Beziehung zu dem Wachstum der Fokusse von Arteriosklerose stehen. Zusätzlich wurde beschrieben, dass die ACAT-Aktivität in den Blutgefäßwänden an den Stellen von arteriosklerotischen Läsionen erhöht ist und dass sich Cholesterinester an den Blutgefäßwänden an diesen Stellen anhäufen (vgl. Gillies, P.J. et al., Exp. Mole. Pathol., 44, 329–339 (1986)).

**[0008]** Da die Hemmung der Veresterung von Cholesterin durch einen ACAT-Hemmer freies Cholesterin in Zellen produziert, das aus den Zellen durch Lipoprotein hoher Dichte (HDL) entfernt und zu der Leber gebracht (Rückübertragung von Cholesterin mittels HDL) und darin metabolisiert wird, wird erwartet, dass ein solcher ACAT-Hemmer die Anhäufung von Cholesterinestern an den Stellen von arteriosklerotischen Läsionen hemmen kann. Als ein Ergebnis wird erwartet, dass ACAT-Hemmer direkte antiarteriosklerotische Wirkungen zeigen. Es wurde berichtet, dass ACAT zwei Subtypen beinhaltet, wobei einer im Dünndarm und der andere in Blutgefäßwänden vorliegt (vgl. Kinnunen, P.M. et al., Biochem., 27, 7344–7350 (1988)). Viele Untersuchungen hinsichtlich ACAT-Hemmern wurden zuvor bezüglich des ersteren Subtyps von ACAT, der im Dünndarm und in der Leber vorliegt, durchgeführt (vgl. Tomoda, H. et al., J. Antibiotics, 47, 148–153 (1994)). Unter Berücksichtigung, dass Chemikalien, die fähig sind, selektiv den letzteren Subtyp von ACAT, der in Blutgefäßwänden vorliegt, zu hemmen, Arzneimittel mit wenigen Nebenwirkungen zum Heilen von Arteriosklerose sein könnten, im Vergleich zu ACAT-Hemmern, die nicht organspezifisch sind, haben die Erfinder Hemmer für ACAT dieses Typs gesucht.

**[0009]** Die Erfinder haben festgestellt, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I):



worin Ar eine Arylgruppe, gegebenenfalls substituiert mit Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Niederalkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einer Niederalkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einem Halogenatom, einer Hydroxylgruppe, einer Phosphorsäuregruppe, einer Sulfonamido-Gruppe und einer Aminogruppe, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Niederalkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einer Arylgruppe und einer Arylalkylgruppe, worin der aromatische Ring in diesen Substituenten weiter mit Niederalkylgruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und Niederalkoxygruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, darstellt, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Niederalkylgruppe oder eine Niederalkoxygruppe darstellen und R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> zusammen eine Niederalkylengruppe bilden können, bei der eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls durch Sauerstoff- und/oder Schwefelatome substituiert sein können,

X eine -NH--Gruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt,

Y eine -NH--Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfoxid- oder Sulfongruppe darstellt,

Z eine Einfachbindung oder eine -NR<sub>6</sub>--Gruppe darstellt,

R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Niederalkylengruppe darstellt und

n eine ganze Zahl von 0 bis 15 darstellt,

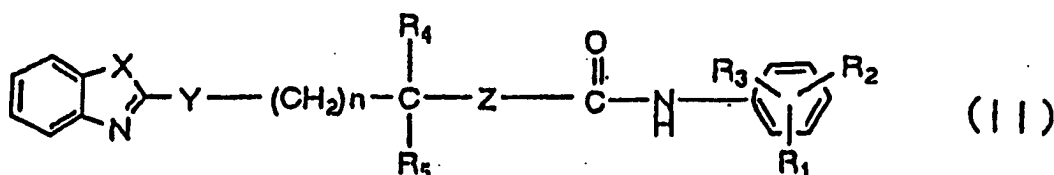
und deren Salze und Solvate hervorragende ACAT-hemmende Aktivitäten aufweisen.

**[0010]** Die Erfinder haben festgestellt, dass einige dieser Verbindungen organspezifische ACAT-hemmende Aktivitäten und Aktivitäten zum Hemmen von intrazellulärer Cholesterinübertragung als auch hervorragende Blutcholesterin-vermindernde Aktivitäten aufweisen und folglich als antihyperlipämische Mittel geeignet sind, während andere Aktivitäten zum Hemmen der Bildung von Schaumzellen aus Makrophagen aufweisen und folglich besonders als Medikamente zum Verhindern und Heilen von Arteriosklerose geeignet sind.

**[0011]** Erfindungsgemäß wird die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I), wie vorstehend definiert, und eines Salzes oder Solvats davon zur Herstellung eines Mittels für eine Behandlung unter Verwendung eines ACAT-Hemmers, eines Hemmers der intrazellulären Cholesterinübertragung, eines Blutcholesterin-Unterdrückungsmittels oder eines Hemmers für Makrophagen-Schaumzellen bereitgestellt. Insbesondere ist das Mittel zum Behandeln, Verhindern und Heilen von Störungen bei z.B. Hyperlipämie, Arteriosklerose, cervi kaler und cerebraler Arteriosklerose, cerebrovaskulären Störungen, ischämischer Kardiopathie, Koronararteriosklerose, Nephrosklerose, arteriosklerotischer Nephrosklerose, arteriosklerotischer Nephrosklerose, maligner Nephrosklerose, ischämischer Enteropathie, akutem Mesenterial-Gefäßverschluss, chronischer Angina intestinalis, ischämischer Colitis, Aortenaneurisma und Arteriosclerosis obliterans (ASO). Das Medikament kann ferner pharmazeutisch verträgliche Träger umfassen.

**[0012]** Die Arylgruppe für Ar in der Formel (I) kann eine Phenylgruppe, eine  $\alpha$ -Naphthylgruppe und eine  $\beta$ -Naphthylgruppe beinhalten und ist vorzugsweise eine Phenylgruppe. Die Gruppe Ar kann durch jegliche Substituenten substituiert sein, die keinen negativen Einfluss auf die ACAT-hemmenden Eigenschaften der Verbindungen (I) aufweisen. Bevorzugte Substituenten für Ar sind z.B. eine Niederalkylgruppe, eine Niederalkoxygruppe, ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Phosphorsäuregruppe, eine Sulfonamidogruppe und eine Aminogruppe, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Niederalkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einer Arylgruppe und einer Aralkylgruppe, wobei der aromatische Ring in diesen Substituenten ferner mit Niederalkylgruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und Niederalkoxygruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann. Besonders bevorzugt sind eine Niederalkylgruppe, eine Niederalkoxygruppe und ein Halogenatom.

**[0013]** Ferner werden erfindungsgemäß Verbindungen der Formel (II):



worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Niederalkylgruppe, eine Niederalkoxygruppe, ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Phosphorsäuregruppe oder eine Aminogruppe, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Niederalkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einer Arylgruppe und einer Aralkylgruppe, worin der aromatische Ring in diesen Substituenten weiter mit Niederalkylgruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und Niederalkoxygruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, darstellen, mit der Maßgabe, dass nicht alle Gruppen  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  zusammen Wasserstoffatome sind, oder jegliche zwei der Gruppen  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  zusammen eine Alkylendioxygruppe bilden,

$R_4$  und  $R_5$  gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Niederalkylgruppe oder eine Niederalkoxygruppe darstellen und  $R_4$  und  $R_5$  zusammen eine Niederalkylengruppe bilden können, bei der eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls durch Sauerstoff- und/oder Schwefelatome substituiert sein können,

X eine -NH--Gruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatome darstellt, mit der Maßgabe, dass X kein N-Atom ist, wenn Y ein S-Atom ist,

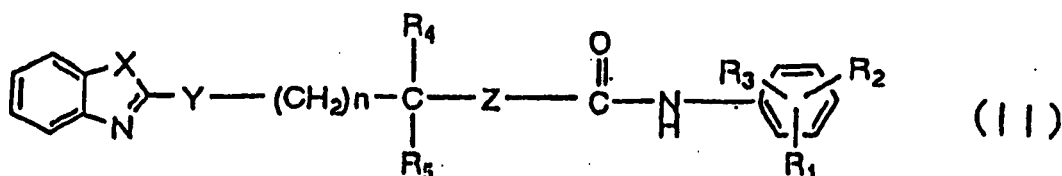
Y eine -NH--Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatome oder eine Sulfoxid- oder Sulfongruppe darstellt, mit der Maßgabe, dass Y kein S-Atom ist, wenn X ein N-Atom ist,

Z eine Einfachbindung darstellt und

n eine ganze Zahl von 1 bis 15 darstellt, und deren Salze und Solvate bereitgestellt.

**[0014]** Zusätzlich werden erfindungsgemäß auch pharmazeutische Zusammensetzungen bereitgestellt, die eine jegliche der Verbindungen der vorstehend beschriebenen Formel (II) und ihre Salze und Hydrate zusammen mit pharmazeutisch verträglichen Trägern umfassen.

**[0015]** Erfindungsgemäß wird ferner die Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (II) und eines Salzes oder Solvats davon zur Herstellung eines Mittels für eine Behandlung unter Verwendung eines ACAT-Hemmers, eines Hemmers der intrazellulären Cholesterinübertragung, eines Blutcholesterin-Unterdrückungsmittels oder eines Hemmers für Makrophagen-Schaumzellen bereitgestellt, wobei die Verbindungen der Formel (II) die nachstehende Struktur aufweisen:



worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Niederalkylgruppe, eine Niederalkoxygruppe, ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Phosphorsäuregruppe, eine Sulfonamidogruppe oder eine Aminogruppe, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Niederalkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einer Arylgruppe und einer Aralkylgruppe, worin der aromatische Ring in diesen Substituenten weiter mit Niederalkylgruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und Niederalkoxygruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, darstellen,

oder jegliche zwei der Gruppen  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  zusammen eine Alkylendioxygruppe bilden,  $R_4$  und  $R_5$  gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Niederalkylgruppe oder eine Niederalkoxygruppe darstellen und  $R_4$  und  $R_5$  zusammen eine Niederalkylengruppe bilden können, bei der eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls mit Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen substituiert sein können,

X eine -NH--Gruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt,

Y eine -NH--Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Sulfoxid- oder Sulfongruppe darstellt,

Z eine Einfachbindung oder eine -NR<sub>6</sub>--Gruppe darstellt,

R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Niederalkylengruppe darstellt und

n eine ganze Zahl von 0 bis 15 darstellt,

mit der Maßgabe, dass, wenn X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist, Y ein Schwefelatom ist und Z eine Einfachbindung ist, sodann alle Gruppen  $R_1$  bis  $R_5$  nicht gleichzeitig Wasserstoffatome sein dürfen. Insbesondere ist das Mittel zum Behandeln, Verhindern und Heilen von Erkrankungen bei z.B. Hyperlipämie, Arteriosklerose, cervikaler und cerebraler Arteriosklerose, cerebrovaskulären Störungen, ischämischer Kardiopathie, Koronararteriosklerose, Nephrosklerose, arteriosklerotischer Nephrosklerose, arteriolosklerotischer Nephrosklerose, maligner Nephrosklerose, ischämischer Enteropathie, akutem Mesenterial-Gefäßverschluss, chronischer Angina intestinalis, ischämischer Colitis, Aortenaneurisma und Arteriosclerosis obliterans (ASO). Das Medikament kann ferner pharmazeutisch verträgliche Träger umfassen.

**[0016]** Die Niederalkylgruppe, wie auf sie hierin Bezug genommen wird, ist eine lineare oder verzweigte Gruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, insbesondere 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, und beinhaltet z.B. eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine n-Propylgruppe, eine Isopropylgruppe, eine n-Butylgruppe, eine Isobutylgruppe, eine tert-Butylgruppe, eine n-Pentylgruppe und eine n-Hexylgruppe. Der Alkylanteil in der Niederalkoxygruppe, wie auf sie hierin Bezug genommen wird, ist vorzugsweise eine Alkylgruppe wie diejenige, die hierin vorstehend beschrieben ist. Das Halogenatom ist vorzugsweise ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome. Die Aminogruppe kann gegebenenfalls mit 1 oder 2 Substituenten substituiert sein. Als die Substituenten für die Aminogruppe sind eine Niederalkylgruppe wie diejenige, die hierin vorstehend beschrieben ist, eine Arylgruppe wie eine Phenyl- oder Naphthylgruppe und eine Aralkylgruppe wie eine Benzyl- oder Phenethylgruppe bevorzugt. Der aromatische Ring in diesen Substituenten kann weiter mit einer jeglichen von Niederalkylgruppen und Niederalkoxygruppen wie denjenigen, die hierin vorstehend beschrieben sind, substituiert sein.

**[0017]** Die Alkylendioxygruppe, wie auf sie hierin Bezug genommen wird, umfasst eine lineare oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, und weist 2 Sauerstoffatome auf, wie sie an jegliche gewünschte Stellen, einschließlich der beiden Enden der Alkylengruppe, eingebaut sind. Zum Beispiel beinhaltet die Gruppe eine Methylendioxygruppe und eine Ethylendioxygruppe.

**[0018]** Die Niederalkylengruppe, die aus  $R_4$  und  $R_5$  gebildet werden soll, ist eine lineare oder verzweigte Gruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, und beinhaltet z.B. eine Methylengruppe (was zusammen mit dem benachbarten Kohlenstoffatom eine Vinylgruppe bildet), eine Propylengruppe, eine Butylengruppe und eine Pentylengruppe. Bei der Alkylengruppe können eine oder mehrere Methylengruppen (die jeweils ein Kohlenstoffatom und zwei Wasserstoffatome umfassen) mit Sauerstoff- und/oder Schwefelatomen substituiert sein.

**[0019]** Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen beinhalten z.B. Salze davon mit einer anorganischen Säure wie Hydrochloride, Sulfate, Nitrate und Phosphate, und Salze davon mit einer organischen Säure wie Methansulfonate, Maleate, Fumarate und Citrate.

**[0020]** Die Solvate beinhalten z.B. diejenigen mit Lösungsmitteln, die bei der Herstellung oder Aufreinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden, wie Wasser oder Alkohole, und die Lösungsmittel sind nicht besonders begrenzt, mit der Maßgabe, dass sie keinen negativen Einfluss auf die ACAT-hemmenden Aktivitäten der sich ergebenden Solvate aufweisen. Als die Solvate sind Hydrate bevorzugt.

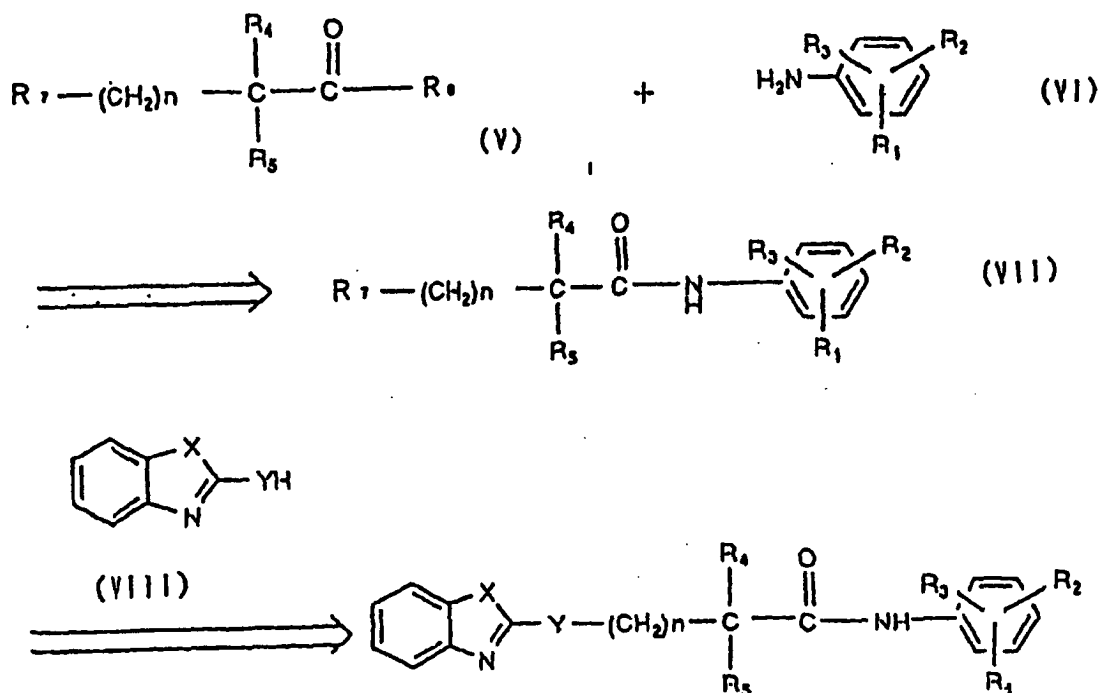
#### Arten zum Ausführen der Erfindung

**[0021]** Die Verbindungen der Formeln (I) und (II) können durch jegliche bekannte Verfahren hergestellt werden und die Herstellung der Verbindungen soll nicht besonders begrenzt sein. Zum Beispiel können sie gemäß der nachstehenden Verfahren hergestellt werden.

## 1. Verfahren zum Herstellen von Verbindungen mit einer Einfachbindung als Z:

**[0022]** Verbindungen der Formeln (I) und (II), die eine Einfachbindung als Z aufweisen, können dadurch hergestellt werden, dass eine Carbonsäure oder ihr reaktives Derivat der allgemeinen Formel (V) mit einem Anilinderivat der allgemeinen Formel (VI) und sodann mit einem 2-substituierten Benzazolderivat der allgemeinen Formel (VIII) in dieser Reihenfolge umgesetzt wird.

(1) Gemäß den nachstehend beschriebenen Umsetzungsschritten wird eine Carbonsäure oder ihr reaktives Derivat, wie ihr Halogenid, der Formel (V) mit einem Anilinderivat der Formel (VI) umgesetzt, um ein Amidderivat der allgemeinen Formel (VII) zu ergeben. Das sich ergebende Derivat (VII) wird mit einer 2-substituierten Benzazolverbindung der Formel (VIII) umgesetzt, um die vorgesehene Verbindung mit einer Einfachbindung als Z zu ergeben.



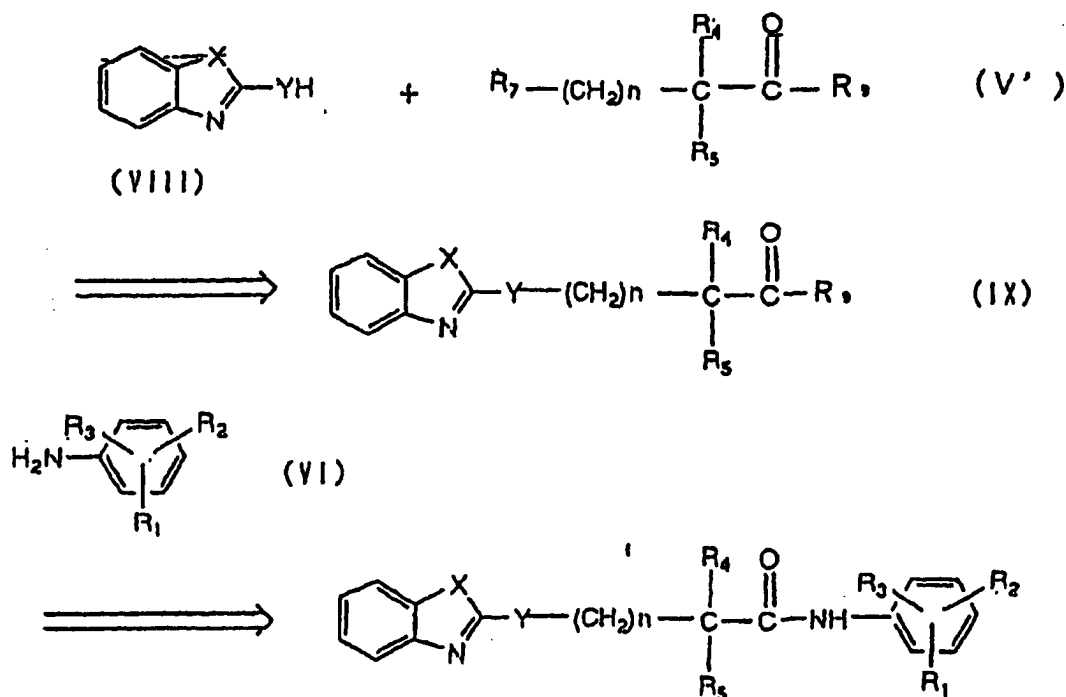
worin  $R_7$  eine entfernbare Gruppe darstellt und  $R_8$  eine Hydroxylgruppe oder einen Rest eines reaktiven Derivats der Carboxylgruppe darstellt.

**[0023]** Für die Umsetzung der Verbindung (V) und der Verbindung (VI) ist ein jegliches Mittel der Peptidsynthese anwendbar. Zum Beispiel werden die zwei Verbindungen in Gegenwart eines Kondensationsmittels umgesetzt, um die vorgesehene Verbindung zu ergeben. Als das Kondensationsmittel kann z.B. 1-(3'-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid (WSC) oder 1,3-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) allein verwendet werden. Falls gewünscht, kann das Kondensationsmittel mit einem Kondensationsaktivator wie 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder N-Hydroxysuccinimid (HOSu) vereinigt werden. Das Lösungsmittel für die Umsetzung ist nicht spezifisch definiert. Zum Beispiel sind Dimethylformamid (DMF), Methylenchlorid, Chloroform, Tetrahydrofuran und Toluol, entweder allein oder zusammen, geeignet. Die Umsetzungsart variiert, abhängig von den verwendeten Ausgangsverbindungen. Im Allgemeinen werden jedoch die Ausgangsverbindungen unter Kühlen mit Eis oder bei höheren Temperaturen, aber bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei 0 bis 100°C, vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur, 1 bis 30 Stunden, vorzugsweise 10 bis 20 Stunden, umgesetzt, um die Umsetzung abzuschließen. Falls ein hochreaktives Carbonsäurehalogenid als die Ausgangsverbindung (V) verwendet wird, kann es z.B. mit der Verbindung (VI) in Gegenwart einer Base wie Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin oder N-Methylmorpholin in einer jeglichen herkömmlichen Weise umgesetzt werden. Die Ausgangsverbindungen (V) und (VI) sind bekannte Verbindungen. Zum Beispiel können die Verbindungen (V) durch Oxidation eines Halogenalkylalkohols mit einem Jones-Reagenz oder dergleichen zu der entsprechenden Carbonsäure erhalten werden. Die Verbindungen (VI) können durch katalytische Reduktion eines Nitrobenzolderivats zu dem entsprechenden Anilinderivat erhalten werden.

**[0024]** Die Umsetzung der Verbindung (VII), wie sie in dem vorstehend beschriebenen Schritt erhalten wird, und der Verbindung (VIII) kann in einem Lösungsmittel mit oder ohne Base erfolgen. Als das Lösungsmittel ist ein jegliches der vorstehend beschriebenen geeignet. Die hierin geeignete Base beinhaltet anorganische Ba-

sen, z.B. Alkalimetallhydroxide wie Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid, Alkalimetallcarbonate wie Natriumcarbonat und Kaliumcarbonat und Alkalimetallhydrogencarbonate wie Natriumhydrogencarbonat und Kaliumhydrogencarbonat, als auch organische Basen wie Pyridin, Triethylamin, N,N-Diisopropylethylamin, N-Methylmorpholin und N,N-Dimethylanilin.

(2) Alternativ dazu wird gemäß den nachstehend beschriebenen Umsetzungsschritten eine 2-substituierte Benzazolverbindung der Formel (VIII) mit einer freien Carbonsäure der Formel (V') oder ihrem Derivat, wie sie an ihrer Carboxylgruppe inaktiviert ist, umgesetzt, um ein Benzazol-substituiertes Carbonsäurederivat der Formel (IX) zu ergeben. Die sich ergebende Verbindung oder ihr reaktives Derivat wie ihr Säurehalogenid der Formel (IX) wird mit einem Anilinderivat der Formel (VI) umgesetzt, um die vorgesehene Verbindung mit einer Einfachbindung als Z zu ergeben.



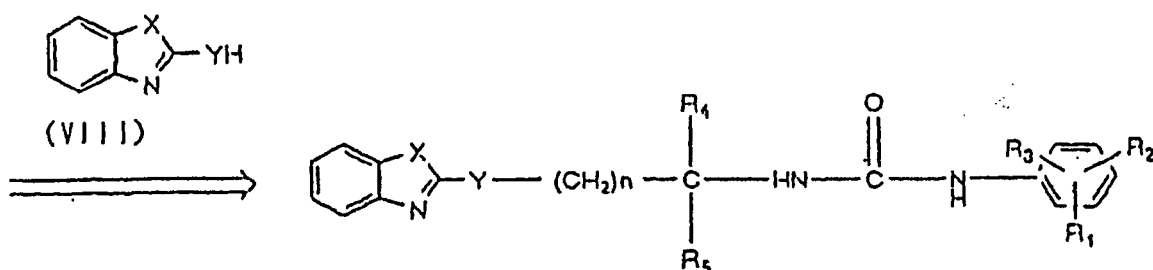
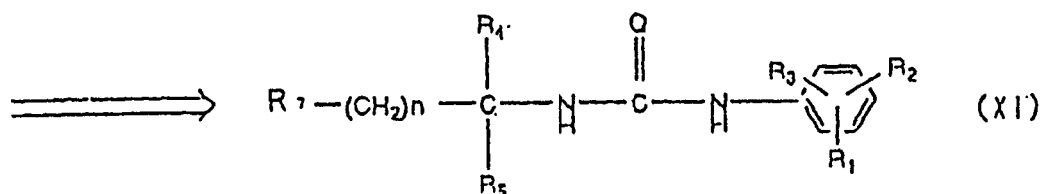
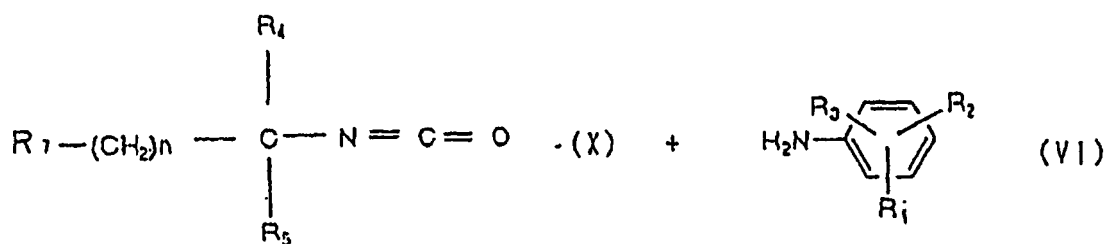
worin  $R_7$  eine entfernbare Gruppe darstellt und  $R_9$  eine Hydroxylgruppe oder einen Rest eines Derivats der Carboxylgruppe darstellt.

**[0025]** Die Umsetzung der Verbindung (VIII) und der Verbindung (V') kann gemäß dem zweiten Schritt des vorstehend beschriebenen Verfahrens (1) erfolgen. Dafür ist es insbesondere wünschenswert, Kaliumhydroxid als die Base und Ethanol als das Lösungsmittel zu verwenden. Die nächste Umsetzung der Verbindung (IX) und der Verbindung (VI) kann gemäß dem ersten Schritt des vorstehend beschriebenen Verfahrens (1) erfolgen.

## 2. Verfahren zum Herstellen von Verbindungen mit einer $-\text{NR}_6-$ -Gruppe als Z:

### (1) Verfahren zum Herstellen von Verbindungen mit einem Wasserstoffatom als $R_6$ .

**[0026]** Verbindungen (I) und (II), worin  $R_6$  ein Wasserstoffatom ist, d.h., Z eine  $-\text{NH}-$ -Gruppe ist, können gemäß verschiedener Verfahren hergestellt werden. Ein Beispiel umfasst die nachstehenden Umsetzungsschritte.



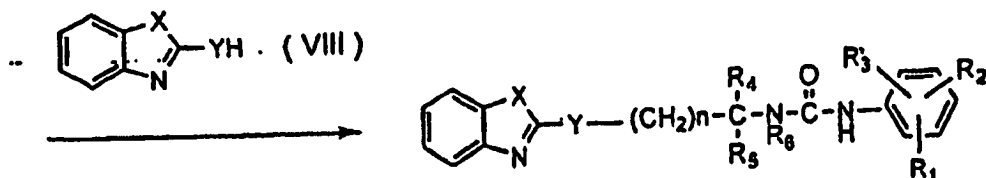
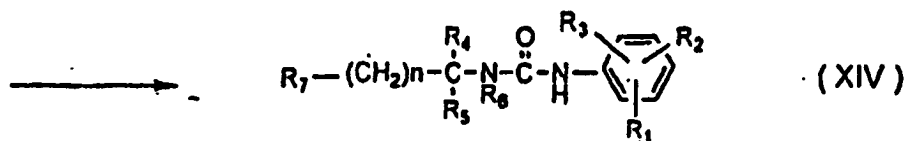
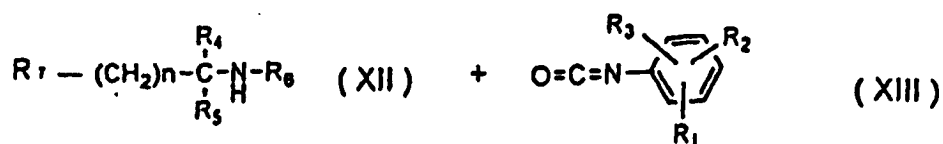
worin  $R_7$  eine entfernbare Gruppe darstellt.

**[0027]** Ein Isocyanatderivat der Formel (X) wird mit einem Anilinderivat der Formel (VI) umgesetzt, um ein Harnstoffderivat der Formel (XI) zu ergeben. Das sich ergebende Harnstoffderivat (XI) wird mit einem 2-substituierten Benzazolderivat der Formel (VIII) umgesetzt, um die vorgesehene Verbindung mit einer  $-NR_6$ -Gruppe als Z zu ergeben.

**[0028]** Im ersten Schritt wird die Verbindung (X) mit 1 bis 2 Äquivalenten, relativ zu der Verbindung (X), der Verbindung (VI) in einem Lösungsmittel umgesetzt, um die Verbindung (XI) zu ergeben. Das Lösungsmittel ist nicht spezifisch definiert, aber ist vorzugsweise ein jegliches aus Methylchlorid, Chloroform, Hexan, Ether, Tetrahydrofuran, Toluol, Xylol oder Dimethylformamid. Die Umsetzung erfolgt bei  $0^\circ\text{C}$  bis zu dem Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels für 1 bis 24 Stunden. Die Isocyanatderivate (X) sind bekannte Verbindungen und können z.B. gemäß einem Verfahren, das ein Umsetzen einer Carbonsäure der Formel (V) mit Diphenylphosphorylazid in Gegenwart einer Base umfasst (Verfahren von Shioiri et al.), oder gemäß einem Verfahren, das ein Umsetzen eines Säurehalogenids der Formel (V) mit Natriumazid umfasst, um ein Säureazid zu ergeben, hergestellt werden. Die Umsetzung der Verbindung (XI) und der Verbindung (VIII) kann gemäß dem zweiten Schritt des vorstehend beschriebenen Verfahrens 1-(1) erfolgen.

(2) Verfahren zum Herstellen von Verbindungen mit einer Niederalkylgruppe als  $R_6$ .

**[0029]** Verbindungen (I) und (II), worin  $R_6$  eine Niederalkylgruppe ist, können gemäß verschiedener Verfahren hergestellt werden. Ein Beispiel umfasst die nachstehenden Umsetzungsschritte.



worin  $R_7$  eine entfernbare Gruppe darstellt.

**[0030]** Ein Isocyanatderivat der Formel (XIII) wird mit einem sekundären Amin, das als Formel (XII) gezeigt ist, umgesetzt, um ein Harnstoffderivat der Formel (XIV) zu ergeben. Das sich ergebende Harnstoffderivat wird mit einem 2-substituierten Benzazolderivat der Formel (VIII) umgesetzt, um die vorgesehene Verbindung mit einer Niederalkylgruppe als  $R_6$  in Z zu ergeben.

**[0031]** Die Umsetzung zwischen den Verbindungen (XII) und den Verbindungen (XIII) im ersten Schritt kann gemäß der vorstehenden Umsetzung zwischen Isocyanatderivaten (X) und Anilinderivaten (VI) erfolgen und die Umsetzung zwischen den Verbindungen (XIV) und den Verbindungen (VIII) kann gemäß der vorstehend beschriebenen Umsetzung zwischen Amidderivaten (VII) und Benzazolverbindungen (VIII) erfolgen.

**[0032]** Sekundäre Amine, wie die Formel (XII) zeigt, sind bekannte Verbindungen und können dadurch hergestellt werden, dass ein Amid, das aus einem Kondensieren eines Aminoalkohols mit einer Alkylcarbonsäure erhalten wurde, reduziert wird.

**[0033]** Auch können Isocyanatderivate der Verbindungen (XIII) durch bekannte Verfahren hergestellt werden, z.B. das Verfahren, durch das entsprechende Anilinderivate zu Isocyanat mit dem bekannten Verfahren, das Phosgen verwendet, usw., umgesetzt werden.

**[0034]** Die Zwischenverbindungen und die Endverbindungen, die in den Umsetzungsschritten in den vorstehend beschriebenen Verfahren erhalten werden, können isoliert und durch herkömmliche Aufreinigung in der organischen Synthesechemie aufgereinigt werden, was z.B. Filtration, Extraktion, Waschen, Trocknen, Konzentration, wiederholtes Kristallisieren und verschiedene chromatographische Mittel beinhaltet. Die Zwischenverbindungen können im nächsten Umsetzungsschritt verwendet werden, ohne dass sie speziell aufgereinigt werden.

**[0035]** In den vorstehend beschriebenen Verfahren werden Anilinderivate der Formel (VI) als die Amine verwendet, um den Aminanteil in der Amidogruppe der erfindungsgemäßen oder erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen zu bilden. Jedoch ist es für den Fachmann offensichtlich, dass, wenn Arylaminderivate anstelle der Anilinderivate verwendet werden, Verbindungen der Formel (I) hergestellt werden können.

**[0036]** Die so erhaltenen Verbindungen der Formeln (I) und (II) können in ihre Säureadditionssalze in einer jeglichen herkömmlichen Weise umgewandelt werden.

**[0037]** Falls gewünscht, können sie als deren Solvate, insbesondere deren Hydrate, mit Lösungsmitteln wie denjenigen, die für eine Umsetzung oder ein wiederholtes Kristallisieren verwendet werden, erhalten werden.

**[0038]** Spezifische Beispiele der Verbindungen der Formeln (I) und (II), die gemäß den hierin vorstehend beschriebenen Verfahren erhältlich sind, sind in den nachstehenden Tabellen 1 bis 4 angegeben.

Tabelle 1

Bsp.	X	Y	Z	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
1	O	S	Einfachbindung	0	2-iPr	H	6-iPr	H	H
2	O	S	Einfachbindung	1	2-iPr	H	6-iPr	H	H
3	O	S	Einfachbindung	2	2-iPr	H	6-iPr	H	H
4	O	S	Einfachbindung	3	2-iPr	H	6-iPr	H	H
5	O	S	Einfachbindung	4	2-iPr	H	6-iPr	H	H
6	O	S	Einfachbindung	5	2-iPr	H	6-iPr	H	H
7	O	S	Einfachbindung	6	2-iPr	H	6-iPr	H	H
8	O	S	Einfachbindung	7	2-iPr	H	6-iPr	H	H
9	O	S	Einfachbindung	8	2-iPr	H	6-iPr	H	H
10	O	S	Einfachbindung	13	2-iPr	H	6-iPr	H	H
11	O	S	Einfachbindung	0	2-F	H	4-F	H	H
12	O	S	Einfachbindung	2	2-F	H	4-F	H	H
13	O	S	Einfachbindung	3	2-F	H	4-F	H	H
14	O	S	Einfachbindung	4	2-F	H	4-F	H	H
15	O	S	Einfachbindung	8	2-F	H	4-F	H	H
16	O	S	Einfachbindung	3	2-iPr	H	6-iPr	Me	Me
17	O	S	Einfachbindung	4	2-iPr	H	6-iPr	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
18	O	S	Einfachbindung	4	2-iPr	H	6-iPr	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
19	O	S	Einfachbindung	4	2-iPr	H	6-Me	H	H
20	O	S	Einfachbindung	4	3-OMe	4-OMe	5-OMe	H	H
21	O	SO	Einfachbindung	4	2-iPr	H	6-iPr	H	H
22	O	NH	Einfachbindung	4	2-iPr	H	6-iPr	H	H

Tabelle 2

Bsp.	X	Y	Z	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
23	N	S	Einfachbindung	0	2-iPr	H	6-iPr	H	H
24	N	S	Einfachbindung	2	2-iPr	H	6-iPr	H	H
25	N	S	Einfachbindung	3	2-iPr	H	6-iPr	H	H
26	N	S	Einfachbindung	4	2-iPr	H	6-iPr	H	H
27	N	S	Einfachbindung	5	2-iPr	H	6-iPr	H	H
28	N	S	Einfachbindung	6	2-iPr	H	6-iPr	H	H
29	N	S	Einfachbindung	7	2-iPr	H	6-iPr	H	H
30	N	S	Einfachbindung	8	2-iPr	H	6-iPr	H	H
31	N	S	Einfachbindung	13	2-iPr	H	6-iPr	H	H
32	N	S	Einfachbindung	0	2-F	H	4-F	H	H
33	N	S	Einfachbindung	2	2-F	H	4-F	H	H
34	N	S	Einfachbindung	3	2-F	H	4-F	H	H
35	N	S	Einfachbindung	4	2-F	H	4-F	H	H
36	N	S	Einfachbindung	8	2-F	H	4-F	H	H
37	N	S	Einfachbindung	3	2-iPr	H	6-iPr	Me	Me
38	N	S	Einfachbindung	4	2-iPr	H	6-Me	H	H
39	N	S	Einfachbindung	4	3-OMe	4-OMe	5-OMe	H	H
40	N	SO	Einfachbindung	4	2-iPr	H	6-iPr	H	H
41	N	SO <sub>2</sub>	Einfachbindung	4	2-iPr	H	6-iPr	H	H

Tabelle 3

Bsp.	X	Y	Z	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
42	S	S	Einfachbindung	0	2-iPr	H	6-iPr	H	H
43	S	S	Einfachbindung	1	2-iPr	H	6-iPr	H	H
44	S	S	Einfachbindung	2	2-iPr	H	6-iPr	H	H
45	S	S	Einfachbindung	3	2-iPr	H	6-iPr	H	H
46	S	S	Einfachbindung	4	2-iPr	H	6-iPr	H	H
47	S	S	Einfachbindung	5	2-iPr	H	6-iPr	H	H
48	S	S	Einfachbindung	6	2-iPr	H	6-iPr	H	H
49	S	S	Einfachbindung	7	2-iPr	H	6-iPr	H	H
50	S	S	Einfachbindung	8	2-iPr	H	6-iPr	H	H
51	S	S	Einfachbindung	13	2-iPr	H	6-iPr	H	H
52	S	S	Einfachbindung	0	2-F	H	4-F	H	H
53	S	S	Einfachbindung	2	2-F	H	4-F	H	H
54	S	S	Einfachbindung	3	2-F	H	4-F	H	H
55	S	S	Einfachbindung	4	2-F	H	4-F	H	H
56	S	S	Einfachbindung	8	2-F	H	4-F	H	H
57	S	S	Einfachbindung	3	2-iPr	H	6-iPr	Me	Me
58	S	S	Einfachbindung	4	2-iPr	H	6-Me	H	H
59	S	S	Einfachbindung	4	3-OMe	4-OMe	5-OMe	H	H

Tabelle 4

Bsp.	X	Y	Z	n	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
60	O	S	-NH-	1	2-iPr	H	6-iPr	H	H
61	O	S	-NH-	3	2-iPr	H	6-iPr	H	H
62	O	S	-NH-	6	2-iPr	H	6-iPr	H	H
63	S	S	-NH-	1	2-iPr	H	6-iPr	H	H
64	O	S	-NH-	1	2-F	H	4-F	H	H
65	O	S	-NH-	3	2-F	H	4-F	H	H
66	O	SO	Einfachbindung	7	2-iPr	H	6-iPr	H	H
67	O	SO <sub>2</sub>	Einfachbindung	7	2-iPr	H	6-iPr	H	H
68	O	S	Einfachbindung	0	F	F	F	H	H
69	O	S	Einfachbindung	4	F	F	F	H	H
70	O	S	Einfachbindung	7	F	F	F	H	H
71	O	S	-NR-	5	2-iPr	H	6-iPr	H	H

Anmerkungen: R ist durch eine Heptylgruppe besetzt.

**[0039]** Verbindungen der Formeln (I) und (II) weisen ACAT-hemmende Aktivitäten und/oder Aktivitäten zum Hemmen von intrazellulärer Cholesterinübertragung auf und sind als Arzneimittel zum Heilen und Behandeln von Hyperlipämie und zum Heilen und Behandeln von Arteriosklerose auf dem Gebiet der Medizin geeignet. Insbesondere wird erwartet, dass, da diese Verbindungen dadurch wirken, dass sie selektiv einen Subtyp von ACAT-Enzym, der in Blutgefäßwänden vorliegt, hemmen, sie weniger Nebenwirkungen als nicht selektive ACAT-Hemmer aufweisen. Folglich sind diese Verbindungen günstig als aktive Bestandteile in Arzneimitteln.

**[0040]** Eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung umfasst als den aktiven Bestandteil eine jegliche Verbindung aus Verbindungen der Formeln (I) und (II) und deren Säureadditionssalze und Solvate, entweder einzeln oder zusammen mit jeglichen anderen pharmazeutisch verträglichen Exzipienzien, Bindemitteln, Trägern oder Verdünnungsmitteln, und kann in verschiedene Zubereitungen wie Tabletten, Kapseln, Granula, Pulver, Injektionen und Suppositorien formuliert werden. Um diese Zubereitungen zu formulieren, sind jegliche bekannte Verfahren verwendbar. Zum Beispiel wird, um orale Zubereitungen zu formulieren, der aktive Bestandteil der Verbindungen (I) und (II) mit einem Exzipienz wie Stärke, Mannitol oder Lactose, einem Bindemittel wie Natriumcarboxymethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose, einem Sprengmittel wie kristalliner Cellulose oder Calciumcarboxymethylcellulose, einem Schmiermittel wie Talg oder Magnesiumstearat und einem Fließfähigkeitsverbesserer wie leichtem Kieselsäureanhydrid vereinigt.

**[0041]** Die pharmazeutische Zusammensetzung wird an Patienten entweder oral oder parenteral verabreicht.

**[0042]** Die Dosis der pharmazeutischen Zusammensetzung wird variieren, abhängig von dem Körpergewicht, dem Alter, dem Geschlecht und dem Zustand des Patienten. Vorzugsweise beträgt jedoch die Dosis im Allgemeinen 1 bis 1000 mg/Erwachsenem/Tag, mehr bevorzugt 5 bis 200 mg/Erwachsenem/Tag, hinsichtlich des aktiven Bestandteils der Verbindungen (I) und (II), die in der Zusammensetzung vorliegen, und die Zusammensetzung dieser Dosis wird einmal bis dreimal täglich verabreicht.

**[0043]** Das nachstehende Testbeispiel soll die ACAT-hemmenden Aktivitäten von Verbindungen der Formeln (I) und (II) zeigen.

#### Testbeispiel 1:

**[0044]** Kaninchen wurden mit Nahrung mit 1 % Cholesterin 8 Wochen gefüttert. Mikrosomen wurden aus der Thorakalaorta der Kaninchen in an sich bekannter Weise präpariert und in 0,15 M Phosphatpuffer (pH-Wert von 7,4) suspendiert, um Flüssigkeiten von von Blutgefäßwänden abgeleitetem Enzym herzustellen. Flüssigkeiten von von Dünndarm abgeleitetem Enzym wurden aus dem Dünndarm von Kaninchen, die mit herkömmlichem Futter gefüttert wurden, hergestellt. Um die ACAT-hemmenden Aktivitäten der Testverbindungen zu bestimmen, wurde hierin ein modifiziertes Verfahren von J.G. Heider (vgl. J. Lipid Res., 24, 1127–1134, 1983)

verwendet. Kurz gesagt, wurden 2 µl einer Testverbindung, gelöst in Dimethylsulfoxid (DMSO), zu 88 µl 0,15 M Phosphatpuffer (pH-Wert von 7,4) mit <sup>14</sup>C-Oleyl-CoA (40 µM, 60 000 dpm) und Rinderserumalbumin (2,4 mg/ml) gegeben und darin 5 Minuten bei 37°C inkubiert. 10 µl der Enzymflüssigkeit wurden zu der sich ergebenden Lösung gegeben und 5 Minuten bei 37°C (für Flüssigkeiten von von Dünndarm abgeleitetem Enzym 3 Minuten) umgesetzt und danach wurden 3 ml Chloroform/Methanol (2/1) und 0,5 ml 0,04 N HCl dazu gegeben, um die Umsetzung abzustoppen. Nach der Umsetzung wurden die Lipide aus dem Reaktionsgemisch extrahiert. Die Lösungsmittelphase wurde zur Trockne konzentriert, sodann in Hexan aufgelöst, auf eine DSC-Platte (hergestellt von Merck) gespottet und darauf mit einem Entwickler aus Hexan/Ether/Essigsäure (75/25/1) entwickelt. Die Radioaktivität der so fraktionierten Cholesterinester-Fraktion wurde mit BAS2000 (hergestellt von Fuji Film) gemessen. Unter Vergleichen der Daten mit denjenigen der Kontrolle, zu der lediglich DMSO gegeben worden war, wurde der IC<sub>50</sub>-Wert erhalten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 gezeigt.

Tabelle 5

Testverbindung (Beispiel Nr.)	Blutgefäßwand- abgeleitetes Enzym IC <sub>50</sub> -Wert (µM)	Dünndarm-abge- leitetes Enzym IC <sub>50</sub> -Wert (µM)	IC <sub>50</sub> -Wert (Dünndarm)/IC <sub>50</sub> -Wert (Blutgefäßwand)
1	0,035	0,200	5,71
2	0,015	0,025	1,67
3	0,010	0,065	6,50
5	0,010	0,065	6,50
8	0,004	0,021	4,77
15	1,2	2,9	2,42
23	2,3	5,8	2,52
36	1,4	9,1	6,50
44	0,028	0,10	3,57
57	0,21	0,27	1,29
61	0,27	0,13	0,48
Kontrolle (1)	0,45	0,87	1,93
Kontrolle (2)	0,033	0,019	0,58
Kontrolle (3)	0,20	0,037	0,19
Kontrolle (4)	0,026	0,037	1,42

**[0045]** Als Vergleichsverbindungen wurden 5-[2-(2-(4-Fluorphenyl)ethyl)-3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-2H-benzopyran-6-yl]oxy-2,2-dimethyl-N-(2,6-diisopropylphenyl)pentanamid, was in der WO 92/09582 beschrieben ist (Kontrolle (1)), N-(2,6-Diisopropylphenyl)-2-(tetradecylthio)acetamid, was in der WO 92/09572 beschrieben ist (Kontrolle (2)), N-Butyl-N-[2-{3-(5-ethyl-4-phenyl-1H-imidazol-1-yl)propoxy}-6-methylphenyl]harnstoff, was in der EP-A 477,778 beschrieben ist (Kontrolle (3)), und N-[5-(4,5-Diphenyl-1H-imidazol-2-ylthio)pentyl]-N-heptyl-2-benzoxazolamin, was in der WO 93/23392 beschrieben ist (Kontrolle (4)), in der gleichen Weise wie vorstehend beschrieben getestet und die erhaltenen Daten sind auch in Tabelle 5 gezeigt.

## Testbeispiel 2

## Schädigungswirkung von Cholesterin

**[0046]** Eine Schädigungswirkung von Cholesterin in Plasma wurde mit dem syrischen BIO F<sub>1</sub>B-Hybridhamster (Mark C.K. et al., Atherosclerosis, 91 (1991), 35–49: im Nachstehenden als F<sub>1</sub>B-Hamster abgekürzt) getestet, der eine Anhäufung von Cholesterin in Blutgefäßen durch Cholesterinlast aufweist. Das heißt, 4 Gruppen von F<sub>1</sub>B-Hamstern (männlich, 8 Wochen alt, etwa 100 g Gewicht) wurden aufgestellt, die jeweils 5 Hamster enthielten, und die Hamster wurden mit den nachstehend beschriebenen Futtermitteln, die jeder Gruppe entsprachen, 4 Wochen gefüttert. An der vierten Woche nach Beginn der Fütterung wurde Blut von den Hamstern aus deren Jugulargefäßen entnommen und die Werte für Gesamtcholesterin im Plasma wurden mit dem Enzymverfahren gemessen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 6

Dosierte Gruppe	Gesamtcholesterin im Plasma (mg/dl)		Hemmung der Zunahme (%)
	vor einer Dosierung	bei der 4. Woche	
(1)	148,8 ± 7,1	255,5 ± 15,6	*
(2)	158,0 ± 7,7	987,0 ± 34,2	*
(3)	155,5 ± 10,1	398,3 ± 64,3	80,5
(4)	164,3 ± 8,8	170,1 ± 18,5*	111,7

**[0047]** Die Gruppen (1), (2), (3) und (4) in Tabelle 6 sind die nachstehenden:

(1) Gruppe mit Ordinalnahrungsmitteln: CE-2 (hergestellt von Nihon Kurea Co.).

(2) Gruppe mit Nahrungsmitteln mit übermäßigem Fett: Es wurden 0,05% Cholesterin und 10% Kokosnussöl zu Ordinalnahrungsmitteln gegeben.

(3) Erste Gruppe an getesteten Substanzen: Es wurden 0,03% der Verbindung des Beispiels 8 zu den Nahrungsmitteln mit übermäßigem Fett gegeben.

(4) Zweite Gruppe von getesteten Substanzen: Es wurden 0,3% der Verbindung des Beispiels 8 zu den Nahrungsmitteln mit übermäßigem Fett gegeben.

**[0048]** Das Zeichen \* in Tabelle 6 bedeutet, dass der p-Wert unter 0,01 liegt (der signifikante Unterschied zu der Gruppe mit Nahrungsmitteln mit übermäßigem Fett durch Dunnett-Bewertung). Das Verhältnis einer Hemmung der Zunahme wurde mit der nachstehenden Formel berechnet. Das Verhältnis einer Hemmung der Zunahme (%)

$$= \frac{((\text{Gruppe mit Nahrungsmitteln mit übermäßigem Fett}) - (\text{Gruppe der getesteten Substanz}))}{((\text{Gruppe mit Nahrungsmitteln mit übermäßigem Fett}) - (\text{Gruppe mit Ordinalnahrungsmitteln}))} \times 100$$

Testbeispiel 3

ACAT-hemmende Aktivitäten in J774-Zellen und HepG2-Zellen (Aktivitäten gegen Schaumbildung)

**[0049]** J774-Zellen und HepG2-Zellen wurden auf 24-Loch-Platten ausgebracht und J774-Zellen wurden mit DMEM-Kulturlösung (einschließlich 10% fötalem Rinderserum) kultiviert und HepG2-Zellen wurden mit MEM-Kulturlösung (einschließlich 10% fötalem Rinderserum) kultiviert und sie wurden 24 Stunden mit 5% CO<sub>2</sub> bei 37°C inkubiert. Sodann wurde jede Kulturlösung gegen 0,5 ml der Kulturlösung ausgetauscht, die 10 µg/ml 25-OH-Cholesterin und Probe enthielt, und alle Zellen wurden weiter 18 Stunden kultiviert. Nach Entfernen des Mediums wurden alle kultivierten Zellen mit PBS zweimal gewaschen und sodann mit 1,5 ml Hexan:Isopropanol (3:2) extrahiert und konzentriert und getrocknet. Jede extrahierte Substanz wurde in Isopropanol, das 0,2 ml 10%iges Triton X-100 beinhaltet, gelöst. Gesamtcholesterin (TC) für jede Probe wurde mit Cholesterol E-Test-Wako (Wako Junyaku Co.) gemessen und freies Cholesterin (FC) jeder Probe wurde mit Free Cholesterol E-Test-Wako (Wako Junyaku Co.) gemessen. Der Extraktionsrückstand wurde 30 Minuten mit 0,25 ml 2 N NaOH bei 37°C gelöst und die Menge an Protein wurde mit BCA-Protein-Assay-Reagenz (Pierce) gemessen. Die Menge an Cholesterinester pro Protein wurde basierend auf der Differenz zwischen TC und FC berechnet und der IC<sub>50</sub>-Wert wurde unter Verwendung einer Kontrolle berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 gezeigt.

Tabelle 7

Testverbindung (Beispiel Nr.)	J774-Zell- abgeleitetes Enzym IC <sub>50</sub> -Wert (µM)	HepG2- abgeleitetes Enzym IC <sub>50</sub> -Wert (µM)	IC <sub>50</sub> -Wert (HepG2) / IC <sub>50</sub> -Wert (J774)
1	1,2	1,0	0,83
2	0,47	1,2	2,55
5	1,9	1,6	0,84
6	0,31	8,1	26,13
8	0,007	0,61	87,14
23	2,2	12	5,45
44	5,6	2,1	0,38
Kontrolle (1)	0,56	5,3	9,46
Kontrolle (2)	0,15	1,4	9,33
Kontrolle (4)	0,12	0,75	6,25

\*\* Kontrollen (1), (2) und (4) sind die gleichen wie die Kontrollen von Testbeispiel 1.

**[0050]** Die Verbindungen der Formeln (I) und (II), wie erfindungsgemäß definiert, zeigen eine hervorragende Hemmung von ACAT, insbesondere, da diese Verbindungen selektiv einen Subtyp des ACAT-Enzyms, der in Blutgefäßwänden vorliegt, hemmen. Es wird erwartet, dass sie Arzneimittel zum Heilen von Arteriosklerose sind, die weniger Nebenwirkungen aufweisen als nicht selektive ACAT-Hemmer. Auch weisen diese Verbindungen eine Aktivität zum Senken von Cholesterin auf, die von der Dosis abhängt.

#### Beispiele

**[0051]** Die nachstehenden Beispiele sollen die Synthese der Verbindungen der Formeln (I) und (II) zeigen, sollen jedoch den Umfang der Erfindung nicht begrenzen.

#### Beispiel 1:

##### Herstellung von 2-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)acetamid:

**[0052]** 1-(3'-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid (WSC) (2,1 g, 11 mmol) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) (1,49 g, 11 mmol) wurden zu einer N,N-Dimethylformamid (DMF)-Lösung (30 ml) von 2,6-Diisopropylanilin (1,97 g, 10 mmol) und Bromessigsäure (2,08 g, 15 mmol) gegeben und bei Raumtemperatur 12 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser, 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ether-Hexan wieder kristallisiert, um 1,26 g (42%) 2-Brom-N-(2,6-diisopropylphenyl)acetamid als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

**[0053]** Kaliumcarbonat (76 mg, 0,55 mmol) wurde zu einer Acetonlösung (2 ml) des sich ergebenden Anilids (149 mg, 0,5 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (83 mg, 0,55 mmol) gegeben und bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer wässrigen gesättigten Lösung an Ammoniumchlorid verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Ether = 3/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Methylenchlorid-Ether-Hexan wieder kristallisiert. 156 mg (Ausbeute: 85%) des vorgesehenen Produkts wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 156–158°C

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3272, 2963, 1665, 1135, 742

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ:

1,07 (12H, br d, J = 6,8 Hz), 3,01 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 4,11 (2H, s), 7,14 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,23–7,34 (3H, m), 7,46–7,59 (2H, m)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 368 (M<sup>+</sup>), 217 (100)

Elementaranalyse: für  $C_{21}H_{24}N_2O_2S$   
 Berechnet: C 68,45; H 6,56; N 7,60; S 8,70  
 Gemessen: C 68,59; H 6,55; N 7,60; S 8,57

## Beispiel 2:

Herstellung von 3-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)propanamid:

**[0054]** Ethanol (EtOH) (35 ml), 3-Brompropansäure (1,53 g, 10 mmol) and 2-Mercaptobenzoxazol (1,51 g, 10 mmol) wurden in dieser Reihenfolge zu einer wässrigen Lösung (15 ml) an Kaliumhydroxid (KOH) (1,0 g, 17,8 mmol) gegeben und 3 Stunden unter Refluxieren erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck konzentriert, Wasser wurde zu dem sich ergebenden Rückstand gegeben und dies wurde mit 1N HCl, die dazu gegeben wurde, sauer (pH-Wert = 1) gemacht. Das gebildete Präzipitat wurde durch Filtration entnommen und in Aceton-Ether-Hexan kristallisiert, um 1,3 g (58%) 3-(Benzoxazol-2-ylthio)propansäure als farblose Kristalle zu erhalten.

**[0055]** WSC (211 mg, 1,1 mmol) und HOBt (148 mg, 1,1 mmol) wurden in dieser Reihenfolge zu einer DMF-Lösung (5 ml) der vorstehend hergestellten Carbonsäure (223 mg, 1 mmol) und 2,6-Diisopropylanilin (178 mg, 1 mmol) gegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben, was sodann mit Ethylacetat extrahiert wurde. Die organische Phase wurde mit 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Aceton-Ether-Hexan erneut kristallisiert. 211 mg (Ausbeute: 55%) des vorgesehenen Produkts wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 174–176°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3432, 3244, 1652, 1501, 1454

$^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,14 (12H, d, J = 6,8 Hz), 2,97 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,13 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 3,64 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,10–7,16 (2H, m), 7,23 (1H, dd, J = 8,5, 6,8 Hz), 7,27–7,37 (2H, m), 7,56–7,64 (2H, m), 8,96 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 382 ( $M^+$ ), 232 (100)

Elementaranalyse: für  $C_{22}H_{26}N_2O_2S$

Berechnet: C 69,08; H 6,85; N 7,32

Gemessen: C 69,24; H 6,91; N 7,29

## Beispiel 3:

Herstellung von 4-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)butanamid:

**[0056]** WSC (2,3 g, 12 mmol) und HOBt (1,49 g, 15 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (30 ml) an 2,6-Diisopropylanilin (1,97 g, 10 mmol) und 4-Brombuttersäure (2,71 g, 15 mmol) gegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser, 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ether-Hexan erneut kristallisiert, um 1,04 g (32%) 4-Brom-N-(2,6-diisopropylphenyl)butanamid als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

**[0057]** Kaliumcarbonat (46 mg, 0,33 mmol) und 18-Krone-6 (8 mg, 0,03 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (2 ml) des sich ergebenden Anilids (98 mg, 0,3 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (45 mg, 0,3 mmol) gegeben und 1 Stunde bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Aceton-Ether-Hexan erneut kristallisiert. 80 mg (67%) des vorgesehenen Produkts wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 141–142°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3429, 3237, 1648, 1501, 1454

$^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,22 (12H, d, J = 6,8 Hz), 2,23–2,34 (2H, m), 2,61–2,72 (2H, m), 3,19 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 3,55 (2H, t, J =

7,3 Hz), 7,21 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,5, 6,8 Hz), 7,39 (1H, ddd, J = 8,0, 7,3, 1,5 Hz), 7,43 (1H, ddd, J = 8,0, 7,3, 1,5 Hz), 7,64–7,73 (2H, m), 8,95 (1H, br s)  
 EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 396 (M<sup>+</sup>, 100)  
 Elementaranalyse: für C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S  
 Berechnet: C 69,66; H 7,12; N 7,06  
 Gemessen: C 69,86; H 7,32; N 7,06

## Beispiel 4:

## Herstellung von 5-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)pentanamid:

**[0058]** WSC (2,87 g, 15 mmol) und HOBt (2,03 g, 15 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (20 ml) an 2,6-Diisopropylanilin (1,97 g, 10 mmol) und 5-Brompentansäure (2,71 g, 15 mmol) gegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser, 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ether-Hexan erneut kristallisiert, um 1,4 g (Ausbeute: 41%) 5-Brom-N-(2,6-diisopropylphenyl)pentanamid als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

**[0059]** Kaliumcarbonat (46 mg, 0,33 mmol) und 18-Krone-6 (8 mg, 0,03 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (2 ml) des sich ergebenden Anilids (102 mg, 0,3 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (45 mg, 0,3 mmol) gegeben und 1 Stunde bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch partitionierende Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Chloroform/Methanol = 19/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Aceton-Ether-Hexan erneut kristallisiert. 86 mg (Ausbeute: 70%) des vorgesehenen Produkts wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 122–123°C

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3424, 3252, 1651, 1501, 1454

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)δ:

1,12 (12H, d, J = 6,8 Hz), 1,79–2,01 (4H, m), 2,40–2,50 (2H, m), 3,09 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 3,41 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,11 (2H, m), 7,22 (1H, dd, J = 8,5, 6,8 Hz), 7,29 (1H, ddd, J = 8,0, 7,3, 1,5 Hz), 7,33 (1H, ddd, J = 8,0, 7,3, 1,5 Hz), 7,59 (2H, m), 8,76 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 410 (M<sup>+</sup>, 100)

Elementaranalyse: für C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S

Berechnet: C 70,21; H 7,36; N 6,82

Gemessen: C 70,06; H 7,49; N 6,90

## Beispiel 5:

## Herstellung von 6-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)hexanamid:

**[0060]** WSC (2,1 g, 11 mmol) und HOBt (1,49 g, 11 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (30 ml) an 2,6-Diisopropylanilin (1,97 g, 10 mmol) und 6-Bromhexansäure (2,93 g, 15 mmol) gegeben und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser, 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ether-Hexan erneut kristallisiert, um 2,15 g (61%) 6-Brom-N-(2,6-diisopropylphenyl)hexanamid als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

**[0061]** Kaliumcarbonat (104 mg, 0,55 mmol) und 18-Krone-6 (13 mg, 0,05 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (1 ml) des sich ergebenden Anilids (194 mg, 0,55 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (76 mg, 0,5 mmol) gegeben und 2 Stunden bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer wässrigen gesättigten Lösung an Ammoniumchlorid verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Chloroform/Methanol = 20/1)

aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ether-Hexan erneut kristallisiert. 176 mg (Ausbeute: 83%) des vorgesehenen Produkts wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 116–118°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3231, 2965, 1645, 1454, 741

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,12 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,40–1,95 (6H, m), 2,39 (2H, m), 3,09 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,35 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 7,21 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,22 (1H, d,  $J = 7,1$  Hz), 7,33 (1H, dd,  $J = 8,3, 7,1$  Hz), 7,41 (1H, ddd,  $J = 8,1, 7,1, 2,4$  Hz), 7,44 (1H, ddd,  $J = 8,1, 7,1, 2,4$  Hz), 7,69 (1H, ddd,  $J = 8,1, 2,4, 0,9$  Hz), 7,71 (1H, ddd,  $J = 7,1, 2,4, 0,9$  Hz), 8,70 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 424 ( $\text{M}^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Berechnet: C 70,72; H 7,60; N 6,60

Gemessen: C 70,42; H 7,71; N 6,49

#### Beispiel 6:

##### Herstellung von 7-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)heptanamid:

**[0062]** 2 N Jones-Reagenz (20 ml) wurde schrittweise und tropfenweise zu einer Acetonlösung (20 ml) an 7-Bromheptanol (1,95 g, 10 mmol) unter Kühlen mit Eis gegeben und sodann bei Raumtemperatur 10 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit Ether (80 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und sodann dreimal mit einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat (120 ml) extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt, sodann mit 5%iger Schwefelsäure, die dazugegeben wurde, sauer (pH-Wert = 1) gemacht und mit Ethylacetat extrahiert. Die sich ergebende organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. 1,45 g (70%) 7-Bromheptansäure wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten. WSC (891 mg, 4,7 mmol) und HOBt (628 mg, 4,7 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (20 ml) der sich ergebenden Carbonsäure (1,06 g, 5 mmol) und 2,6-Diisopropylanilin (738 mg, 4,2 mmol) gegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser, 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ether-Hexan erneut kristallisiert, um 466 mg (Ausbeute: 30%) 7-Brom-N-(2,6-diisopropylphenyl)heptanamid als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

**[0063]** Kaliumcarbonat (46 mg, 0,33 mmol) und 18-Krone-6 (8 mg, 0,03 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (2 ml) des sich ergebenden Anilids (111 mg, 0,3 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (45 mg, 0,3 mmol) gegeben und 1 Stunde bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Chloroform/Methanol = 19/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Aceton-Ether-Hexan erneut kristallisiert. 104 mg (79%) des vorgesehenen Produkts wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 127–128°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3425, 3249, 1648, 1526, 1454

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,26 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,56–2,05 (8H, m), 2,46–2,54 (2H, m), 3,23 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,49 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 7,24 (2H, m), 7,34 (1H, dd,  $J = 8,5, 6,8$  Hz), 7,42 (1H, ddd,  $J = 8,0, 7,3, 1,5$  Hz), 7,46 (1H, ddd,  $J = 8,0, 7,3, 1,5$  Hz), 7,66–7,77 (2H, m), 8,82 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 438 ( $\text{M}^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Berechnet: C 70,62; H 7,84; N 6,33

Gemessen: C 70,70; H 7,97; N 6,24

#### Beispiel 7:

##### Herstellung von 8-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)octanamid:

**[0064]** WSC (1,05 g, 5,5 mmol) und HOBt (743 mg, 5,5 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (15 ml) an 2,6-Di-

isopropylanilin (886 mg, 5 mmol) und 8-Bromoctansäure (1,67 g, 7,5 mmol) gegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser, 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ether-Hexan erneut kristallisiert, um 720 mg (Ausbeute: 38%) 8-Brom-N-(2,6-diisopropylphenyl)octanamid als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

**[0065]** Kaliumcarbonat (46 mg, 0,33 mmol) und 18-Krone-6 (8 mg, 0,03 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (2 ml) des sich ergebenden Anilids (115 mg, 0,3 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (45 mg, 0,3 mmol) gegeben und 1 Stunde bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Chloroform/Methanol = 19/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Aceton-Ether-Hexan erneut kristallisiert. 102 mg (75%) des vorgesehenen Produkts wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 126–127°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3433, 3263, 1652, 1505, 1454

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,27 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,51–2,02 (10H, m), 2,45–2,52 (2H, m), 3,24 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,50 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 7,25 (2H, m), 7,35 (1H, dd,  $J = 8,5, 6,8$  Hz), 7,43 (1H, ddd,  $J = 8,0, 7,3, 1,5$  Hz), 7,46 (1H, ddd,  $J = 8,0, 7,3, 1,5$  Hz), 7,73 (2H, m), 8,81 (1H, br s)

EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 452 ( $M^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Berechnet: C 71,64; H 8,02; N 6,19

Gemessen: C 71,65; H 8,15; N 6,35

#### Beispiel 8:

##### Herstellung von 9-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)nonanamid:

**[0066]** 2 N Jones-Reagenz (20 ml) wurde schrittweise und tropfenweise zu einer Acetonlösung (20 ml) an 9-Bromnonanol (2,2 g, 10 mmol) unter Kühlen mit Eis gegeben und sodann 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit Hexan (40 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und sodann dreimal mit einer wässrigen gesättigten Lösung an Kaliumcarbonat (40 ml) extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt, sodann mit 10%iger Schwefelsäure, die dazugegeben wurde, sauer (pH-Wert = 1) gemacht und mit Ethylacetat extrahiert. Die sich ergebende organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. 1,8 g (Ausbeute: 77%) 9-Bromnonansäure wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

**[0067]** WSC (880 mg, 4,6 mmol) und HOBt (621 mg, 4,6 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (20 ml) der sich ergebenden Carbonsäure (1,19 g, 5 mmol) und 2,6-Diisopropylanilin (738 mg, 4,2 mmol) gegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser, 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ether-Hexan erneut kristallisiert, um 666 mg (Ausbeute: 34%) 9-Brom-N-(2,6-diisopropylphenyl)nonanamid als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

**[0068]** Kaliumcarbonat (46 mg, 0,33 mmol) und 18-Krone-6 (8 mg, 0,03 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (2 ml) des sich ergebenden Anilids (119 mg, 0,3 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (45 mg, 0,3 mmol) gegeben und 1 Stunde bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Aceton-Ether-Hexan erneut kristallisiert. 98 mg (Ausbeute: 70%) des vorgesehenen Produkts wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 76–77°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3424, 3253, 1650, 1504, 1455

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,28 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,46–2,05 (12H, m), 2,44–2,56 (2H, m), 3,25 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,50 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 7,26 (2H, m), 7,37 (1H, dd,  $J = 8,5, 6,8$  Hz), 7,43 (1H, ddd,  $J = 8,0, 7,3, 1,5$  Hz), 7,47 (1H, ddd,  $J = 8,0, 7,3, 1,5$  Hz), 7,66–7,77 (2H, m), 8,82 (1H, br s)

EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 466 ( $\text{M}^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Berechnet: C 72,06; H 8,21; N 6,00

Gemessen: C 72,15; H 8,39; N 5,91

#### Beispiel 9:

##### Herstellung von 10-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)decanamid:

**[0069]** 2 N Jones-Reagenz (26 ml) wurde schrittweise und tropfenweise zu einer Acetonlösung (26 ml) an 10-Bromdecanol (3,0 g, 12,7 mmol) unter Kühlen mit Eis gegeben und sodann 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dreimal mit Hexan (75 ml) extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und sodann dreimal mit einer wässrigen gesättigten Lösung an Kaliumcarbonat (75 ml) extrahiert. Die wässrigen Phasen wurden vereinigt, sodann mit 10%iger Schwefelsäure, die dazugegeben wurde, sauer (pH-Wert = 1) gemacht und mit Ethylacetat extrahiert. Die sich ergebende organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. 2,5 g (Ausbeute: 78%) 10-Bromoctansäure wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

**[0070]** WSC (1,07 g, 5,6 mmol) und HOBt (755 mg, 5,6 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (20 ml) der sich ergebenden Carbonsäure (1,27 g, 5 mmol) und 2,6-Diisopropylanilin (1,38 g, 7,6 mmol) gegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser, 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ether-Hexan erneut kristallisiert, um 797 mg (Ausbeute: 38%) 10-Brom-N-(2,6-diisopropylphenyl)decanamid als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

**[0071]** Kaliumcarbonat (46 mg, 0,33 mmol) und 18-Krone-6 (8 mg, 0,03 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (2 ml) des sich ergebenden Anilids (123 mg, 0,3 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (45 mg, 0,3 mmol) gegeben und 1 Stunde bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch partitionierende Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Aceton-Ether-Hexan erneut kristallisiert. 84 mg (58%) des vorgesehenen Produkts wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 61–63°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3441, 3241, 1647, 1501, 1455

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,28 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,46–2,02 (14H, m), 2,44–2,56 (2H, m), 3,24 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,50 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 7,26 (2H, m), 7,37 (1H, dd,  $J = 8,5, 6,8$  Hz), 7,44 (1H, ddd,  $J = 8,0, 7,3, 1,5$  Hz), 7,47 (1H, ddd,  $J = 8,0, 7,3, 1,5$  Hz), 7,69–7,79 (2H, m), 8,93 (1H, br s)

EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 480 ( $\text{M}^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Berechnet: C 72,46; H 8,39; N 5,83

Gemessen: C 72,24; H 8,65; N 5,82

#### Beispiel 10:

##### Herstellung von 15-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)pentadecanamid:

**[0072]** 15-Pentadecanolacton (10 g, 42 mmol), Kaliumhydroxid (10 g, 0,18 mmol) und Tetra-n-butylammoniumbromid (1,34 g, 4,2 mmol) wurden in einem gemischten Lösungsmittel aus THF (100 ml) und Wasser (30

ml) gelöst und 12 Stunden unter Refluxieren erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck konzentriert, um THF zu verdampfen, und die wässrige Phase wurde sauer (pH-Wert = 1) gemacht und sodann mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Der Rückstand wurde aus Aceton erneut kristallisiert, um 10,4 g (Ausbeute: 97%) 15-Hydroxypentadecansäure als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

**[0073]** WSC (4,2 g, 22 mmol) und HOBt (3,0 g, 22 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (40 ml) der sich ergebenden Carbonsäure (5,2 g, 20 mmol) und 2,6-Diisopropylanilin (5,3 g, 30 mmol) gegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das gebildete Präzipitat wurde durch Filtration entnommen und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde mit 1 N HCl und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Der Rückstand wurde mit Ether extrahiert und filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt, um 1,9 g (Ausbeute: 23%) N-(2,6-Diisopropylphenyl)-15-hydroxypentadecanamid zu erhalten.

**[0074]** Zu einer Pyridinlösung (15 ml) des so erhaltenen Anilids (1,64 g, 3,9 mmol) wurden p-Toluolsulfonylchlorid (TsCl) (1,65 g, 8,7 mmol) und N,N-Dimethyl-4-aminopyridin (24 mg, 0,2 mmol) gegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben, was sodann mit Ether extrahiert wurde. Die organische Phase wurde mit einer wässrigen Lösung an 5%igem Kaliumhydrogensulfat, gesättigter Kochsalzlösung, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Ether = 3/1) aufgereinigt, um 622 mg (Ausbeute: 29%) N-(2,6-Diisopropylphenyl)-15-(4-toluolsulfonyloxy)pentadecanamid und 177 mg (Ausbeute: 10%) N-(2,6-Diisopropylphenyl)-15-chlorpentadecanamid zu erhalten.

**[0075]** Kaliumcarbonat (55 mg, 0,4 mmol) und 18-Krone-6 (10 mg, 0,04 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (2 ml) des sich ergebenden Chlorids (164 mg, 0,38 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (55 mg, 0,36 mmol) gegeben und 1 Stunde bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 15/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ether-Hexan erneut kristallisiert. 165 mg (Ausbeute: 83%) des vorgesehenen Produkts wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 64–65°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3429, 3248, 1649, 1503, 1455

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,13 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,25–1,72 (22H, m), 1,81 (2H, quint,  $J = 7,3$  Hz), 2,29–2,38 (2H, m), 3,10 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,33 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 7,08–7,14 (2H, m), 7,21 (1H, dd,  $J = 8,5, 6,8$  Hz), 7,25–7,35 (2H, m), 7,53–7,63 (2H, m), 8,67 (1H, br s)

EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 550 ( $\text{M}^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Berechnet: C 74,14; H 9,15; N 5,09

Gemessen: C 74,10; H 9,25; N 5,09

#### Beispiel 11:

##### Herstellung von 2-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,4-difluorphenyl)acetamid:

**[0076]** WSC (2,1 g, 11 mmol) und HOBt (1,49 g, 11 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (30 ml) an 2,4-Difluoranilin (1,29 g, 10 mmol) und Bromessigsäure (2,08 g, 15 mmol) gegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser, 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ether-Hexan erneut kristallisiert, um 1,7 g (Ausbeute: 68%) 2-Brom-N-(2,4-difluorphenyl)acetamid als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

**[0077]** Kaliumcarbonat (46 mg, 0,33 mmol) wurde zu einer Acetonlösung (2 ml) des sich ergebenden Anilids (75 mg, 0,3 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (45 mg, 0,3 mmol) gegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch partitionierende Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Methylenchlorid-Ether-Hexan erneut kristallisiert. 80 mg (Ausbeute: 83%) des vorgesehenen Produkts wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 123–124°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3276, 1683, 1558, 1500, 1139

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :

4,03 (2H, s), 6,76–6,89 (3H, m), 7,30 (1H, dt,  $J = 7,3, 1,5$  Hz), 7,36 (1H, dt,  $J = 7,3, 1,5$  Hz), 7,49 (1H, ddd,  $J = 7,3, 1,5, 0,5$  Hz), 8,34 (1H, m), 10,21 (2H, br s)

EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 320 ( $\text{M}^+$ ), 161 (100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Berechnet: C 56,25; H 3,15; N 8,75

Gemessen: C 56,34; H 3,17; N 8,65

#### Beispiel 12:

##### Herstellung von 4-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,4-difluorphenyl)butanamid:

**[0078]** WSC (2,1 g, 11 mmol) und HOBt (1,49 g, 11 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (30 ml) an 2,4-Difluoranilin (1,29 g, 10 mmol) und 4-Brombuttersäure (2,5 g, 15 mmol) gegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser, 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ether-Hexan erneut kristallisiert, um 1,6 g (Ausbeute: 58%) 4-Brom-N-(2,4-difluorphenyl)butanamid als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

**[0079]** Kaliumcarbonat (46 mg, 0,33 mmol) und 18-Krone-6 (8 mg, 0,03 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (2 ml) des sich ergebenden Anilids (83 mg, 0,3 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (45 mg, 0,3 mmol) gegeben und 2 Stunden bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Aceton-Ether-Hexan erneut kristallisiert. 60 mg (Ausbeute: 57%) des vorgesehenen Produkts wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 95–96°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3292, 1668, 1545, 1501, 1455

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :

2,31 (2H, quint,  $J = 6,8$  Hz), 2,64 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 3,44 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 6,82–6,92 (2H, m), 7,20–7,31 (2H, m), 7,42 (1H, m), 7,52 (1H, m), 7,85 (1H, br s), 8,20 (1H, m)

EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 348 ( $\text{M}^+$ ), 219 (100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Berechnet: C 58,61; H 4,05; N 8,04

Gemessen: C 58,64; H 4,06; N 8,00

#### Beispiel 13:

##### Herstellung von 5-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,4-difluorphenyl)pentanamid:

**[0080]** WSC (2,1 g, 11 mmol) und HOBt (1,49 g, 11 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (30 ml) an 2,4-Difluoranilin (1,29 g, 10 mmol) und 5-Brompentansäure (2,7 g, 15 mmol) gegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser, 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie (Entwickler: He-

xan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ether-Hexan erneut kristallisiert, um 2,0 g (Ausbeute: 68%) 5-Brom-N-(2,4-difluorphenyl)pentanamid als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

**[0081]** Kaliumcarbonat (46 mg, 0,33 mmol) und 18-Krone-6 (8 mg, 0,03 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (2 ml) des sich ergebenden Anilids (88 mg, 0,3 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (45 mg, 0,3 mmol) gegeben und 1 Stunde bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch partitionierende Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/3) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Aceton-Ether-Hexan erneut kristallisiert. 75 mg (Ausbeute: 69%) des vorgesehenen Produkts wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 136–137°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3439, 3248, 1663, 1533, 1504

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :

1,90–1,97 (4H, m), 2,45–2,51 (2H, m), 3,33–3,39 (2H, m), 6,80–6,90 (2H, m), 7,20–7,31 (3H, m), 7,43 (1H, m), 7,58 (1H, m), 8,20 (1H, m)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 362 ( $\text{M}^+$ ), 233 (100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$

Berechnet: C 58,92; H 4,53; N 7,64

Gemessen: C 58,94; H 4,42; N 7,59

#### Beispiel 14:

##### Herstellung von 6-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,4-difluorphenyl)hexanamid:

**[0082]** WSC (2,1 g, 11 mmol) und HOBt (1,49 g, 11 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (30 ml) an 2,4-Difluoranilin (1,29 g, 10 mmol) und 6-Bromhexansäure (2,93 g, 15 mmol) gegeben und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser, 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ether-Hexan erneut kristallisiert, um 2,1 g (Ausbeute: 69%) 6-Brom-N-(2,4-difluorphenyl)hexanamid als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

**[0083]** Kaliumcarbonat (30 mg, 0,22 mmol) und 18-Krone-6 (5 mg, 0,02 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (1 ml) des sich ergebenden Anilids (61 mg, 0,2 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (30 mg, 0,2 mmol) gegeben und 2 Stunden bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch partitionierende Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ether-Hexan erneut kristallisiert. 63 mg (83%) des vorgesehenen Produkts wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 104–105°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3292, 1659, 1537, 1507, 1132

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,53–1,66 (2H, m), 1,75–1,95 (4H, m), 2,43 (2H, t,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ ), 3,32 (2H, t,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ ), 6,80–6,90 (2H, m), 7,19–7,31 (2H, m), 7,43 (1H, m), 7,59 (1H, m), 8,24 (1H, m)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 376 ( $\text{M}^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Berechnet: C 60,63; H 4,82; N 7,44

Gemessen: C 60,46; H 4,88; N 7,43

#### Beispiel 15:

##### Herstellung von 10-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,4-difluorphenyl)decanamid:

**[0084]** WSC (990 mg, 5,2 mmol) und HOBt (698 mg, 5,2 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (10 ml) an 2,4-Difluoranilin (1,29 g, 10 mmol) und 10-Bromdecanensäure (1,18 g, 4,7 mmol) gegeben und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit

Wasser, 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 10/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ether-Hexan erneut kristallisiert, um 763 mg (Ausbeute: 45%) 10-Brom-N-(2,4-difluorphenyl)decanamid als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

**[0085]** Kaliumcarbonat (46 mg, 0,33 mmol) und 18-Krone-6 (8 mg, 0,03 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (2 ml) des sich ergebenden Anilids (109 mg, 0,3 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (45 mg, 0,3 mmol) gegeben und 1 Stunde bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ether-Hexan erneut kristallisiert. 80 mg (Ausbeute: 61%) des vorgesehenen Produkts wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 102–103°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3436, 3296, 1658, 1534, 1507

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :

1,25–1,55 (10H, m), 1,64–1,87 (4H, m), 2,39 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,31 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 6,81–6,91 (2H, m), 7,17–7,32 (3H, m), 7,43 (1H, m), 7,60 (1H, m), 8,26 (1H, m)

EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 432 ( $\text{M}^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Berechnet: C 63,87; H 6,06; N 6,48

Gemessen: C 63,94; H 6,11; N 6,48

#### Beispiel 16:

Herstellung von 5-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)-2,2-dimethylpentanamid:

**[0086]** Iodtrimethylsilan (3,00 g, 15 mmol) wurden zu einer Acetonitrillösung (5 ml) an Ethyl-5-chlor-2,2-dimethylpentanoat (963 mg, 5 mmol) bei Raumtemperatur gegeben und 24 Stunden bei 80°C unter Rühren erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser mit Eis geschüttelt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft, um 0,9 g 5-Chlor-2,2-dimethylpentansäure als ein braunes Öl zu erhalten.

**[0087]** Oxalylchlorid (888 mg, 7 mmol) wurde zu einer Chloroformlösung (10 ml) der sich ergebenden Carbonsäure (0,9 g, 5 mmol) und DMF (katalytische Menge, 1 Tropfen) gegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde konzentriert, um 5-Chlor-2,2-dimethylpentansäurechlorid zu erhalten.

**[0088]** Eine Chloroformlösung (2 ml) des vorstehend erhaltenen Carbonsäurechlorids wurde zu einer Chloroformlösung (3 ml) an 2,6-Diisopropylanilin (532 mg, 3 mmol) und Triethylamin (506 mg, 5 mmol) unter Kühlen mit Eis gegeben und sodann 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft.

**[0089]** Der sich ergebende Rückstand wurde aus Ether-Hexan erneut kristallisiert, um 833 mg (Ausbeute: 86%) 5-Chlor-2,2-dimethyl-N-(2,6-diisopropylphenyl)pentanamid als farblose nadelartige Kristalle (Smp.: 172–174°C) zu erhalten.

**[0090]** Kaliumcarbonat (62 mg, 0,45 mmol) und 18-Krone-6 (8 mg, 0,03 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (1,5 ml) des sich ergebenden Anilids (97 mg, 0,3 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (53 mg, 0,35 mmol) gegeben und 3 Stunden bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 7/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle (110 mg, Ausbeute: 84%) wurden aus Aceton-Hexan erneut kristallisiert. Folglich wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 149–151°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3303, 2963, 1641, 1502, 1129

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,11 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,30 (6H, s), 1,77–1,98 (4H, m), 3,07 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,39 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 7,10 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,11 (2H, d,  $J = 7,1$  Hz), 7,21 (2H, dd,  $J = 8,3, 7,1$  Hz), 7,26–7,37 (2H, m), 7,53–7,64 (2H, m), 8,43 (1H, br s)

EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 438 ( $M^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Berechnet: C 71,20; H 7,81; N 6,39; S 7,31

Gemessen: C 71,10; H 7,81; N 6,45; S 7,40

#### Beispiel 17:

Herstellung von 6-(Benzoxazol-2-ylthio)-2,2-tetramethylen-N-(2,6-diisopropylphenyl)hexanamid:

**[0091]** Methylcyclopentancarboxylat (1,3 g, 10 mmol) wurde schrittweise zu einer Tetrahydrofuran (THF)-Lösung (10 ml) an Lithiumdiisopropylamid (LDA) (11 mmol) bei  $-78^\circ\text{C}$  gegeben und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Sodann wurden noch bei dieser Temperatur Hexamethylphosphoramid (HMPA) (2,15 g, 12 mmol) und 1-Brom-4-chlorbutan (2,06 g, 12 mmol) schrittweise in dieser Reihenfolge dazugegeben und 2 Stunden noch bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Eine wässrige gesättigte Lösung an Ammoniumchlorid wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben, was sodann mit Ether extrahiert wurde. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Ether = 10/1) aufgereinigt, um 2,18 g (Ausbeute: 99%) Methyl-6-chlor-2,2-tetramethylenhexanoat als ein farbloses Öl zu erhalten.

**[0092]** Eine Methylenchloridlösung (1,0 mol/l) (4 ml) an Bortrichlorid wurde schrittweise zu einer Methylenchloridlösung (1 ml) des sich ergebenden Esters (219 mg, 1 mmol) bei  $-20^\circ\text{C}$  gegeben und sodann 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser mit Eis geschüttet und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft, um 216 mg (Ausbeute: > 99%) 6-Chlor-2,2-tetramethylenhexansäure als ein farbloses Öl zu erhalten.

**[0093]** DMF (katalytische Menge, 1 Tropfen) und Oxalylchlorid (152 mg, 1,2 mmol) wurden in dieser Reihenfolge zu einer Chloroformlösung (3 ml) der sich ergebenden Carbonsäure (164 mg, 0,8 mmol) unter Kühlen mit Eis gegeben und sodann 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde konzentriert, um das entsprechende Säurechlorid zu erhalten.

**[0094]** Eine Chloroformlösung (1,5 ml) des vorstehend hergestellten Säurechlorids wurde zu einer Chloroformlösung (3 ml) an 2,6-Diisopropylanilin (142 mg, 0,8 mmol) und Triethylamin (81 mg, 0,8 mmol) unter Kühlen mit Eis gegeben und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Der Rückstand wurde aus Ether-Hexan erneut kristallisiert, um 148 mg (Ausbeute: 58%) 6-Chlor-2,2-tetramethylen-N-(2,6-diisopropylphenyl)hexanamid als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

**[0095]** Kaliumcarbonat (30 mg, 0,22 mmol) und 18-Krone-6 (5 mg, 0,02 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (1 ml) des sich ergebenden Anilids (63 mg, 0,2 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (30 mg, 0,2 mmol) gegeben und 1 Stunde bei  $80^\circ\text{C}$  gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Aceton-Ether-Hexan erneut kristallisiert. 46 mg (Ausbeute: 53%) des vorgesehenen Produkts wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.:  $115\text{--}117^\circ\text{C}$

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3431, 3308, 1642, 1506, 1454

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :

1,20 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,52–1,94 (12H, m), 2,14–2,26 (2H, m), 3,04 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,32 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 6,76 (1H, br s), 7,16 (2H, m), 7,19–7,32 (3H, m), 7,41–7,45 (1H, m), 7,56–7,61 (1H, m)

EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 478 ( $M^+$ , 100)

Elementaranalyse: für C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S  
 Berechnet: C 72,76; H 8,00; N 5,85  
 Gemessen: C 72,86; H 8,27; N 5,74

## Beispiel 18:

Herstellung von 6-(Benzoxazol-2-ylthio)-2,2-trimethylen-N-(2,6-diisopropylphenyl)hexanamid:

**[0096]** Cyclobutancarboxylchlorid (2,37 g, 20 mmol) wurde zu einer Chloroformlösung (30 ml) an Benzylalkohol (2,16 g, 20 mmol) und Triethylamin (2,2 g, 22 mmol) unter Kühlen mit Eis gegeben und sodann 1 Stunde unter Refluxieren erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck konzentriert und der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Das sich ergebende Öl wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 10/1) aufgereinigt und destilliert (110°C/1,2 mm Hg), um 2,14 g (Ausbeute: 56%) Benzylcyclobutancarboxylat als ein farbloses Öl zu erhalten.

**[0097]** Der sich ergebende Ester (951 mg, 5 mmol) wurde schrittweise zu einer THF-Lösung (10 ml) an LDA (5,5 mol) bei -52°C gegeben und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Sodann wurden noch bei dieser Temperatur HMPA (896 mg, 5 mmol) und 1-Brom-4-chlorbutan (857 mg, 5 mmol) schrittweise in dieser Reihenfolge dazugegeben und 1 Stunde noch bei -52°C und sodann 1 Stunde bei -20°C gerührt. Eine wässrige gesättigte Lösung an Ammoniumchlorid wurde zu dem Reaktionsgemisch gegeben, was sodann mit Ether extrahiert wurde. Die organische Phase wurde mit 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Der Rückstand wurde destilliert (190°C/2,0 mm Hg), um 526 mg (Ausbeute: 37%) Benzyl-6-chlor-2,2-trimethylenhexanoat als ein farbloses Öl zu erhalten.

**[0098]** 10%iger Palladium-Kohlenstoff-Katalysator (30 mg) wurde zu einer Ethylacetatlösung (5 ml) des sich ergebenden Esters (281 mg, 1 mmol) gegeben und in einer Wasserstoffatmosphäre 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Lösungsmittel wurde verdampft. Der sich ergebende Rückstand wurde mit Ether verdünnt und mit einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 1 N HCl, die dazu gegeben wurde, sauer gemacht und sodann mit Ethylacetat extrahiert. Der sich ergebende Extrakt wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft, um 120 mg (Ausbeute: 63%) 6-Chlor-2,2-trimethylenhexansäure als ein farbloses Öl zu erhalten.

**[0099]** DMF (katalytische Menge, 1 Tropfen) und Oxalylsäure (116 mg, 0,91 mmol) wurden in dieser Reihenfolge zu einer Chloroformlösung (2 ml) der sich ergebenden Carbonsäure (116 mg, 0,61 mmol) unter Kühlen mit Eis gegeben und sodann 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde konzentriert, um 6-Chlor-2,2-trimethylenhexansäurechlorid zu erhalten.

**[0100]** Eine Chloroformlösung (1 ml) des vorstehend hergestellten Säurechlorids wurde zu einer Chloroformlösung (2 ml) an 2,6-Diisopropylanilin (108 mg, 0,61 mmol) und Triethylamin (82 mg, 0,61 mmol) unter Kühlen mit Eis gegeben und 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Der Rückstand wurde aus Ether-Hexan erneut kristallisiert, um 106 mg (Ausbeute: 50%) 6-Chlor-2,2-trimethylen-N-(2,6-diisopropylphenyl)hexanamid als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

**[0101]** Kaliumcarbonat (30 mg, 0,22 mmol) und 18-Krone-6 (5 mg, 0,02 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (1 ml) des sich ergebenden Anilids (67 mg, 0,2 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (30 mg, 0,2 mmol) gegeben und 1 Stunde bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Aceton-Ether-Hexan erneut kristallisiert. 63 mg (Ausbeute: 68%) des vorgesehenen Produkts wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 118–119°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3425, 3293, 2961, 1643, 1499

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :

1,22 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,52–1,65 (2H, m), 1,85–2,10 (6H, m), 2,43–2,58 (2H, m), 3,07 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,34 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 6,63 (1H, br s), 7,17 (2H, m), 7,20–7,33 (3H, m), 7,41–7,46 (1H, m), 7,57–7,62 (1H, m)

EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 464 ( $\text{M}^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Berechnet: C 72,38; H 7,81; N 6,03

Gemessen: C 72,50; H 7,89; N 5,87

#### Beispiel 19:

Herstellung von 6-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2-isopropyl-6-methylphenyl)hexanamid:

**[0102]** DMF (katalytische Menge, 1 Tropfen) und Oxalylchlorid (781 mg, 6,2 mmol) wurden zu einer Chloroformlösung (10 ml) an 6-Bromhexansäure (1,0 g, 5,1 mmol) unter Kühlen mit Eis gegeben und sodann 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck konzentriert, um das entsprechende Säurechlorid zu erhalten.

**[0103]** Das vorstehend hergestellte Säurechlorid wurde zu einer Chloroformlösung (10 ml) an 2-Isopropyl-6-methylanilin (765 mg, 5,1 mmol) und Triethylamin (623 mg, 6,2 mmol) unter Kühlen mit Eis gegeben und sodann 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck konzentriert, und Wasser wurde zugegeben. Sodann wurde dies mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Ethylacetat = 4/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ethylacetat-Hexan erneut kristallisiert. 983 mg (Ausbeute: 59%) 6-Brom-N-(2-isopropyl-6-methylphenyl)hexanamid wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 66–67°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3227, 2963, 1650, 1531, 783

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,12 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,41–1,58 (2H, m), 1,59–1,92 (4H, m), 1,59–1,92 (4H, m), 2,12 (3H, s), 2,25–2,38 (2H, m), 3,10 (1H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,47 (1H, t,  $J = 6,8$  Hz), 3,60 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 6,99–7,13 (3H, m), 7,15 (1H, br s)

**[0104]** Kaliumcarbonat (47 mg, 0,34 mmol) und 18-Krone-6 (8 mg, 0,03 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (3 ml) des sich ergebenden Amids (100 mg, 0,31 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (46 mg, 0,31 mmol) gegeben und 4 Stunden bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Ethylacetat = 2/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ethylacetat-Hexan erneut kristallisiert. 68 mg (Ausbeute: 56%) des vorgesehenen Produkts wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 87–88°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3246, 2965, 1645, 1500, 1454, 1132, 741

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,12 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,48–1,62 (2H, m), 1,63–1,78 (2H, m), 1,78–1,92 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,28–2,38 (2H, m), 3,11 (1H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,35 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 7,01 (1H, m), 7,07–7,13 (2H, m), 7,24–7,34 (2H, m), 7,53–7,61 (2H, m), 8,70 (1H, br s)

EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 396 ( $\text{M}^+$ )

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Berechnet: C 69,66; H 7,12; N 7,06

Gemessen: C 69,69; H 7,13; N 7,07

#### Beispiel 20:

Herstellung von 6-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)hexanamid:

**[0105]** WSC (2,11 g, 11 mmol) und HOBt (1,68 g, 11 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (15 ml) an 3,4,5-Tri-methoxyanilin (2,75 g, 15 mmol) und 6-Bromhexansäure (1,95 g, 10 mmol) gegeben und 12 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser, 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ether-Hexan erneut kristallisiert, um 1,42 g (Ausbeute: 40%) 6-Brom-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)hexanamid als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

**[0106]** Kaliumcarbonat (106 mg, 0,77 mmol) und 18-Krone-6 (19 mg, 0,07 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (1,5 ml) des sich ergebenden Anilids (252 mg, 0,7 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (106 mg, 0,7 mmol) gegeben und 1 Stunde bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/2) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Aceton-Hexan erneut kristallisiert. 259 mg (Ausbeute: 86%) des vorgesehenen Produkts wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 108–109°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3430, 3310, 1652, 1504, 1135

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :

1,52–1,65 (2H, m), 1,81 (2H, quint,  $J = 7,3$  Hz), 1,91 (2H, quint,  $J = 7,3$  Hz), 2,38 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,32 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,81 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,84 (2H, s), 7,20–7,32 (2H, m), 7,33 (1H, br s), 7,45 (1H, m), 7,59 (1H, m)

EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 430 ( $\text{M}^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$

Berechnet: C 61,38; H 6,09; N 6,51

Gemessen: C 61,31; H 6,10; N 6,54

#### Beispiel 21:

##### Herstellung von 6-(Benzoxazol-2-ylsulfanyl)-N-(2,6-diisopropylphenyl)hexanamid:

**[0107]** m-Chlorperoxybenzoesäure (125 mg, 0,49 mmol) wurde zu einer Methylenchloridlösung (2 ml) an 6-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)hexanamid (258 mg, 0,61 mmol) bei 0°C gegeben und 60 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/2) aufgereinigt, um 179 mg (Ausbeute: 84%) des vorgesehenen Produkts als Kristalle zu erhalten. Dies wurde aus Hexan-Aceton erneut kristallisiert, um farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

Smp.: 147–148°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3434, 3239, 2963, 1646, 1073, 748

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,26 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,64–2,12 (6H, m), 2,49 (2H, m), 3,22 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,56 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 3,59 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 7,23 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,24 (1H, d,  $J = 7,1$  Hz), 7,35 (1H, dd,  $J = 8,3, 7,1$  Hz), 7,63 (1H, td,  $J = 7,3, 1,5$  Hz), 7,68 (1H, td,  $J = 7,3, 1,5$  Hz), 7,95 (2H, ddd,  $J = 7,3, 1,5, 0,7$  Hz), 8,01 (2H, ddd,  $J = 7,3, 1,5, 0,7$  Hz), 8,84 (1H, br s)

EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 440 ( $\text{M}^+$ ), 204 (100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Berechnet: C 68,15; H 7,32; N 6,36

Gemessen: C 67,97; H 7,31; N 6,29

#### Beispiel 22:

##### Herstellung von 6-(Benzoxazol-2-ylamino)-N-(2,6-diisopropylphenyl)hexanamid

**[0108]** Natriumazid (195 mg, 3,0 mmol) wurde zu einer DMF-Lösung (5 ml) an 6-Brom-N-(2,6-diisopropylphenyl)hexanamid (354 mg, 1,0 mmol) gegeben und 2 Stunden bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen wurde Wasser zu dem Reaktionsgemisch gegeben, was sodann mit Ether extrahiert wurde. Der sich ergebende Extrakt wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft, um 310 mg eines Rohprodukts an 6-Azido-N-(2,6-diisopropylphenyl)hexanamid

zu erhalten. Dieses Azid wurde vollständig in Ethanol (3 ml) gelöst, zu dem 10%iger Palladium-Kohlenstoff-Katalysator (100 mg) gegeben und in einer Wasserstoffatmosphäre 2 Stunden gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert, um 241 mg eines Rohprodukts an 6-Amino-N-(2,6-diisopropylphenyl)hexanamid zu erhalten.

**[0109]** Das sich ergebende nicht aufgereinigte Amin (135 mg, 0,46 mmol) wurde in einem gemischten Lösungsmittel aus Acetonitril (2 ml) und DMF (1 ml) gelöst, wozu N,N-Diisopropylethylamin (65 mg, 0,5 mmol) und 2-Chlorbenzoxazol (71 mg, 0,46 mmol) in dieser Reihenfolge gegeben wurden und 1 Stunde bei 90°C gerührt wurde. Nach Abkühlen wurde Wasser zu dem Reaktionsgemisch gegeben, was sodann mit Ether extrahiert wurde. Der sich ergebende Extrakt wurde mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Der Rückstand wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/3) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Hexan-Aceton erneut kristallisiert. 96 mg (Ausbeute: 51%) des vorgesehenen Produkts wurden als blassbraune nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 165–166°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3231, 2965, 1678, 1648, 1461

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,11 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,40–1,56 (2H, m), 1,61–1,75 (4H, m), 2,28–2,40 (2H, m), 3,08 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,34 (2H, quint,  $J = 6,5$  Hz), 6,92 (1H, dt,  $J = 7,8, 1,5$  Hz), 7,06 (1H, dt,  $J = 7,8, 1,5$  Hz), 7,05–7,12 (2H, m), 7,19 (1H, dd,  $J = 8,5, 6,8$  Hz), 7,19 (1H, ddd,  $J = 7,8, 1,5, 0,5$  Hz), 7,23 (1H, ddd,  $J = 7,8, 1,5, 0,5$  Hz), 7,32 (1H, m), 8,66 (1H, br s)

EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 407 ( $\text{M}^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$

Berechnet: C 73,68; H 8,16; N 10,31

Gemessen: C 73,65; H 8,34; N 10,19

#### Beispiel 23:

Herstellung von 2-(Benzimidazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)acetamid:

**[0110]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 1 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 223–225°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3272, 2963, 1665, 1135, 742

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,07 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 3,09 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 4,20 (2H, s), 7,09–7,17 (4H, m), 7,23 (1H, dd,  $J = 8,5, 6,8$  Hz), 7,42–7,48 (2H, m), 9,33 (1H, br s)

EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 367 ( $\text{M}^+$ ), 217 (100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS}$

Berechnet: C 68,63; H 6,86; N 11,43; S 8,72

Gemessen: C 68,75; H 7,02; N 11,35; S 8,67

#### Beispiel 24:

Herstellung von 4-(Benzimidazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)butanamid:

**[0111]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 3 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 214–215°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3393, 3253, 1651, 1439, 1401

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,22 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,16–2,28 (2H, m), 2,55–2,70 (2H, m), 3,18 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,48 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 7,15–7,24 (4H, m), 7,32 (1H, dd,  $J = 8,5, 6,8$  Hz), 7,41–7,55 (2H, m), 8,98 (1H, br s)

EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 395 ( $\text{M}^+$ ), 150 (100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{OS} \cdot 0,17 \text{H}_2\text{O}$

Berechnet: C 69,31; H 7,42; N 10,54

Gemessen: C 69,13; H 7,31; N 10,37

## Beispiel 25:

Herstellung von 5-(Benzimidazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)pentanamid:

**[0112]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 4 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 208–209°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3383, 3270, 1653, 1518, 1401 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :1,19 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,86–1,98 (4H, m), 2,45–2,53 (2H, m), 3,16 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,43 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 7,13–7,21 (4H, m), 7,29 (1H, dd,  $J = 8,5, 6,8$  Hz), 7,45–7,53 (2H, m), 8,82 (1H, br s)EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 409 ( $\text{M}^+$ , 100)Elementaranalyse: für  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{OS}$ 

Berechnet: C 70,38; H 7,63; N 10,26

Gemessen: C 70,16; H 7,75; N 10,26

## Beispiel 26:

Herstellung von 6-(Benzimidazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)hexanamid:

**[0113]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 5 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 204–206°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3240, 2963, 1647, 1268, 739 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :1,18 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,62 (2H, m), 1,83 (2H, m), 2,44 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,06 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,26 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 7,15–7,32 (7H, m)EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 423 ( $\text{M}^+$ , 100)Elementaranalyse: für  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{OS} \cdot 0,1 \text{H}_2\text{O}$ 

Berechnet: C 70,58; H 7,87; N 9,88; S 7,57

Gemessen: C 70,49; H 7,93; N 9,63; S 7,38

## Beispiel 27:

Herstellung von 7-(Benzimidazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)heptanamid:

**[0114]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 6 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 164–165°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3424, 3273, 1648, 1515, 1443 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :1,27 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,54–1,99 (8H, m), 2,43–2,54 (2H, m), 3,24 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,43 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 7,20–7,30 (4H, m), 7,35 (1H, dd,  $J = 8,5, 6,8$  Hz), 7,52–7,58 (2H, m), 8,83 (1H, br s)EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 437 ( $\text{M}^+$ , 100)Elementaranalyse: für  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{OS}$ 

Berechnet: C 71,36; H 8,06; N 9,60

Gemessen: C 71,19; H 8,33; N 9,30

## Beispiel 28:

Herstellung von 8-(Benzimidazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)octanamid:

**[0115]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 7 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 129–130°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3381, 3235, 2962, 1651, 1439 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :1,28 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,50–1,95 (10H, m), 2,46–2,53 (2H, m), 3,25 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,44 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 7,21–7,28 (4H, m), 7,36 (1H, dd,  $J = 8,5, 6,8$  Hz), 7,55 (2H, m), 8,81 (1H, br s)EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 451 ( $\text{M}^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $C_{27}H_{37}N_3OS$   
 Berechnet: C 71,80; H 8,26; N 9,30  
 Gemessen: C 71,65; H 8,26; N 9,23

## Beispiel 29:

Herstellung von 9-(Benzimidazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)nonanamid:

**[0116]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 9 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 159–160°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3422, 3278, 2930, 1648, 1403

$^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,29 (12H, d, J = 6,8 Hz), 1,49–2,00 (12H, m), 2,45–2,55 (2H, m), 3,25 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 3,44 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,21–7,30 (4H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,5, 6,8 Hz), 7,52–7,58 (2H, m), 8,82 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 465 ( $M^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $C_{28}H_{39}N_3OS$

Berechnet: C 72,22; H 8,44; N 9,02

Gemessen: C 72,38; H 8,65; N 8,88

## Beispiel 30:

Herstellung von 10-(Benzimidazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)decanamid:

**[0117]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 9 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 137–138°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3385, 3276, 2928, 1651, 1440

$^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,29 (12H, d, J = 6,8 Hz), 1,42–1,99 (14H, m), 2,43–2,55 (2H, m), 3,26 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 3,43 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,21–7,30 (4H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,5, 6,8 Hz), 7,53–7,62 (2H, m), 8,82 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 479 ( $M^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $C_{29}H_{41}N_3OS$

Berechnet: C 72,61; H 8,61; N 8,76

Gemessen: C 72,71; H 8,87; N 8,57

## Beispiel 31:

Herstellung von 15-(Benzimidazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)pentadecanamid:

**[0118]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 10 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 72–74°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3428, 3234, 1652, 1526, 1438

$^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,29 (12H, d, J = 6,8 Hz), 1,40–1,95 (24H, m), 2,44–2,53 (2H, m), 3,26 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 3,42 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,21–7,28 (5H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,5, 6,8 Hz), 7,53–7,60 (2H, m), 8,83 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 549 ( $M^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $C_{34}H_{51}N_3OS$

Berechnet: C 74,27; H 9,35; N 7,64

Gemessen: C 74,05; H 9,35; N 7,61

## Beispiel 32:

Herstellung von 2-(Benzimidazol-2-ylthio)-N-(2,4-difluorphenyl)acetamid:

**[0119]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 11 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 183–184°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3387, 3158, 1661, 1571, 1503

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :

4,05 (2H, s), 6,79–6,89 (2H, m), 7,19–7,28 (2H, m), 7,40 (1H, br), 7,64 (1H, br), 8,19 (1H, m)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 319 ( $\text{M}^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}\cdot 0,1 \text{H}_2\text{O}$

Berechnet: C 56,10; H 3,52; N 13,08

Gemessen: C 56,05; H 3,49; N 13,01

#### Beispiel 33:

Herstellung von 4-(Benzimidazol-2-ylthio)-N-(2,4-difluorphenyl)butanamid:

**[0120]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 12 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelförmige Kristalle erhalten.

Smp.: 143–145°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3290, 3154, 1665, 1527, 1513

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :

2,16 (2H, quint,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ ), 2,62 (2H, t,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ ), 3,31 (2H, t,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ ), 6,82–6,91 (2H, m), 7,14–7,25 (4H, m), 7,43–7,50 (2H, m), 7,90–8,02 (1H, m)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 347 ( $\text{M}^+$ ), 150 (100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}\cdot 0,1 \text{H}_2\text{O}$

Berechnet: C 56,10; H 3,52; N 13,08

Gemessen: C 56,05; H 3,49; N 13,01

#### Beispiel 34:

Herstellung von 5-(Benzimidazol-2-ylthio)-N-(2,4-difluorphenyl)pentanamid:

**[0121]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 13 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelförmige Kristalle erhalten.

Smp.: 133–134°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3309, 1665, 1541, 1429, 1406

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :

1,83–1,95 (4H, m), 2,45 (2H, t,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ ), 3,31 (2H, t,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ ), 6,79–6,89 (2H, m), 7,15–7,22 (2H, m), 7,51 (1H, m), 8,08–8,16 (1H, m), 10,01 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 361 ( $\text{M}^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$

Berechnet: C 59,82; H 4,74; N 11,63

Gemessen: C 59,79; H 4,67; N 11,58

#### Beispiel 35:

Herstellung von 6-(Benzimidazol-2-ylthio)-N-(2,4-difluorphenyl)hexanamid:

**[0122]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 14 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelförmige Kristalle erhalten.

Smp.: 161–162°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3271, 2983, 1664, 1531, 1513

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ - $d_4$ -MeOH) $\delta$ :

1,52–1,61 (2H, m), 1,69–1,82 (4H, m), 2,41 (2H, t,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ ), 3,24 (2H, t,  $J = 7,3 \text{ Hz}$ ), 6,81–6,90 (2H, m), 7,15–7,22 (2H, m), 7,40–7,55 (2H, m), 7,88–7,98 (1H, m), 8,80 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 375 ( $\text{M}^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$

Berechnet: C 60,79; H 5,10; N 11,19

Gemessen: C 60,75; H 5,19; N 11,08

#### Beispiel 36:

Herstellung von 10-(Benzimidazol-2-ylthio)-N-(2,4-difluorphenyl)decanamid:

**[0123]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 15 wurde das vorgesehene Produkt als farblose na-

delartige Kristalle erhalten.

Smp.: 116–117°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3436, 3279, 1668, 1531, 1430

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :

1,20–1,48 (10H, m), 1,56–1,79 (4H, m), 2,39 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,32 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 6,81–6,91 (2H, m), 7,15–7,22 (2H, m), 7,32 (1H, br s), 7,65 (2H, br s), 8,18–8,29 (1H, m), 9,56 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 431 ( $\text{M}^+$ ), 150 (100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{OS}$

Berechnet: C 64,02; H 6,31; N 9,74

Gemessen: C 63,99; H 6,34; N 9,64

#### Beispiel 37:

Herstellung von 5-(Benzimidazol-2-ylthio)-N-(2,6-difluorphenyl)-2,2-dimethylpentanamid:

**[0124]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 16 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 195–197°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3191, 2963, 1636, 1269, 740

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,11 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,28 (6H, s), 1,73–1,92 (4H, m), 3,07 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,32 (2H, m), 7,05–7,53 (7H, m), 8,41 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 437 ( $\text{M}^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{OS} \cdot 0,25 \text{H}_2\text{O}$

Berechnet: C 70,63; H 8,09; N 9,50

Gemessen: C 70,58; H 8,10; N 9,24

#### Beispiel 38:

Herstellung von 6-(Benzimidazol-2-ylthio)-N-(2-isopropyl-6-methylphenyl)hexanamid:

**[0125]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 19 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 138–140°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3241, 2961, 1651, 1437, 1286, 743

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,12 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,47–1,62 (2H, m), 1,62–1,85 (4H, m), 2,12 (3H, s), 2,28–2,40 (2H, m), 3,11 (1H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,28 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 6,98–7,12 (6H, m), 7,33 (1H, m), 7,46 (1H, m), 8,69 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 395 ( $\text{M}^+$ )

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{OS}$

Berechnet: C 69,84; H 7,39; N 10,62

Gemessen: C 69,82; H 7,44; N 10,71

#### Beispiel 39:

Herstellung von 6-(Benzimidazol-2-ylthio)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)hexanamid:

**[0126]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 20 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 162–163°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3170, 2933, 1660, 1509, 1453

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :

1,44–1,57 (2H, m), 1,66–1,86 (4H, m), 2,33 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,24 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,76 (6H, s), 3,81 (3H, s), 6,91 (2H, s), 7,17–7,25 (2H, m), 7,36 (1H, m), 7,65 (1H, m), 8,17 (1H, br s), 9,84 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 429 ( $\text{M}^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$

Berechnet: C 61,52; H 6,34; N 9,78

Gemessen: C 61,44; H 6,37; N 9,79

## Beispiel 40:

Herstellung von 6-(Benzimidazol-2-ylsulfinyl)-N-(2,6-diisopropylphenyl)hexanamid:

**[0127]** m-Chlorperoxybenzoesäure (70 mg, 0,27 mmol) wurde zu einer Methylenchlorid-Methanol-Lösung (2/1, 3 ml) an 6-(Benzimidazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)hexanamid, wie in Beispiel 26 erhalten, bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gegeben und 10 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Der Rückstand wurde durch partitionierende Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 5/3) aufgereinigt, um 35 mg (Ausbeute: 23%) an Kristallen zu erhalten, die sodann aus Hexan-Aceton erneut kristallisiert wurden, um das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

Smp.:  $187\text{--}188^{\circ}\text{C}$ IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3428, 3216, 2962, 1647, 1075, 738 $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,27 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,64–2,07 (6H, m), 2,49 (2H, m), 3,23 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,33–3,56 (2H, m), 7,24 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,25 (1H, d,  $J = 7,1$  Hz), 7,36 (1H, dd,  $J = 8,3, 7,1$  Hz), 7,42 (1H, dd,  $J = 7,1, 6,1$  Hz), 7,45 (1H, dd,  $J = 7,1, 6,1$  Hz), 7,46–7,83 (2H, m), 8,84 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 439 ( $\text{M}^+$ ), 204 (100)Elementaranalyse: für  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 

Berechnet: C 68,30; H 7,57; N 9,56

Gemessen: C 68,01; H 7,62; N 9,37

## Beispiel 41:

Herstellung von 6-(Benzimidazol-2-ylsulfonyl)-N-(2,6-diisopropylphenyl)hexanamid:

**[0128]** 35 mg (Ausbeute: 23%) an Kristallen, wie sie gleichzeitig in Beispiel 40 erhalten wurden, wurden aus Hexan-Aceton erneut kristallisiert. Folglich wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.:  $207\text{--}208^{\circ}\text{C}$ IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3421, 3245, 2962, 1640, 1140 $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,12 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,43–1,90 (6H, m), 2,32 (2H, m), 3,04 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,55 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,09 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,10 (1H, d,  $J = 7,1$  Hz), 7,21 (1H, dd,  $J = 8,3, 7,1$  Hz), 7,33–7,42 (2H, m), 7,67–7,74 (2H, m), 7,46–7,83 (2H, m), 8,69 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 455 ( $\text{M}^+$ , 100)Elementaranalyse: für  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}\cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$ 

Berechnet: C 65,13; H 7,35; N 9,11

Gemessen: C 65,16; H 7,36; N 8,92

## Beispiel 42:

Herstellung von 2-(Benzothiazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)acetamid:

**[0129]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 1 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.:  $130\text{--}133^{\circ}\text{C}$ IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3353, 2961, 1662, 1508, 765 $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,08 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 3,10 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 4,34 (2H, s), 7,11 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,12 (1H, d,  $J = 7,3$  Hz), 7,23 (1H, dd,  $J = 8,3, 7,3$  Hz), 7,46 (1H, td,  $J = 7,8, 1,2$  Hz), 7,51 (1H, td,  $J = 7,8, 1,2$  Hz), 7,87 (1H, dd,  $J = 7,8, 1,2$  Hz), 7,98 (1H, dd,  $J = 7,8, 1,2$  Hz)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 384 ( $\text{M}^+$ ), 217 (100)Elementaranalyse: für  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OS}_2$ 

Berechnet: C 65,69; H 6,29; N 7,28; S 16,67

Gemessen: C 65,41; H 6,47; N 7,21; S 16,38

## Beispiel 43:

Herstellung von 3-(Benzothiazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)propanamid:

**[0130]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 2 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 153–154°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3432, 3240, 1654, 1527, 1428 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :1,14 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,94 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 3,13 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,67 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 7,10–7,16 (2H, m), 7,23 (1H, dd,  $J = 8,5, 6,8$  Hz), 7,35 (1H, ddd,  $J = 8,0, 7,3, 1,5$  Hz), 7,46 (1H, ddd,  $J = 8,0, 7,3, 1,5$  Hz), 7,85 (1H, ddd,  $J = 8,0, 1,5, 1,2$  Hz), 7,95 (1H, ddd,  $J = 8,0, 1,5, 1,2$  Hz), 8,95 (1H, br s)EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 398 ( $\text{M}^+$ ), 167 (100)Elementaranalyse: für  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 

Berechnet: C 66,30; H 6,57; N 7,03

Gemessen: C 66,60; H 6,76; N 6,93

## Beispiel 44:

Herstellung von 4-(Benzothiazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)butanamid:

**[0131]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 3 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 137–138°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3445, 3231, 1653, 1534, 1431 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :1,13 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,13–2,25 (2H, m), 2,50–2,64 (2H, m), 3,10 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,47 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 7,12 (2H, m), 7,22 (1H, dd,  $J = 8,5, 6,8$  Hz), 7,35 (1H, ddd,  $J = 7,3, 1,5, 1,2$  Hz), 7,46 (1H, ddd,  $J = 7,3, 1,5, 1,2$  Hz), 7,83 (1H, ddd,  $J = 8,0, 1,5, 1,2$  Hz), 7,95 (1H, ddd,  $J = 7,3, 1,5, 1,2$  Hz), 8,85 (1H, br s)EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 412 ( $\text{M}^+$ ), 235 (100)Elementaranalyse: für  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OS}_2$ 

Berechnet: C 66,95; H 6,84; N 6,79

Gemessen: C 67,02; H 6,92; N 6,87

## Beispiel 45:

Herstellung von 5-(Benzothiazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)pentanamid:

**[0132]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 4 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 132–133°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3423, 3245, 1651, 1527, 1428 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :1,12 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,80–1,98 (4H, m), 2,40–2,49 (2H, m), 3,09 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,44 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 7,11 (2H, m), 7,22 (1H, dd,  $J = 8,5, 6,8$  Hz), 7,36 (1H, ddd,  $J = 7,3, 1,5, 1,2$  Hz), 7,46 (1H, ddd,  $J = 7,3, 1,5, 1,2$  Hz), 7,86 (1H, ddd,  $J = 8,0, 1,2, 0,7$  Hz), 7,95 (1H, ddd,  $J = 7,3, 1,2, 0,7$  Hz), 8,76 (1H, br s)EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 426 ( $\text{M}^+$ ), 100Elementaranalyse: für  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{OS}_2$ 

Berechnet: C 67,57; H 7,09; N 6,57

Gemessen: C 67,42; H 7,23; N 6,65

## Beispiel 46:

Herstellung von 6-(Benzothiazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)hexanamid:

**[0133]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 5 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 110–112°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3232, 2961, 1648, 1426, 997 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,14 (12H, d, J = 6,8 Hz), 1,51–1,96 (6H, m), 2,48 (2H, m), 3,11 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 3,40 (2H, t, J = 7,1 Hz), 7,11 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,3, 7,1 Hz), 7,35 (1H, td, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,46 (1H, td, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,84 (1H, ddd, J = 7,8, 1,2, 0,7 Hz), 7,94 (1H, ddd, J = 7,8, 1,2, 0,7 Hz), 8,72 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 440 (M<sup>+</sup>, 100)

Elementaranalyse: für C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>

Berechnet: C 68,14; H 7,32; N 6,36; S 14,55

Gemessen: C 68,03; H 7,40; N 6,33; S 14,76

#### Beispiel 47:

Herstellung von 7-(Benzothiazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)heptanamid:

**[0134]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 6 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 102–103°C

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3443, 3247, 1645, 1529, 1428

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)δ:

1,26 (12H, d, J = 6,8 Hz), 1,56–2,04 (8H, m), 2,46–2,54 (2H, m), 3,23 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 3,51 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,24 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J = 8,5, 6,8 Hz), 7,47 (1H, ddd, J = 7,3, 1,5, 1,2 Hz), 7,57 (1H, ddd, J = 7,3, 1,5, 1,2 Hz), 7,97 (1H, ddd, J = 8,0, 1,2, 0,7 Hz), 8,06 (1H, ddd, J = 8,0, 1,2, 0,7 Hz), 8,79 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 454 (M<sup>+</sup>, 100)

Elementaranalyse: für C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>

Berechnet: C 68,68; H 7,54; N 6,16

Gemessen: C 68,63; H 7,75; N 6,15

#### Beispiel 48:

Herstellung von 8-(Benzothiazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)octanamid:

**[0135]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 7 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 91–93°C

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3435, 3234, 1652, 1523, 1428

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)δ:

1,27 (12H, d, J = 6,8 Hz), 1,52–2,05 (10H, m), 2,45–2,53 (2H, m), 3,24 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 3,52 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,25 (2H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,5, 6,8 Hz), 7,49 (1H, ddd, J = 7,3, 1,5, 1,2 Hz), 7,59 (1H, ddd, J = 7,3, 1,5, 1,2 Hz), 7,97 (1H, ddd, J = 8,0, 1,2, 0,7 Hz), 8,08 (1H, ddd, J = 7,3, 1,2, 0,7 Hz), 8,81 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 468 (M<sup>+</sup>, 100)

Elementaranalyse: für C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>

Berechnet: C 69,19; H 7,74; N 5,98

Gemessen: C 69,23; H 7,93; N 5,84

#### Beispiel 49:

Herstellung von 9-(Benzothiazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)nonanamid:

**[0136]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 8 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 87–88°C

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3448, 3284, 1651, 1518, 1428

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO)δ:

1,28 (12H, d, J = 6,8 Hz), 1,50–2,05 (12H, m), 2,43–2,56 (2H, m), 3,25 (2H, sept, J = 6,8 Hz), 3,52 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,26 (2H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,5, 6,8 Hz), 7,49 (1H, ddd, J = 7,3, 1,5, 1,2 Hz), 7,60 (1H, ddd, J = 7,3, 1,5, 1,2 Hz), 7,98 (1H, ddd, J = 8,0, 1,2, 0,7 Hz), 8,09 (1H, ddd, J = 7,3, 1,2, 0,7 Hz), 8,82 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 482 (M<sup>+</sup>, 100)

Elementaranalyse: für C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>

Berechnet: C 69,67; H 7,93; N 5,80

Gemessen: C 69,68; H 8,03; N 5,80

## Beispiel 50:

Herstellung von 10-(Benzothiazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)decanamid:

**[0137]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 9 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 50–51°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3433, 3253, 1649, 1527, 1428 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :1,29 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,45–2,05 (14H, m), 2,44–2,56 (2H, m), 3,25 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,52 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 7,26 (2H, m), 7,37 (1H, dd,  $J = 8,5, 6,8$  Hz), 7,49 (1H, ddd,  $J = 7,3, 1,5, 1,2$  Hz), 7,60 (1H, ddd,  $J = 7,3, 1,5, 1,2$  Hz), 7,98 (1H, ddd,  $J = 8,0, 1,2, 0,7$  Hz), 8,09 (1H, ddd,  $J = 7,3, 1,2, 0,7$  Hz), 8,82 (1H, br s)EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 496 ( $\text{M}^+$ ), 204 (100)Elementaranalyse: für  $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{OS}_2$ 

Berechnet: C 70,12; H 8,12; N 5,64

Gemessen: C 70,06; H 8,37; N 5,57

## Beispiel 51:

Herstellung von 15-(Benzothiazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)pentadecanamid:

**[0138]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 10 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 40–42°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3436, 3233, 1645, 1523, 1428 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :1,29 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,40–1,87 (22H, m), 1,96 (2H, quint,  $J = 7,3$  Hz), 2,43–2,52 (2H, m), 3,25 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,51 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 7,23–7,29 (2H, m), 7,36 (1H, dd,  $J = 8,5, 6,8$  Hz), 7,49 (1H, ddd,  $J = 8,0, 7,3, 1,5$  Hz), 7,59 (1H, ddd,  $J = 8,0, 7,3, 1,5$  Hz), 7,98 (1H, ddd,  $J = 8,0, 1,5, 1,2$  Hz), 8,08 (1H, ddd,  $J = 8,0, 1,5, 1,2$  Hz), 8,83 (1H, br s)EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 566 ( $\text{M}^+$ , 100)Elementaranalyse: für  $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{OS}_2$ 

Berechnet: C 72,04; H 8,89; N 4,94

Gemessen: C 71,92; H 8,96; N 4,89

## Beispiel 52:

Herstellung von 2-(Benzothiazol-2-ylthio)-N-(2,4-difluorphenyl)acetamid:

**[0139]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 11 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 133–134°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3265, 1684, 1557, 1501, 1431 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :4,09 (2H, s), 6,76–6,89 (2H, m), 7,37 (1H, ddd,  $J = 8,0, 7,3, 1,5$  Hz), 7,50 (1H, ddd,  $J = 8,0, 7,3, 1,5$  Hz), 7,78 (1H, ddd,  $J = 8,0, 0,7, 0,5$  Hz), 7,98 (1H, br d,  $J = 8,0$  Hz), 8,36 (1H, m), 10,46 (1H, br s)EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 336 ( $\text{M}^+$ ), 208 (100)Elementaranalyse: für  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_2\text{OS}_2$ 

Berechnet: C 53,56; H 3,00; N 8,33

Gemessen: C 53,53; H 3,07; N 8,29

## Beispiel 53:

Herstellung von 4-(Benzothiazol-2-ylthio)-N-(2,4-difluorphenyl)butanamid:

**[0140]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 12 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 89–90°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3427, 3269, 1664, 1534, 1428 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :

2,30 (2H, quint, J = 6,8 Hz), 2,63 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,50 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,81–6,92 (2H, m), 7,29 (1H, ddd, J = 8,0, 7,3, 1,5 Hz), 7,39 (1H, ddd, J = 8,0, 7,3, 1,5 Hz), 7,63 (1H, br s), 7,72–7,78 (2H, m), 8,20 (1H, m)  
 EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 364 (M<sup>+</sup>), 235 (100)  
 Elementaranalyse: für C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>  
 Berechnet: C 56,03; H 3,87; N 7,69  
 Gemessen: C 56,02; H 3,93; N 7,68

## Beispiel 54:

Herstellung von 5-(Benzothiazol-2-ylthio)-N-(2,4-difluorphenyl)pentanamid:

**[0141]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 13 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelförmige Kristalle erhalten.

Smp.: 153–154°C

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3435, 3257, 1665, 1509, 1429

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>4</sub>-MeOH)δ:

1,88–1,96 (4H, m), 2,45–2,52 (2H, m), 3,35–3,41 (2H, m), 6,81–6,90 (2H, m), 7,31 (1H, ddd, J = 7,3, 1,5, 1,2 Hz), 7,43 (1H, ddd, J = 7,3, 1,5, 1,2 Hz), 7,77 (1H, ddd, J = 8,0, 1,5, 1,2 Hz), 7,84 (1H, ddd, J = 8,0, 1,5, 1,2 Hz), 7,99 (1H, m), 8,53 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 378 (M<sup>+</sup>, 100)

Elementaranalyse: für C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>

Berechnet: C 57,13; H 4,26; N 7,40

Gemessen: C 57,22; H 4,30; N 7,30

## Beispiel 55:

Herstellung von 6-(Benzothiazol-2-ylthio)-N-(2,4-difluorphenyl)hexanamid:

**[0142]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 14 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelförmige Kristalle erhalten.

Smp.: 82–83°C

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3281, 1662, 1530, 1460, 1428

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ:

1,53–1,65 (2H, m), 1,75–1,95 (4H, m), 2,42 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,37 (2H, t, J = 7,3 Hz), 6,80–6,91 (2H, m), 7,20 (1H, br s), 7,29 (1H, ddd, J = 7,3, 1,4, 0,7 Hz), 7,40 (1H, ddd, J = 7,3, 1,4, 0,7 Hz), 7,75 (1H, ddd, J = 7,3, 1,4, 0,5 Hz), 7,85 (1H, ddd, J = 7,3, 1,4, 0,5 Hz), 8,25 (1H, m)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 392 (M<sup>+</sup>, 100)

Elementaranalyse: für C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>

Berechnet: C 58,15; H 4,62; N 7,14

Gemessen: C 58,17; H 4,54; N 7,11

## Beispiel 56:

Herstellung von 10-(Benzothiazol-2-ylthio)-N-(2,4-difluorphenyl)decanamid:

**[0143]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 15 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelförmige Kristalle erhalten.

Smp.: 91–92°C

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 3439, 3299, 1668, 1528, 1429

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)δ:

1,25–1,55 (10H, m), 1,64–1,87 (4H, m), 2,38 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,34 (2H, t, J = 7,3 Hz), 6,81–6,91 (2H, m), 7,20 (1H, br s), 7,29 (1H, ddd, J = 8,0, 7,3, 1,5 Hz), 7,41 (1H, ddd, J = 8,0, 7,3, 1,5 Hz), 7,75 (1H, ddd, J = 8,0, 1,5, 1,2 Hz), 7,86 (1H, ddd, J = 8,0, 1,5, 1,2 Hz), 8,26 (1H, m)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 448 (M<sup>+</sup>, 100)

Elementaranalyse: für C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>OS<sub>2</sub>

Berechnet: C 61,58; H 5,84; N 6,24

Gemessen: C 61,61; H 5,98; N 6,18

## Beispiel 57:

Herstellung von 5-(Benzothiazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)-2,2-dimethylpentanamid:

**[0144]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 16 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelförmige Kristalle erhalten.

Smp.: 129–131°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3319, 2963, 1640, 1510, 1426

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,11 (12H, d,  $J = 7,1$  Hz), 1,29 (6H, s), 1,78–1,97 (4H, m), 3,07 (2H, sept,  $J = 7,1$  Hz), 3,40 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 7,10 (1H, d,  $J = 7,1$  Hz), 7,11 (1H, d,  $J = 7,1$  Hz), 7,21 (1H, dd,  $J = 8,3, 7,1$  Hz), 7,35 (1H, td,  $J = 7,3, 1,2$  Hz), 7,45 (1H, td,  $J = 7,3, 1,2$  Hz), 7,84 (1H, ddd,  $J = 7,3, 1,2, 0,7$  Hz), 7,95 (1H, ddd,  $J = 7,3, 1,2, 0,7$  Hz), 8,42 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 454 ( $\text{M}^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{OS}_2$

Berechnet: C 69,68; H 7,54; N 6,16; S 14,10

Gemessen: C 70,58; H 8,10; N 9,24; S 14,28

## Beispiel 58:

Herstellung von 6-(Benzothiazol-2-ylthio)-N-(2-isopropyl-6-methylphenyl)hexanamid:

**[0145]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 19 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelförmige Kristalle erhalten.

Smp.: 77–78°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3235, 2960, 1637, 1530, 1430, 1001, 750

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,08 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,43–1,59 (2H, m), 1,60–1,75 (2H, m), 1,75–1,89 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,25–2,35 (2H, m), 3,08 (1H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,34 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 6,99 (1H, br s), 7,06 (2H, br s), 7,29 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,40 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,78 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz), 7,89 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz), 8,67 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 412 ( $\text{M}^+$ )

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{OS}_2$

Berechnet: C 66,95; H 6,84; N 6,79

Gemessen: C 66,88; H 6,90; N 6,82

## Beispiel 59:

Herstellung von 6-(Benzothiazol-2-ylthio)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)hexanamid:

**[0146]** Gemäß dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 20 wurde das vorgesehene Produkt als farblose nadelförmige Kristalle erhalten.

Smp.: 92–93°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3432, 3304, 2933, 1652, 1512

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ :

1,51–1,65 (2H, m), 1,80 (2H, quint,  $J = 7,3$  Hz), 1,89 (2H, quint,  $J = 7,3$  Hz), 2,37 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,35 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,81 (3H, s), 3,82 (6H, s), 6,84 (2H, s), 7,28 (2H, br s), 7,29 (1H, ddd,  $J = 8,0, 7,3, 1,2$  Hz), 7,42 (1H, ddd,  $J = 8,0, 7,3, 1,2$  Hz), 7,76 (1H, ddd,  $J = 7,3, 1,2, 0,5$  Hz), 7,86 (1H, ddd,  $J = 7,3, 1,2, 0,5$  Hz)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 446 ( $\text{M}^+$ , 100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$

Berechnet: C 59,17; H 5,87; N 6,27

Gemessen: C 58,96; H 5,89; N 6,23

## Beispiel 60:

Herstellung von N-[2-(Benzoxazol-2-ylthio)ethyl]-N'-(2,6-diisopropylphenyl)harnstoff:

**[0147]** Diphenylphosphorylazid (DPPA) (133 mg, 0,48 mmol) wurde zu einer DMF-Lösung (1 ml) an 3-(Benzoxazol-2-ylthio)propionsäure (98 mg, 0,44 mmol) und Triethylamin (49 mg, 0,48 mmol) gegeben und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und

das Lösungsmittel wurde verdampft. Eine Chloroformlösung (3 ml) des so erhaltenen 3-(Benzoxazol-2-ylthio)propionsäureazids (119 mg, 0,48 mmol) wurde unter Refluxieren 30 Minuten erhitzt, wozu eine Chloroformlösung (1 ml) an 2,6-Diisopropylanilin (85 mg, 0,48 mmol) gegeben wurde und unter Refluxieren weitere 15 Stunden erhitzt wurde. Nach der Umsetzung wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Ethylacetat = 3/1) aufgereinigt. Die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ethylacetat-Hexan erneut kristallisiert, um 54 mg (Ausbeute: 31%) des vorgesehenen Produkts als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

Smp.: 197–198°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3384, 3317, 2963, 1659, 1536

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,08 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 3,08 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,54–3,61 (2H, m), 4,29 (2H, t,  $J = 6,1$  Hz), 5,98 (1H, br s), 7,04–7,19 (4H, m), 7,25–7,36 (2H, m), 7,42–7,48 (2H, m)

EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 397 ( $\text{M}^+$ ), 247 (100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$

Berechnet: C 66,47; H 6,85; N 10,57

Gemessen: C 66,38; H 6,95; N 10,45

#### Beispiel 61:

##### Herstellung von N-[4-(Benzoxazol-2-ylthio)butyl]-N'-(2,6-diisopropylphenyl)harnstoff:

**[0148]** DPPA (181 mg, 0,66 mmol) wurde zu einer DMF-Lösung (1 ml) an 5-(Benzoxazol-2-ylthio)pentansäure (150 mg, 0,60 mmol) und Triethylamin (66 mg, 0,66 mmol) gegeben und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Eine Chloroformlösung (3 ml) des so erhaltenen 5-(Benzoxazol-2-ylthio)pentansäureazids (147 mg, 0,53 mmol) wurde unter Refluxieren 30 Minuten erhitzt, wozu eine Chloroformlösung (1 ml) an 2,6-Diisopropylanilin (106 mg, 0,60 mmol) gegeben wurde, und es wurde unter Refluxieren weitere 17 Stunden erhitzt. Nach der Umsetzung wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Ethylacetat = 3/1) aufgereinigt. Die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ethylacetat-Hexan erneut kristallisiert, um 99 mg (Ausbeute: 39%) des vorgesehenen Produkts als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

Smp.: 179–180°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3334, 3262, 2966, 1626, 1134

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,14 (12H, d,  $J = 7,1$  Hz), 1,57–1,69 (2H, m), 1,80–1,93 (2H, m), 3,11–3,21 (2H, m), 3,17 (2H, sept,  $J = 7,1$  Hz), 3,38 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 5,70 (1H, br s), 7,02–7,23 (4H, m), 7,26–7,36 (2H, m), 7,55–7,63 (2H, m)

EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 425 ( $\text{M}^+$ ), 203 (100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$

Berechnet: C 67,73; H 7,34; N 9,87

Gemessen: C 67,61; H 7,35; N 9,85

#### Beispiel 62:

##### Herstellung von N-[7-(Benzoxazol-2-ylthio)heptyl]-N'-(2,6-diisopropylphenyl)harnstoff:

**[0149]** DPPA (123 mg, 0,45 mmol) wurde zu einer DMF-Lösung (1 ml) an 8-Bromooctansäure (100 mg, 0,45 mmol) und Kaliumcarbonat (68 mg, 0,49 mmol) gegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Eine Chloroformlösung (2 ml) des sich ergebenden 8-Bromooctansäureazids (95 mg, 0,38 mmol) wurde unter Refluxieren 30 Minuten erhitzt, wozu eine Chloroformlösung (1 ml) an 2,6-Diisopropylanilin (68 mg, 0,38 mmol) gegeben wurde, und es wurde unter Refluxieren weitere 15 Stunden erhitzt. Nach der Umsetzung wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Chloroform/Methanol = 20/1) aufgereinigt, um 112 mg (Ausbeute: 63%) N-(7-Bromheptyl)-N'-(2,6-diisopropylphenyl)harnstoff als farblose pulverige Kristalle zu erhalten.

**[0150]** Kaliumcarbonat (19 mg, 0,14 mmol) und 18-Krone-6 (3 mg, 0,01 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (3 ml) der sich ergebenden Bromverbindung (50 mg, 0,13 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (19 mg, 0,14 mmol) gegeben und 2 Stunden bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit

Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Der Rückstand wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Hexan/Ethylacetat = 3/2) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ethylacetat-Hexan erneut kristallisiert. 48 mg (Ausbeute: 82%) des vorgesehenen Produkts wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 129–130°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3313, 2929, 1625, 1501, 1130

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,15 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,34–1,52 (8H, m), 1,78–1,89 (2H, m), 3,07–3,14 (2H, m), 3,21 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,35 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,60 (1H, br s), 7,02–7,23 (4H, m), 7,29–7,35 (2H, m), 7,56–7,63 (2H, m)

EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 467 ( $\text{M}^+$ ), 203 (100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$

Berechnet: C 69,34; H 7,97; N 8,99

Gemessen: C 69,25; H 8,15; N 9,22

#### Beispiel 63:

Herstellung von N-[2-(Benzothiazol-2-ylthio)ethyl]-N'-(2,6-diisopropylphenyl)harnstoff:

**[0151]** DPPA (63 mg, 0,23 mmol) wurde zu einer DMF-Lösung (0,5 ml) an 3-(Benzothiazol-2-ylthio)propionsäure (50 mg, 0,21 mmol) und Triethylamin (23 mg, 0,23 mmol) gegeben und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Eine Chloroformlösung (2 ml) des so erhaltenen 3-(Benzothiazol-2-ylthio)propionsäureazids (55 mg, 0,21 mmol) wurde unter Refluxieren 30 Minuten erhitzt, wozu eine Chloroformlösung (1 ml) an 2,6-Diisopropylanilin (39 mg, 0,22 mmol) gegeben wurde, und es wurde unter Refluxieren weitere 13 Stunden erhitzt. Nach der Umsetzung wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand wurde durch präparative Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Hexan/Aceton = 4/1) aufgereinigt. Die sich ergebenden Kristalle wurden aus Aceton-Hexan-Ether erneut kristallisiert, um 32 mg (Ausbeute: 37%) des vorgesehenen Produkts als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

Smp.: 197–198°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3385, 3304, 2962, 1648, 1375

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,13 (12H, d,  $J = 7,0$  Hz), 3,13 (2H, sept,  $J = 7,0$  Hz), 3,51–3,58 (2H, m), 4,55 (2H, t,  $J = 6,5$  Hz), 6,05 (1H, br s), 7,08–7,23 (4H, m), 7,36 (1H, m), 7,47 (1H, m), 7,62–7,71 (2H, m)

EIMS  $m/z$ -Wert (relative Intensität): 413 ( $\text{M}^+$ ), 203 (100)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{OS}_2$

Berechnet: C 63,89; H 6,58; N 10,16

Gemessen: C 63,59; H 6,70; N 10,00

#### Beispiel 64:

Herstellung von N-[2-(Benzoxazol-2-ylthio)ethyl]-N'-(2,4-difluorphenyl)harnstoff:

**[0152]** DPPA (152 mg, 0,55 mmol) wurde zu einer DMF-Lösung (1 ml) an 3-(Benzoxazol-2-ylthio)propionsäure (112 mg, 0,50 mmol) und Triethylamin (56 mg, 0,55 mmol) gegeben und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Eine Chloroformlösung (3 ml) des so erhaltenen 3-(Benzoxazol-2-ylthio)propionsäureazids (123 mg, 0,50 mmol) wurde unter Refluxieren 30 Minuten erhitzt, wozu eine Chloroformlösung (1 ml) an 2,4-Difluoranilin (65 mg, 0,50 mmol) gegeben wurde, und es wurde unter Refluxieren weitere 15 Stunden erhitzt. Nach der Umsetzung wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Ethylacetat = 3/1) aufgereinigt. Die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ethylacetat-Hexan erneut kristallisiert, um 94 mg (Ausbeute: 54%) des vorgesehenen Produkts als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

Smp.: 228–229°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3311, 1649, 1435, 1396, 1282

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :

3,54–3,63 (2H, m), 4,32 (2H, t,  $J = 6,1$  Hz), 6,52 (1H, br s), 6,88 (1H, m), 7,03 (1H, m), 7,22–7,34 (2H, m), 7,38–7,48 (2H, m), 7,73–7,85 (2H, m)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 349 ( $M^+$ ), 199 (100)

Elementaranalyse: für  $C_{16}H_{13}F_2N_3O_2S$

Berechnet: C 55,01; H 3,75; N 12,03

Gemessen: C 55,28; H 3,80; N 12,04

#### Beispiel 65:

Herstellung von N-[4-(Benzoxazol-2-ylthio)butyl]-N'-(2,4-difluorphenyl)harnstoff:

**[0153]** DPPA (181 mg, 0,66 mmol) wurde zu einer DMF-Lösung (1 ml) an 5-(Benzoxazol-2-ylthio)pentansäure (150 mg, 0,60 mmol) und Triethylamin (66 mg, 0,66 mmol) gegeben und 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ether extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Eine Chloroformlösung (2 ml) des so erhaltenen 5-(Benzoxazol-2-ylthio)pentansäureazids (147 mg, 0,53 mmol) wurde unter Refluxieren 30 Minuten erhitzt, wozu eine Chloroformlösung (1 ml) an 2,4-Difluoranilin (77 mg, 0,60 mmol) gegeben wurde, und es wurde unter Refluxieren weitere 15 Stunden erhitzt. Nach der Umsetzung wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie (Entwickler: Hexan/Ethylacetat = 3/1) aufgereinigt. Die sich ergebenden Kristalle wurden aus Ethylacetat-Hexan erneut kristallisiert, um 82 mg (Ausbeute: 36%) des vorgesehenen Produkts als farblose nadelartige Kristalle zu erhalten.

Smp.: 112–113°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3328, 2943, 1641, 1501, 1453

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ) $\delta$ :

1,67–1,79 (2H, m), 1,87–2,00 (2H, m), 3,29–3,42 (4H, m), 5,35 (1H, br s), 6,41 (1H, s), 6,76–6,88 (2H, m), 7,21–7,33 (2H, m), 7,45 (1H, m), 7,59 (1H, m), 7,97 (1H, m)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 377 ( $M^+$ ), 155 (100)

Elementaranalyse: für  $C_{18}H_{17}F_2N_3O_2S$

Berechnet: C 57,28; H 4,54; N 11,13

Gemessen: C 57,42; H 4,55; N 11,06

#### Beispiel 66:

Herstellung von 9-(Benzoxazol-2-ylsulfinyl)-N-(2,6-diisopropylphenyl)nonanamid:

**[0154]** m-Chlorperoxybenzoesäure (206 mg, 0,80 mmol) wurde zu einer Methylenchloridlösung (2 ml) an 9-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)nonanamid (187 mg, 0,40 mmol) unter Kühlen mit einem Eisbad gegeben und 15 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer 10%igen Lösung an Natriumhydrogensulfid verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Säulenchromatographie (20 g Silicagel, Entwickler: Hexan:Aceton = 5:1–10:3) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Hexan-Aceton-Pentan erneut kristallisiert und farblose Kristalle (54 mg, Ausbeute: 28%) des vorgesehenen Produkts wurden erhalten.

Smp.: 71–73°C

IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 3434, 3238, 2964, 1646, 1089

$^1H$ -NMR ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,12 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,34–1,89 (12H, m), 2,32 (3H, s), 3,09 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,31–3,49 (2H, m), 7,09 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,09 (1H, d,  $J = 6,8$  Hz), 7,19 (1H, dd,  $J = 8,4, 6,8$  Hz), 7,50 (2H, td,  $J = 7,6, 1,4$  Hz), 7,78 (2H, ddd,  $J = 7,6, 1,4, 0,9$  Hz), 8,61 (1H, br s)

EIMS m/z-Wert (relative Intensität): 466 ( $M^+ - 16$ ), 204 (100)

Elementaranalyse: für  $C_{28}H_{38}N_2O_3S$

Berechnet: C 69,68; H 7,93; N 5,80; S 6,64

Gemessen: C 69,52; H 7,86; N 5,79; S 6,69

#### Beispiel 67:

Herstellung von 9-(Benzoxazol-2-ylsulfonyl)-N-(2,6-diisopropylphenyl)nonanamid:

**[0155]** m-Chlorperoxybenzoesäure (322 mg, 1,25 mmol) wurde zu einer Methylenchloridlösung (3 ml) an 9-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,6-diisopropylphenyl)nonanamid (233 mg, 0,50 mmol) unter Kühlen mit einem Eis-

bad gegeben und 30 Minuten gerührt und sodann 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer 10%igen Lösung an Natriumhydrogensulfid verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Säulenchromatographie (15 g Silicagel, Entwickler: Hexan:Aceton = 5:1–5:2) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Aceton-Hexan-Ether erneut kristallisiert und farblose nadelartige Kristalle (192 mg, Ausbeute: 77%) des vorgesehenen Produkts wurden erhalten.

Smp.: 108–111°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3431, 3230, 2931, 1647, 1346

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,12 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,26–1,69 (10H, m), 1,85 (2H, quint,  $J = 7,6$  Hz), 2,32 (2H, m), 3,09 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,66 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,08 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,09 (1H, d,  $J = 6,6$  Hz), 7,19 (1H, dd,  $J = 8,5, 6,6$  Hz), 7,54 (1H, ddd,  $J = 8,1, 7,3, 1,5$  Hz), 7,62 (1H, ddd,  $J = 7,8, 7,3, 1,5$  Hz), 7,83 (1H, ddd,  $J = 8,1, 1,5, 0,8$  Hz), 7,92 (1H, ddd,  $J = 7,8, 1,5, 0,8$  Hz), 8,59 (1H, br s)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$

Berechnet: C 67,44; H 7,68; N 5,62; S 6,64

Gemessen: C 67,38; H 7,70; N 5,61; S 6,69

#### Beispiel 68:

##### Herstellung von 2-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,4,6-trifluorphenyl)acetoamid:

**[0156]** Kaliumcarbonat (61 mg, 0,44 mmol) wurde zu einer Acetonlösung (2 ml) an 2-Mercaptobenzoxazol (60 mg, 0,4 mmol) und 2-Brom-N-(2,4,6-trifluorphenyl)acetoamid (107 mg, 0,4 mmol) gegeben und 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und sodann wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck verdampft und der sich ergebende Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie (Entwickler: Methylenchlorid:Hexan:Ether = 6:6:1) aufgereinigt und die sich ergebenden Kristalle wurden aus Aceton-Hexan erneut kristallisiert und farblose nadelartige Kristalle (79 mg, Ausbeute: 59%) des vorgesehenen Produkts wurden erhalten.

Smp.: 138–140°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3432, 3263, 1683, 1545, 1510

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ :

4,06 (2H, s), 6,66–6,76 (2H, m), 7,28–7,37 (2H, m), 7,50 (1H, m), 7,62 (1H, m), 9,33 (1H, br s)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Berechnet: C 53,26; H 2,68; N 8,28

Gemessen: C 53,38; H 2,59; N 8,13

#### Beispiel 69:

##### Herstellung von 6-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,4,6-trifluorphenyl)hexanamid:

**[0157]** 6-Bromhexanoylchlorid (234 mg, 1,1 mmol) wurde schrittweise und tropfenweise zu einer Chloroformlösung (3 ml) an 2,4,6-Trifluoranilin (147 mg, 1,0 mmol) und Triethylamin (11 mg, 1,1 mmol) unter Kühlen mit einem Eisbad gegeben und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde konzentriert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit 1 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der sich ergebende Feststoff aus Hexan-Ether erneut kristallisiert und 6-Brom-N-(2,4,6-trifluorphenyl)hexanamid (283 mg, Ausbeute: 87%) wurde als farblose nadelartige Kristalle erhalten. Kaliumcarbonat (45 mg, 0,33 mmol) und 18-Krone-6 (8 mg, 0,03 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (2 ml) des sich ergebenden Anilids (97 mg, 0,3 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (45 mg, 0,3 mmol) gegeben und 1,5 Stunden bei 80°C gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Die sich ergebenden Kristalle wurden aus Hexan-Ether erneut kristallisiert und farblose nadelartige Kristalle (106 mg, Ausbeute: 90%) des vorgesehenen Produkts wurden erhalten.

Smp.: 124–125°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3439, 3260, 1677, 1530, 1455

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,55–1,65 (2H, m), 1,83 (2H, quint,  $J = 7,2$  Hz), 1,91 (2H, quint,  $J = 7,2$  Hz), 2,46 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 3,32 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 6,69–6,76 (2H, m) 6,84 (1H, br s), 7,21–7,30 (2H, m), 7,43 (1H, m), 7,57 (1H, m)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Berechnet: C 57,86; H 4,34; N 7,10

Gemessen: C 57,98; H 4,38; N 6,98

#### Beispiel 70:

##### Herstellung von 9-(Benzoxazol-2-ylthio)-N-(2,4,6-trifluorphenyl)nonanamid:

**[0158]** Oxalylchlorid (95 mg, 0,75 mmol) wurde zu einer Chloroformlösung (1 ml) an 9-Bromnonansäure (119 mg, 0,5 mmol) und einem Tropfen an DMF gegeben und das sich ergebende Gemisch wurde 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch und Toluol wurden azeotrop abdestilliert und sodann wurde eine Chloroformlösung (1 ml) des kondensierten Rückstands in eine Chloroformlösung (0,5 ml) an 2,4,6-Trifluoranilin (74 mg, 0,5 mmol) und Triethylamin (76 mg, 0,75 mmol) unter Kühlen mit einem Eisbad eingetropt und 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das sich ergebende Gemisch wurde konzentriert und der sich ergebende Rückstand wurde mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde mit 0,5 N HCl, einer wässrigen gesättigten Lösung an Natriumhydrogencarbonat, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Chromatographie (Silicagel 20 g, Entwickler: Hexan:Aceton = 20:3) aufgereinigt. Die sich ergebenden Kristalle wurden aus Aceton-Hexan erneut kristallisiert und 9-Brom-N-(2,4,6-trifluorphenyl)nonanamid (137 mg, Ausbeute: 75%) wurde als farblose nadelartige Kristalle (Smp. 65–66°C) erhalten. Kaliumcarbonat (69 mg, 0,45 mmol) und 18-Krone-6 (8 mg, 0,03 mmol) wurden zu einer DMF-Lösung (1 ml) des sich ergebenden Anilids (110 mg, 0,3 mmol) und 2-Mercaptobenzoxazol (45 mg, 0,3 mmol) gegeben und 3 Stunden bei 80°C gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Der sich ergebende Rückstand wurde durch Silicagel-Chromatographie (Silicagel 10 g, Entwickler: Hexan:Aceton = 5:2) aufgereinigt. Die sich ergebenden Kristalle wurden aus Aceton-Hexan erneut kristallisiert und das vorgesehene Produkt (94 mg, Ausbeute: 72%) wurde als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 108–109°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3437, 3261, 2930, 1678, 1533

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6$ -DMSO) $\delta$ :

1,32–1,52 (8H, m), 1,73 (2H, m), 1,83 (2H, quint,  $J = 7,3$  Hz), 2,39 (2H, m) 3,31 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 6,68–6,78 (3H, m), 7,20–7,31 (2H, m), 7,43 (1H, m), 7,60 (1H, m)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

Berechnet: C 60,54; H 5,31; N 6,42

Gemessen: C 60,47; H 5,51; N 6,41

#### Beispiel 71:

##### Herstellung von N-[6-(Benzoxazol-2-ylthio)hexyl]-N'-(2,6-diisopropylphenyl)-N-heptylharnstoff:

**[0159]** Ein Gemisch von n-Heptylamin (1,21 g, 10,5 mmol) und 6-Hexanolacton (1,14 g, 10 mmol) wurde 3 Stunden bei 100°C gerührt und sodann aus Ether-Hexan kristallisiert, um 1,77 g (Ausbeute 78%) N-Heptyl-6-hydroxyhexanamid als farblose Kristalle zu erhalten.

**[0160]** Lithiumaluminiumhydrid (189 mg, 5 mmol) wurde zu einer wasserfreien THF-Lösung (7 ml) des vorstehenden Amids (454 mg, 2 mmol) gegeben und das sich ergebende Gemisch wurde 2 Stunden unter Argon-Atmosphäre refluxiert. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ether (30 ml) verdünnt und eine wässrige gesättigte Lösung an Ammoniumchlorid (0,4 ml) wurde zu dem Gemisch gegeben und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und mit wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet. Die Gemischlösung wurde durch ein Kissen von Cerite filtriert. Das Filtrat wurde konzentriert, um den Rückstand zu erhalten, der aus Ether und Hexan kristallisiert wurde, und 6-Heptylamino-1-hexanol (223 mg, Ausbeute: 52%) wurde als farblose Kristalle erhalten. Dieses Amin (213 mg, 1 mmol) wurde zu einer Chloroformlösung (2 ml) an 2,6-Diisopropylphenylisocyanat (207 mg, 1 mmol) gegeben und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der erhaltene Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie (Silicagel 15 g, Entwickler: Chlo-

roform:Methanol = 98:2) aufgereinigt. Die sich ergebenden Kristalle wurden aus Aceton-Hexan erneut kristallisiert, um 370 mg N'-(2,6-Diisopropylphenyl)-N-heptyl-N-(6-hydroxyhexyl)harnstoff (Ausbeute: 88%) als farblose Kristalle zu erhalten.

**[0161]** Methansulfonylchlorid (69 mg, 0,6 mmol) wurde tropfenweise zu einer wasserfreien THF-Lösung (5 ml) des vorstehenden Alkohols (210 mg, 0,5 mmol), Triethylamin (71 mg, 0,7 mmol) und 4-Dimethylaminopyridin (6 mg, 0,05 mmol) unter Kühlen mit einem Eisbad gegeben und 2 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und es wurde mit Ethylacetat verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung in dieser Reihenfolge gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde verdampft. Sodann wurde der Rückstand durch Silicagel-Chromatographie (Silicagel 10 g, Entwickler: Hexan:Aceton = 10:1) aufgereinigt. Die sich ergebenden Kristalle wurden aus Aceton-Hexan erneut kristallisiert und 152 mg (Ausbeute: 70%) des vorgesehenen Produkts wurden als farblose nadelartige Kristalle erhalten.

Smp.: 125–126°C

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3338, 2929, 1623, 1505, 1454

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) $\delta$ :

0,86 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 1,11 (12H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,22–1,65 (16H, m), 1,81 (2H, quint,  $J = 7,2$  Hz), 3,15 (2H, sept,  $J = 6,8$  Hz), 3,23–3,37 (6H, m), 7,05 (1H, d,  $J = 6,6$  Hz), 7,15 (1H, dd,  $J = 8,1, 6,6$  Hz), 7,22–7,34 (2H, m), 7,50–7,61 (2H, m)

Elementaranalyse: für  $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$

Berechnet: C 71,83; H 8,95; N 7,61

Gemessen: C 71,80; H 9,11; N 7,54

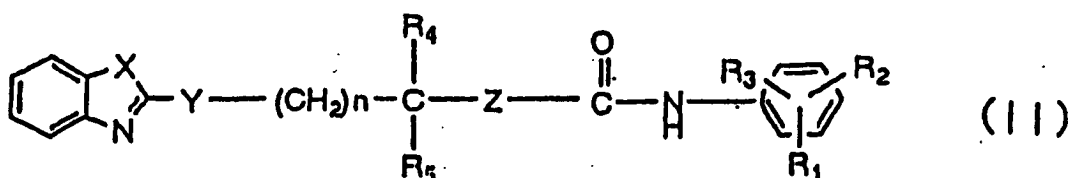
#### Vorteile der Erfindung

**[0162]** Erfindungsgemäß werden Verbindungen bereitgestellt, die hervorragende ACAT-hemmende Aktivitäten aufweisen.

**[0163]** Die erfindungsgemäßen Verbindung sind, da sie hervorragende ACAT-hemmende Aktivitäten, insbesondere selektive ACAT-hemmende Aktivitäten aufweisen, in pharmazeutischen Zusammensetzungen mit wenigen Nebenwirkungen, insbesondere als Arzneimittel für Arteriosklerose geeignet.

#### Patentansprüche

1. Anilidverbindungen der allgemeinen Formel (II):



worin  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Niederalkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Niederalkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Phosphorsäuregruppe oder eine Aminogruppe, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Niederalkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einer Arylgruppe und einer Aralkylgruppe, worin der aromatische Ring in diesen Substituenten weiter mit Niederalkylgruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und Niederalkoxygruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, darstellen (mit der Ausnahme, dass alle Gruppen  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  zusammen Wasserstoffatome sind), oder

jegliche zwei der Gruppen  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_3$  zusammen eine Alkylendioxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bilden,

$R_4$  und  $R_5$  gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Niederalkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine Niederalkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen darstellen und

$R_4$  und  $R_5$  zusammen eine Niederalkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bilden können, bei der eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls durch Sauerstoff- und/oder Schwefelatome substituiert sein können,

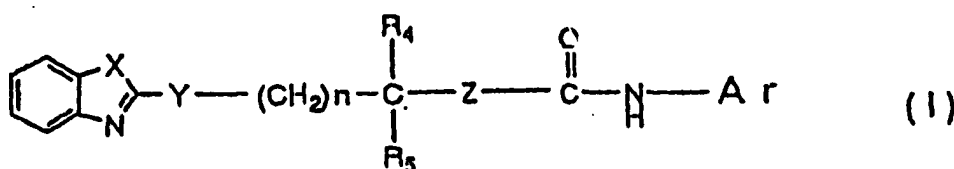
X eine -NH--Gruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatome darstellt (mit der Ausnahme, dass X ein N-Atom ist, wenn Y ein S-Atom ist),

Y eine -NH--Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatome oder eine Sulfoxid- oder Sulfongruppe darstellt (mit

der Ausnahme, dass Y ein S-Atom ist, wenn X ein N-Atom ist),  
Z eine Einfachbindung darstellt und  
n eine ganze Zahl von 1 bis 15 darstellt,  
und ihre Salze und Solvate.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend eine jegliche der Verbindungen und ihre Salze und Solvate, wie in Anspruch 1 dargelegt, und einen pharmazeutisch verträglichen Träger, die ein ACAT-Hemmer, ein Hemmer der intrazellulären Cholesterinübertragung, ein Blutcholesterin-Unterdrückungsmittel oder ein Mittel gegen Schaumbildung bei Makrophagen ist.

3. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I):

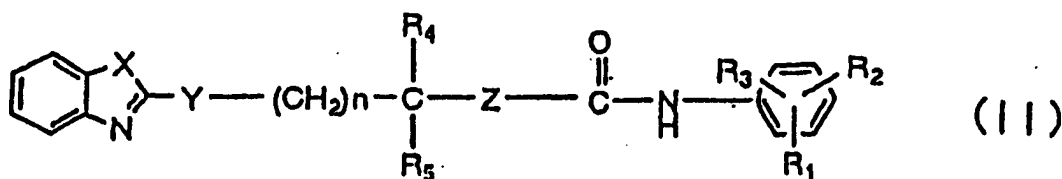


worin Ar eine Arylgruppe, gegebenenfalls substituiert mit Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Niederalkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einer Niederalkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einem Halogenatom, einer Hydroxylgruppe, einer Phosphorsäuregruppe, einer Sulfonamidogruppe und einer Aminogruppe, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Niederalkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einer Arylgruppe und einer Arylgruppe, worin der aromatische Ring in diesen Substituenten weiter mit Niederalkylgruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und Niederalkoxygruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, darstellt, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Niederalkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine Niederalkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen darstellen und R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> zusammen eine Niederalkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bilden können, bei der eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls durch Sauerstoff- und/oder Schwefelatome substituiert sein können, X eine -NH--Gruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatome darstellt, Y eine -NH--Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatome oder eine Sulfoxid- oder Sulfongruppe darstellt, Z eine Einfachbindung oder eine -NR<sub>6</sub>--Gruppe darstellt,

R<sub>6</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Niederalkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen darstellt und n eine ganze Zahl von 0 bis 15 darstellt,

und ihrer Salze und Solvate zur Herstellung eines Mittels für eine Behandlung unter Verwendung eines ACAT-Hemmers, eines Hemmers der intrazellulären Cholesterinübertragung, eines Blutcholesterin-Unterdrückungsmittels oder eines Mittels gegen Schaumbildung bei Makrophagen.

4. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (II):



worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Niederalkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, eine Niederalkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Phosphorsäuregruppe, eine Sulfonamidgruppe oder eine Aminogruppe, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einer Niederalkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, einer Arylgruppe und einer Arylgruppe, worin der aromatische Ring in diesen Substituenten weiter mit Niederalkylgruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und Niederalkoxygruppen mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, darstellen oder jegliche zwei der Gruppen R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> zusammen eine Alkyldioxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bilden,

R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> gleich oder verschieden sind und jeweils ein Wasserstoffatom, eine Niederalkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder eine Niederalkoxygruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen darstellen und R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> zusammen eine Niederalkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bilden können, bei der eine oder mehrere Methylengruppen gegebenenfalls durch Sauerstoff- und/oder Schwefelatome substituiert sein können, X eine -NH--Gruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatome darstellt, Y eine -NH--Gruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatome oder eine Sulfoxid- oder Sulfongruppe darstellt,

Z eine Einfachbindung oder eine  $-NR_6-$ -Gruppe darstellt,

$R_6$  ein Wasserstoffatom oder eine Niederalkylengruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen darstellt und  $n$  eine ganze Zahl von 0 bis 15 darstellt,

mit der Maßgabe, dass, wenn X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist, Y ein Schwefelatom ist und Z eine Einfachbindung ist, sodann alle Gruppen  $R_1$  bis  $R_5$  nicht gleichzeitig Wasserstoffatome sein dürfen, und ihrer Salze und Solvate zur Herstellung eines Mittels für eine Behandlung unter Verwendung eines ACAT-Hemmers, eines Hemmers der intrazellulären Cholesterinübertragung, eines Blutcholesterin-Unterdrückungsmittels oder eines Mittels gegen Schaumbildung bei Makrophagen.

5. Verwendung wie in Anspruch 3 oder 4 beansprucht, wobei die Verbindung zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung oder Verhinderung von Hyperlipämie, Arteriosklerose, cerebrovaskulären Störungen, ischämischer Kardiopathie, ischämischer Enteropathie und Aortenaneurisma verwendet wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen