

---

Octroiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8300269**

Nederland

⑲ NL

---

- ⑤4 **Gesubstitueerde ureum- en thiouremverbindingen met antiatherosclerotische werkzaamheid; werkwijze voor het bereiden daarvan; farmaceutische preparaten met anti-atherosclerotische werkzaamheid; werkwijze voor het behandelen van atherosclerose.**
- ⑤1 Int.Cl<sup>3</sup>.: C07C 127/17, C07C 157/09, C07D 307/66, C07D 317/68.
- ⑦1 Aanvrager: American Cyanamid Company te Wayne, New Jersey, Ver. St. v. Am.
- ⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.  
Vereenigde Octrooibureaux  
Nieuwe Parklaan 107  
2587 BP 's-Gravenhage.

- 
- ②1 Aanvraag Nr. 8300269.
- ②2 Ingediend 25 januari 1983.
- ③2 Voorrang vanaf 26 januari 1982, 26 januari 1982.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 342693 , 342698 .
- ⑥2 - -

- 
- ④3 Ter inzage gelegd 16 augustus 1983.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

Gesubstitueerde ureum- en thioureumverbindingen met anti-atherosclerotische werkzaamheid; werkwijze voor het bereiden daarvan; farmaceutische preparaten met anti-atherosclerotische werkzaamheid; werkwijze voor het behandelen van atherosclerose.

De uitvinding heeft betrekking op gesubstitueerde ureum- en thioureumverbindingen, die bruikbaar zijn als farmaceutische middelen, waarvan een aantal nieuwe verbindingen zijn. De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding zijn anti-atherosclerotische middelen, die in staat zijn om verbetering te brengen in atherosclerose door de vorming of ontwikkeling van atheromateuze lesies in de arteriewanden van zoogdieren tegen te werken. De uitvinding heeft eveneens betrekking op de chemische bereiding van de hier beschreven verbindingen. Bovendien heeft de uitvinding betrekking op farmaceutische preparaten voor het gebruik maken van deze verbindingen in de ziektebehandeling bij zoogdieren. Verder heeft de uitvinding betrekking op werkwijzen voor het behandelen van atherosclerose op een wijze die gericht is op vermindering, tot staan brengen of omkeren van het verloop van de ziekte.

Verscheidene ureum- en thioureumverbindingen kunnen in de literatuur worden aangetroffen, bijvoorbeeld in J. Med. Chem. 18, 1024 (1975); Chem. Absts. 95: 6758m (1981) en 91: 74631g (1979); Amerikaanse octrooischriften 2,688,039; 3,335,142; 3,856,952; 3,903,130; en in Duits Offenlegungsschrift 29 28 485. De in de literatuur aangetroffen verbindingen worden beschreven als nuttige herbiciden, plantengroei-regulatoren, bactericiden, pesticiden, fungiciden, algaciden, fotografische sensibilisatoren, antihelminthica, sympatholytica, en antivirale middelen. De in het Duitse Offenlegungsschrift 29 28 485 beschreven ureumverbindingen worden als bruikbaar voor het belemmeren van lipide absorptie opgegeven. Er zijn echter geen publicaties die de tetraagesubstitueerde ureum en thioureumverbindingen volgens de onderhavige uitvinding of hun gebruik in de behandeling van atherosclerose of hyperlipidemie beschrijven.

Atherosclerose is een vorm van arteriosclerose, die gekarakteriseerd wordt door lipide-ophoping in en verdikking van de arteriewanden van zowel arteries met middelmatige afmetingen als arteries met grote afmetingen. De arteriewanden worden daardoor verzwakt en de

elasticiteit en werkzame inwendige grootte van de arterie nemen af. Atherosclerose is de meest algemene oorzaak voor ischemische hart-  
ziekten en is medisch gezien van groot belang omdat de occlusie van  
arteries met middelmatige en grote afmetingen de toevoer van bloed  
5 naar vitale organen zoals de hartspieren en de hersenen verkleint.  
De gevolgen van atherosclerose omvatten ischemische hartziekten, hart-  
stilstand, het leven bedreigende arrhythmieën, seniliteit en beroertes.

Het feit dat cholesterol een hoofdcomponent van atherosclero-  
tische lesies of plekken is, is meer dan 100 jaar bekend. Verscheidene  
10 onderzoekers hebben de rol van cholesterol in de vorming en ontwikke-  
ling van lesies bestudeerd en, wat belangrijker is, ook onderzocht  
of de vorming van lesies kan worden verhinderd of de ontwikkeling van  
lesies kan worden tot staan gebracht of omgekeerd. Thans is bekend  
[Adams, et al., *Atherosclerosis*, 13, 429 (1974)] dat atheromateuze  
15 lesies een grotere hoeveelheid veresterde cholesterol in tegenstelling  
tot niet-veresterde cholesterol bevatten dan de omringende, niet door de  
ziekte aangetaste arteriewand. De intracellulaire verestering van  
cholesterol met vetzuren wordt gekatalyseerd door het enzym vet-acyl  
CoA:cholesterolacyltransferase of ACAT en de ophoping en opslag van  
20 cholesterylesters in de arteriewand is verbonden met een verhoogde  
activiteit van dit enzym [Hashimoto and Dayton, *Atherosclerosis*, 28,  
447 (1977)]. Bovendien worden cholesterylesters langzamer uit cellen  
verwijderd dan niet-veresterde cholesterol  
[Bondjers en Bjorkerud, *Atherosclerosis*,  
25 15, 273 (1972) en 22, 379 (1975)]. Inhibitie van het ACAT-enzym zou  
derhalve de snelheid waarmee de cholesterol wordt veresterd verkleinen,  
de ophoping en opslag van cholesterylesters in de arteriewand vermin-  
deren, en de vorming en ontwikkeling van atheromateuze lesies verhin-  
deren of inhiberen. De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding  
30 zijn zeer krachtige inhibitoren van het ACAT-enzym. Deze verbindingen  
zijn derhalve bruikbaar voor het regelen en verlagen van het chole-  
sterylestergehalte van de arteriewanden bij zoogdieren, en voor het  
verminderen van de ophoping en opslag van cholesterol in de arterie-  
wanden van zoogdieren. Verder inhiberen de verbindingen volgens de  
35 uitvinding de vorming of ontwikkeling van artherosclerotische lesies  
in zoogdieren.

Het bewijsmateriaal dat hyperlipidemie één van de factoren is die betrokken is bij de coronaire hartziekten is zeer indrukwekkend. Een zeer belangrijk onderzoek, uitgevoerd in Framingham, Massachusetts (Cordon en Verter, 1969) in meer dan 5000 personen gedurende meer dan 5 12 jaar toonde een verband tussen hoge concentraties van bloedcholesterol en een verhoogd risico voor een hartaanval. Hoewel er vele oorzaken voor coronaire arterieziekten bestaan, is één van de meest constante factoren de verhoogde concentratie van lipiden in het bloedplasma. Aangetoond is (Carlson and Bottiger, 1972) dat een gecombineerde verhoging van cholesterol en triglyceriden het grootste risico voor coronaire hartziekten brengt. De meeste patiënten met ischemische hartziekten of perifere vaatziekten bleken hyperlipoproteïnemie te hebben, waarbij lipoproteïnen met zeer lage dichtheid en/of lage dichtheid waren betrokken (Lewis, et al., 1974).

15 Thans is gevonden dat bepaalde leden van deze klasse van verbindingen op veilige en doelmatige wijze beide serumlipiden in warmbloedige dieren kunnen verlagen. Een dergelijke werking op de lipiden in het serum wordt zeer bruikbaar geacht voor de behandeling van atherosclerose. Voor enige tijd heeft men het wenselijk geacht om de 20 serumlipidegehalten te verlagen en de verstoring van het lipoproteïne-evenwicht in zoogdieren te corrigeren als preventieve maatregel tegen atherosclerose. De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding werken niet door late stadia van de cholesterolbiosynthese te blokkeren en leiden derhalve niet tot een ophoping van tussenprodukten zoals desmosterol, 25 dat even ongewenst is als cholesterol zelf. Verbindingen met de combinatie van therapeutisch gunstige eigenschappen, die bezeten worden door de verbindingen volgens de onderhavige uitvinding, kunnen veilig aan warmbloedige zoogdieren worden toegediend voor de behandeling van hyperlipidemische en atherosclerotische toestanden, aangetroffen in 30 patiënten met of zonder gevoeligheid voor hartaanvallen, voor perifere of cerebrale vaatziekten en voor beroertes.

De verbindingen volgens de uitvinding vertonen anti-atherosclerotische werkzaamheid en de uitvinding is niet beperkt tot een bepaald mechanisme van anti-atherosclerotische werking.

35 Meer in het bijzonder heeft de uitvinding betrekking op bepaalde nieuwe verbindingen, die kunnen worden weergegeven met

formule 1 van het formuleblad, waarin X ten minste een substituent  
voorstelt, gekozen uit de groep waterstof, alkyl met 1-4 koolstof-  
atomen, alkenyl met 1-4 koolstofatomen, alkynyl met 1-4 koolstofatomen,  
hydroxy, alkoxy met 1-4 koolstofatomen, fenoxo, mercapto, alkylthio  
5 met 1-4 koolstofatomen, amino, alkylamino met 1-4 koolstofatomen,  
dialkylamino waarin elke alkylgroep 1-4 koolstofatomen heeft, halogeen,  
trihalogeennmethyl, alkanoyl met 1-4 koolstofatomen, benzoyl, alkaan-  
amido met 1-4 koolstofatomen, alkaansulfonyl met 1-4 koolstofatomen,  
alkaansulfinyl met 1-4 koolstofatomen, benzeensulfonyl, tolueensulfo-  
10 nyl, nitro, cyano, carboxy, carboalkoxy met 1-4 koolstofatomen,  
carbamoyl, sulfamyl, methyleendioxy, fenyl, ortho-fenyleen, tolyl,  
benzyl, halogeenbenzyl, methylbenzyl en de groep met formule 2,  
waarin Y gekozen wordt uit de groep zuurstof en zwavel;  $R_1$  en  $R_2$  gelijk  
of verschillend zijn en onafhankelijk gekozen worden uit de groep  
15 alkyl met 4-12 koolstofatomen, alkenyl met 4-12 koolstofatomen,  
alkynyl met 4-12 koolstofatomen, cycloalkyl met 4-12 koolstofatomen,  
cycloalkylalkyl met 4-12 koolstofatomen, aralkyl met 7-14 koolstof-  
atomen en aralkyl met 7-14 koolstofatomen, waarin een aromatische  
ring ten minste een substituent draagt, gekozen uit de groep alkyl  
20 met 1-10 koolstofatomen, alkoxy met 1-10 koolstofatomen, fenoxo,  
benzyloxy, methyleendioxy, alkylthio met 1-4 koolstofatomen, fenyl,  
halogeen, trihalogeennmethyl, adamantyl, carboalkoxy met 1-4 koolstof-  
atomen, en nitro;  $R_3$  gekozen is uit de groep waterstof, alkyl met  
1-4 koolstofatomen, alkenyl met 1-4 koolstofatomen, alkynyl met 1-4  
25 koolstofatomen, benzyl, benzyl met ten minste een substituent Z,  
naftyl, fenyl en fenyl met ten minste een substituent Z, waarin Z  
onafhankelijk van X gekozen is uit de groep waaruit X wordt gekozen.

Voorkeursuitvoeringsvormen van de uitvinding zijn die waarin  
Y zuurstof is. Meer geprefereerd worden die verbindingen, waarin X  
30 ten minste een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen of halogeensubsti-  
tuent voorstelt en  $R_1$  en  $R_2$  gelijk of verschillend zijn en onafhanke-  
lijk gekozen zijn uit de groep alkyl met 4-12 koolstofatomen, aralkyl  
met 7-14 koolstofatomen en gesubstitueerde aralkyl met 7-14 koolstof-  
atomen. De meeste voorkeur hebben die verbindingen waarin X ten minste  
35 een methyl- of chloorsubstituent is en Z waterstof, methyl of chloor  
is.

8300269

De uitvinding heeft verder betrekking op een werkwijze voor het bereiden van verbindingen met formule 1a, waarin X ten minste een substituent voorstelt, gekozen uit de groep waterstof, alkyl met 1-4 koolstofatomen, alkenyl met 1-4 koolstofatomen, alkynyl met 1-4 koolstofatomen, hydroxy, alkoxy met 1-4 koolstofatomen, fenoxo, mercapto, alkylthio met 1-4 koolstofatomen, amino, alkylamino met 1-4 koolstofatomen, dialkylamino waarin elke alkylgroep 1-4 koolstofatomen heeft, halogeen, trihalogeenmethyl, alkanoyl met 1-4 koolstofatomen, benzoyl, alkaanamido met 1-4 koolstofatomen, alkaansulfonyl met 1-4 koolstofatomen, alkaansulfinyl met 1-4 koolstofatomen, benzeensulfonyl, tolu eensulfonyl, nitro, cyano, carboxy, carboalkoxy met 1-4 koolstofatomen, carbamoyl, sulfamyl, methyleendioxy, fenyl, ortho-fenyleen, tolyl, benzyl, halogeenbenzyl, methylbenzyl, en de groep met formule 2a, Y gekozen is uit de groep zuurstof en zwavel;  $R_1$  en  $R_2$  gelijk of verschillend zijn en onafhankelijk gekozen zijn uit de groep alkyl met 4-12 koolstofatomen, alkenyl met 4-12 koolstofatomen, alkynyl met 4-12 koolstofatomen, cycloalkyl met 4-12 koolstofatomen, cycloalkylalkyl met 4-12 koolstofatomen, aralkyl met 7-14 koolstofatomen, en aralkyl met 7-14 koolstofatomen, waarin een aromatische ring ten minste een substituent draagt, gekozen uit de groep alkyl met 1-10 koolstofatomen, alkoxy met 1-10 koolstofatomen, fenoxo, benzyloxy, methyleendioxy, alkylthio met 1-4 koolstofatomen, fenyl, halogeen, trihalogeenmethyl, adamantyl, carboalkoxy met 1-4 koolstofatomen, en nitro; waarbij men een arylisocyaanaat of arylthioisocyaanaat met formule 3 laat reageren met een secundair amine met formule 4, waarin de symbolen X, Y,  $R_1$  en  $R_2$  zoals bovenstaand gedefinieerd zijn.

Een specifieke werkwijze voor het bereiden van de verbinding met formulè 1a omvat het laten reageren van een verbinding met formule 5 waarin Y is als gedefinieerd in formule 1a en A en B onafhankelijk gekozen zijn uit de groep halogeen, alkoxy met 1-4 koolstofatomen, alkylthio met 1-4 koolstofatomen, fenoxo, 4-chloorfenoxo, en 4-nitrofenoxo, met een secundair amine met formule 4, waarin  $R_1$  en  $R_2$  zijn zoals gedefinieerd in formule 1a, onder vorming van een tussenprodukt met formule 6 en het daarna laten reageren van het tussenprodukt met een arylamine met formule 7, waarin X is als gedefinieerd in formule 1a.

Weer een andere specifieke werkwijze voor het bereiden van de verbindingen met formule 1a omvat het laten reageren van een verbinding met formule 5, waarin Y is als gedefinieerd in formule 1a en A en B onafhankelijk gekozen zijn uit de groep halogeen, alkoxy met 1-4 koolstofatomen, alkylthio met 1-4 koolstofatomen, fenoxo, 4-chlorofenoxo, en 4-nitrofenoxo, met een arylamine met formule 7, waarin X is als gedefinieerd in formule 1a, onder vorming van een tussenprodukt met formule 8, en het daarna laten reageren van het tussenprodukt met een secundair amine met formule 4, waarin  $R_1$  en  $R_2$  zijn zoals gedefinieerd in formule 1a.

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze voor het behandelen van atherosclerose, het verlagen van het cholesterolestergehalte van de arteriewand, het inhiberen van de ontwikkeling van atherosclerotische lesies, en/of het behandelen van hyperlipidemie in een zoogdier dat aan een dergelijke behandeling behoefte heeft, waarbij aan het zoogdier een werkzame hoeveelheid wordt toegediend van een verbinding met formule 1, waarin X ten minste een substituent voorstelt, gekozen uit de groep waterstof, alkyl met 1-4 koolstofatomen, alkenyl met 1-4 koolstofatomen, alkynyl met 1-4 koolstofatomen, hydroxy, alkoxy met 1-4 koolstofatomen, fenoxo, mercapto, alkylthio met 1-4 koolstofatomen, amino, alkylamino met 1-4 koolstofatomen, dialkylamino waarin elke alkylgroep 2-4 koolstofatomen heeft, halogeen, trihalogeenmethyl, alkanoyl met 1-4 koolstofatomen, benzoyl, alkaanamido met 1-4 koolstofatomen, alkaansulfonyl met 1-4 koolstofatomen, alkaansulfinyl met 1-4 koolstofatomen, benzeensulfonyl, tolueensulfonyl, nitro, cyano, carboxy, carboalkoxy met 1-4 koolstofatomen, carbamoyl, sulfamyl, methyleendioxy, fenyl, ortho-fenyleen, tolyl, benzyl, halogeenbenzyl, methylbenzyl, en de groep met formule 2, Y gekozen is uit de groep zuurstof en zwavel;  $R_1$  en  $R_2$  gelijk of verschillend zijn en onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep alkyl met 4-12 koolstofatomen, alkenyl met 4-12 koolstofatomen, alkynyl met 4-12 koolstofatomen, cycloalkyl met 4-12 koolstofatomen, cycloalkylalkyl met 4-12 koolstofatomen, aralkyl met 7-14 koolstofatomen, en aralkyl met 7-14 koolstofatomen waarin een aromatische ring ten minste een substituent draagt, gekozen uit de groep alkyl met 1-10 koolstofatomen, alkoxy met 1-10 koolstofatomen, fenoxo, benzyloxy, methyleendioxy, alkylthio met

1-4 koolstofatomen, fenyl, halogeen, trihalogeenmethyl, adamantyl, carboalkoxy met 1-4 koolstofatomen, en nitro; en  $R_3$  gekozen is uit de groep waterstof, alkyl met 1-4 koolstofatomen, alkenyl met 1-4 koolstofatomen, alkynyl met 1-4 koolstofatomen, benzyl, benzyl met ten minste een substituent Z, naftyl, fenyl, en fenyl met ten minste een substituent Z, waarin Z onafhankelijk van X gekozen is uit de groep waaruit X is gekozen.

Ten slotte heeft de uitvinding betrekking op een farmaceutisch preparaat en de bereiding daarvan, welk preparaat geschikt is voor het behandelen van atherosclerose, het verlagen van het cholesterol-estergehalte van de arteriewand, het inhiberen van de ontwikkeling van atherosclerotische lesies, en/of het behandelen van hyperlipidemie in een zoogdier dat aan een dergelijke behandeling behoefte heeft, welk preparaat een werkzame hoeveelheid omvat van een verbinding met formule 1, waarin X ten minste een substituent voorstelt, gekozen uit de groep waterstof, alkyl met 1-4 koolstofatomen, alkenyl met 1-4 koolstofatomen, alkynyl met 1-4 koolstofatomen, hydroxy, alkoxy met 1-4 koolstofatomen, fenoxo, mercapto, alkylthio met 1-4 koolstofatomen, amino, alkylamino met 1-4 koolstofatomen, dialkylamino waarin elke alkylgroep 1-4 koolstofatomen bevat, halogeen, trihalogeenmethyl, alkanoyl met 1-4 koolstofatomen, benzoyl, alkaanamido met 1-4 koolstofatomen, alkaansulfonyl met 1-4 koolstofatomen, alkaansulfinyl met 1-4 koolstofatomen, benzeensulfonyl, tolueensulfonyl, nitro, cyano, carboxy, carboalkoxy met 1-4 koolstofatomen, carbamoyl, sulfamyl, methyleendioxy, fenyl, ortho-fenyleen, tolyl, benzyl, halogeenbenzyl, methylbenzyl, en de groep met formule 2, Y gekozen is uit de groep zuurstof en zwavel;  $R_1$  en  $R_2$  gelijk of verschillend zijn en onafhankelijk gekozen zijn uit de groep alkyl met 4-12 koolstofatomen, alkenyl met 4-12 koolstofatomen, alkynyl met 4-12 koolstofatomen, cycloalkyl met 4-12 koolstofatomen, cycloalkylalkyl met 4-12 koolstofatomen, aralkyl met 7-14 koolstofatomen, en aralkyl met 7-14 koolstofatomen waarin een aromatische ring ten minste een substituent draagt, gekozen uit de groep alkyl met 1-10 koolstofatomen, alkoxy met 1-10 koolstofatomen, fenoxo, benzyloxy, methyleendioxy, alkylthio met 1-4 koolstofatomen, fenyl, halogeen, trihalogeenmethyl, adamantyl, carboalkoxy met 1-4 koolstofatomen, en nitro; en  $R_3$  gekozen is uit de

8300269



groep waterstof, alkyl met 1-4 koolstofatomen, alkenyl met 1-4 koolstofatomen, alkynyl met 1-4 koolstofatomen, benzyl, benzyl met ten minste een substituent Z, naphthyl, fenyl, en fenyl met ten minste een substituent Z, waarin Z onafhankelijk van X gekozen is uit de groep  
5 waaruit X is gekozen; alsmede een niet-toxische, farmaceutisch aanvaardbare drager.

Bepaalde ureum- en thiouremverbindingen volgens de uitvinding worden bereid door geactiveerde derivaten van carbonzuren zoals fosgeen, thiofosgeen of fenylchlorformiaat te laten reageren met secundaire amines waarbij een tussenprodukt wordt verkregen, dat bijvoorbeeld een tweevoudig gesubstitueerd carbamyl-chloride is. Dit tussenprodukt wordt op zijn beurt in reactie gebracht met een arylamine waarbij de ureum- of thiouremverbinding wordt verkregen. De bereiding van het tussenprodukt wordt uitgevoerd in een aprotisch oplosmiddel,  
15 zoals tetrahydrofuran, toluen, xyleen, en dergelijke bij temperaturen van ongeveer kamertemperatuur totaan het kookpunt van het oplosmiddel. Het tussenprodukt kan door verdamping worden geïsoleerd en desgewenst door destillatie worden gezuiverd. Het tussenprodukt wordt daarna met een arylamine in reactie gebracht in een aprotisch oplosmiddel zoals  
20 dimethylaceetamide in tegenwoordigheid van een base zoals natriumhydride bij temperaturen van ongeveer kamertemperatuur totaan het kookpunt van het toegepaste oplosmiddel. Een voorbeeld van deze werkwijze is de reactie van fosgeen met N-benzyl-n-butylamine in toluen waarbij het tussenprodukt N-benzyl-N-(n-butyl)carbamylchloride wordt  
25 verkregen, welk tussenprodukt daarna in reactie wordt gebracht met difenylamine in N,N-dimethylaceetamide in tegenwoordigheid van natriumhydride, waarbij 1-benzyl-1-(n-butyl)-3,3-difenylureum wordt verkregen.

Andere ureum- en thiouremverbindingen volgens de uitvinding worden bereid door arylamines te laten reageren met geactiveerde  
30 derivaten van carbonzuren zoals fosgeen of thiofosgeen onder vorming van een tussenprodukt, bijvoorbeeld een arylcarbamylchloride. Dit tussenprodukt wordt daarna met een secundair amine in reactie gebracht onder vorming van de ureum- of thiouremverbinding. De bereiding van dit tussenprodukt wordt uitgevoerd in een aprotische oplosmiddel zoals  
35 tetrahydrofuran, toluen of xyleen bij temperaturen van ongeveer kamertemperatuur totaan het kookpunt van het oplosmiddel in tegen-

woordigheid van een base, bijvoorbeeld N,N-dimethylaniline. Het tussenprodukt wordt daarna met een secundair amine in reactie gebracht in een aprotisch oplosmiddel zoals toluen bij temperaturen van kamertemperatuur of lager totaan het kookpunt van het oplosmiddel. Een  
5 voorbeeld van deze werkwijze is de reactie van fosgeen met N-fenyl-3-chlooraniline onder vorming van het tussenprodukt N-(3-chloorfenyl)-N-fenylcarbamyldichloride, welk tussenprodukt daarna met N-benzyl-n-butylamine in reactie wordt gebracht onder vorming van 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-chloorfenyl)-3-fenylureum.

10 De ureum- en thioureumverbindingen volgens de uitvinding die carboxylgroepen bevatten, worden bereid door basische hydrolyse van de overeenkomstige carboalkoxyureum- en thioureumverbindingen, die bereid zijn volgens de bovenstaand beschreven synthesesmethoden. Evenzo worden de verbindingen die hydroxyl-, mercapto- of aminogroepen  
15 bevatten, bereid door basische hydrolyse van de overeenkomstige O-acetyl, S-acetyl, en N-acetylureum- respectievelijk thioureumverbindingen, waarbij laatstgenoemde eveneens verkregen zijn door de bovenstaand beschreven syntheses voor ureum- en thioureumverbindingen. Als alternatief kunnen ureum- en thioureumverbindingen die hydroxyl-  
20 groepen bevatten, worden bereid door de overeenkomstige methoxyverbindingen onder toepassing van Lewiszuren zoals boortribromide te splitsen.

Bepaalde gesubstitueerde N-benzylanilines, die voor de synthese van enkele van de nieuwe tetra- en penta-substitueerde ureum- en thioureumverbindingen volgens de uitvinding vereiste tussenprodukten zijn, zijn niet bekend. De vereiste N-benzylanilines worden bereid door reacties van  
25 verscheidene benzaldehydes met anilines onder vorming van anils. De anils worden daarna gereduceerd waarbij de gesubstitueerde N-benzylanilines worden verkregen. Een voorbeeld van een dergelijke synthese  
30 omvat de reactie van 2,4-dimethylbenzaldehyde met 2,4-dichlooraniline waarbij N-(2,4-dimethylbenzylideen)-2,4-dichlooraniline wordt verkregen, gevolgd door reductie met natriumboorhydride waarbij N-(2,4-dimethylbenzyl)-2,4-dichlooraniline wordt verkregen.

35 Veel van de ureum- en thioureumverbindingen volgens de uitvinding worden bereid door arylisocyanaten en arylisothiocyanaten te laten reageren met secundaire amines. Deze reacties kunnen worden

uitgevoerd in aprotische oplosmiddelen zoals hexaan, diëthylether, toluëen, tetrahydrofuran en dergelijke bij temperaturen van kamertemperatuur of lager totaan het kookpunt van het toegepaste oplosmiddel. De ureum- en thioureumverbindingen worden geïsoleerd door  
5 filtreren of verdampen van het oplosmiddel, en ze kunnen worden gezuiverd door herkristallisatie, absorptiechromatografie, of destillatie onder verminderde druk. Een voorbeeld van deze werkwijze is de reactie van 2,4-dimethylfenylisocyanaat met di-(n-butyl)amine onder vorming van 1,1-di-(n-butyl)-3-(2,4-dimethylfenyl)ureum.

10 Veel van de secundaire amines die vereist zijn voor de synthese van de ureum- en thioureumverbindingen volgens de uitvinding worden bereid door diboraanreducties van de overeenkomstige amides. Een voorbeeld van deze reactie is de synthese van N-(n-butyl)-2-chlorobenzylamine door diboraanreductie van N-(n-butyl)-2-chlorobenzamide.  
15 Sommige van de amides die vereist zijn voor deze reducties, worden bereid door acylering van primaire amines met carbonzuren volgens aan de deskundigen op zichzelf bekende methoden, bijvoorbeeld door omzetting van het carbonzuur in het overeenkomstige carbonzuurchloride onder toepassing van thionylchloride en daarna reactie van het zuur-  
20 chloride met het primaire amine in tegenwoordigheid van een base. Een voor deze omzetting zeer geschikte methode is de door boortrifluoride-etheraat gekatalyzeerde reactie van een carbonzuur met een primair amine. Een voorbeeld van deze omzetting is de door boortrifluoride-etheraat gekatalyzeerde acylering van 2-chlorobenzylamine  
25 met 3-methoxyfenylazijnzuur onder vorming van N-(2-chlorobenzyl)-3-methoxyfenylaceetamide.

De ureum- en thioureumverbindingen volgens de onderhavige uitvinding worden verkregen als kristallijne vaste stoffen of als destilleerbare vloeistoffen. Ze worden gekarakteriseerd door onderscheiden smelt- of kookpunten en unieke spectra. Ze zijn behoorlijk oplosbaar in organische oplosmiddelen maar in het algemeen minder oplosbaar in water. De verbindingen die carbonzuurgroepen bevatten, kunnen in de alkalymetaal- en aardalkalimetaalzouten worden omgezet door  
30 behandeling met de geschikte metaalhydroxiden en die welke aminogroepen bevatten, kunnen in de ammoniumzouten worden omgezet door  
35 behandeling met organische of anorganische zuren. Beide typen zouten vertonen een hogere oplosbaarheid in water.

De eigenschappen en bruikbaarheid van de verbindingen volgens de uitvinding zullen in samenhang met de onderstaand getoonde specifieke tabellen worden toegelicht.

De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding werden ge-  
5 analyseerd op twee typen biologische werkzaamheid, die gerelateerd zijn aan hun potentieel gebruik als anti-atherosclerotische middelen. De verbindingen werden in vitro getest op hun vermogen om het enzym vetacyl CoA:cholesterolacyltransferase (ACAT) te inhiberen en werden in vitro getest op serumhypolipidemische werkzaamheid zoals gemeten  
10 door hun vermogen om de lipide-absorptie in ratten te inhiberen. De verbindingen werden verder getest op hun vermogen om ACAT te inhiberen overeenkomstig de volgende procedure:

Bijnieren van ratten werden gehomogeniseerd in 0,2M monobasisch kaliumfosfaatbuffer, pH 7,4, en gedurende 15 minuten bij 5°C bij  
15 1000 keer de zwaartekracht gecentrifugeerd. De bovendrijvende vloeistof die de microsomale fractie bevatte, diende als bron voor het cholesterolveresteringsenzym, vetacyl CoA:cholesterolacyltransferase (ACAT). Een mengsel dat 50 dln bovendrijvende vloeistof van de bijnier, 10 dln albumine (BSA) (50 mg/ml), 3 dln van de testverbinding (uit-  
20 eidelijke concentratie 5,2 g/ml), en 500 dln buffer bevatte, werd bij 37°C gedurende 10 minuten aan voorincubatie onderworpen. Na behandeling met 20 dln oleoyl CoA(<sup>14</sup>C-0,4 Ci) werd het mengsel gedurende 10 minuten bij 37°C geïncubeerd. Een controlemengsel, waarin de test-  
25 verbinding was weggelaten, werd bereid en op dezelfde wijze behandeld. De lipiden werden uit het incubatiemengsel in een organisch oplosmiddel geëxtraheerd en door dunnelaagchromatografie gescheiden. De cholesteryl-  
30 esterfractie werd in een scintillatieteller geteld. Deze procedure is een modificatie van de procedure, die beschreven is door Hashimoto, et al., Life Science, 12 (deel II), 1-12 (1973).

De resultaten van deze test aan representatieve verbindingen volgens de uitvinding staan in onderstaande tabel A.

Tabel A

Verbinding	% Inhibitie
1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3,3-difenylureum	75,9
1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-chlorofenyl)-3-fenylureum	72,3
5 1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(2-naftyl)-3-fenylureum	83,6
1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-benzyl-3-fenylureum	81,8
1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3- <i>G</i> -methylfenyl)-3-fenylureum	82,0
1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-methoxyfenyl)-3-fenylureum	82,5
1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(4-isopropoxyfenyl)-3-fenylureum	77,8
10 1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(1-naftyl)-3-fenylureum	76,3
1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(2-naftyl)-3-(3-chlorofenyl)ureum	82,7
1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3,3-di-(2-naftyl)ureum	93,2
1,3-Dibenzyl-1,3-di-( <u>n</u> -butyl)ureum	95,4
1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-methylfenyl)ureum	92,3
15 1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-trifluoromethylfenyl)ureum	85,7
1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(3,5-dichlorofenyl)ureum	90,7
1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(3,4-dichlorofenyl)ureum	95,9
1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-chlorofenyl)ureum	88,6
1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,4-dimethylfenyl)ureum	91,3
20 1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(2-methylfenyl)ureum	78,8
1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(4-methylfenyl)ureum	78,0
1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,3-dimethylfenyl)ureum	85,8
1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,5-dimethylfenyl)ureum	92,7
1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,6-dimethylfenyl)ureum	83,1
25 1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(3,5-dimethylfenyl)ureum	94,2
1-Benzyl-1-[1-(3-methoxyfenyl)-2-fenylethyl]-3-(2,4-dimethylfenyl)ureum	86,4
1-Benzyl-1-[1-(4-benzyloxyfenyl)-2-fenylethyl]-3-(2,4-dimethylfenyl)ureum	93,0
30 1-Benzyl-1-(1,2-difenylethyl)-3-(2,4-dimethylfenyl)ureum	95,0
1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(3,4-dimethylfenyl)ureum	87,1
1-Benzyl-1-[1-(3-methoxyfenyl)-2-fenylethyl]-3-(3-trifluoromethylfenyl)ureum	88,1
35 1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-chloro-2-methoxyfenyl)ureum	84,5

	1-Benzyl-1-(n-butyl)-3-(5-chloro-2-methoxyfenyl) ureum	80,6
	1-Benzyl-1-(n-butyl)-3-fenylthioureum	82,4
	1-(n-Butyl)-1-(2-fluorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	82,6
	1-(n-Butyl)-1-(4-fluorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	80,6
5	1-(n-Butyl)-1-(2-chlorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	95,5
	1-(n-Butyl)-1-(2,6-dichlorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	74,5
	1-(n-Butyl)-1-(4-bromobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	81,0
10	1-(n-Butyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	94,4
	1-(n-Butyl)-1-(4-methylbenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	96,7
	1-(n-Butyl)-1-(4-tert-butylbenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	96,4
	1-(n-Butyl)-1-(4-chlorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	94,6
15	1-(n-Butyl)-1-(4-methoxybenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	94,2
	1-(n-Butyl)-1-(3,4-methyleendioxybenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	88,2
	1-(n-Butyl)-1-(4-trifluoromethylbenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	93,3
20	1-(n-Butyl)-1-(4-fenylbenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	97,1
	1-(n-Decyl)-1-benzyl-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	96,1
	1-(n-Butyl)-1-(2-fenylethyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	87,9
	1-(n-Butyl)-1-[2-(4-fluorofenyl)ethyl]-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	96,1
25	1-(n-Butyl)-1-[2-(4-chlorofenyl)ethyl]-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	93,3
	1-(n-Butyl)-1-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	89,3
	1-(n-Butyl)-1-(3-fenylpropyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	97,4
30	1-(n-Butyl)-1-benzyl-3-(2,4,6-trimethylfenyl) ureum	75,8
	1-(n-Butyl)-1-[4-(n-hexyl)benzyl]-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	93,8
	1-(n-Tetradecyl)-1-benzyl-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	80,3
	1-(n-Octadecyl)-1-benzyl-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	80,3
35	1-(n-Octadecyl)-1-benzyl-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	19,7
	1-(n-Butyl)-1-[2-(3-bromofenyl)ethyl]-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	97,0
	1,1-Dibenzyl-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	89,9
	1,1-Dibenzyl-3-(2-methylfenyl) ureum	77,0

	1,1-Dibenzyl-3-(3-methylfenyl) ureum	88,9
	1,1-Dibenzyl-3-(4-methylfenyl) ureum	86,5
	1,1-Dibenzyl-3-(4-n-butylfenyl) ureum	91,3
	1,1-Dibenzyl-3-(2,3-dimethylfenyl) ureum	88,1
5	1,1-Dibenzyl-3-(2,5-dimethylfenyl) ureum	89,1
	1,1-Dibenzyl-3-(2,6-dimethylfenyl) ureum	56,1
	1,1-Dibenzyl-3-(3,4-dimethylfenyl) ureum	71,8
	1,1-Dibenzyl-3-(3,5-dimethylfenyl) ureum	90,2
	1,1-Dibenzyl-3-(2,4,6-trimethylfenyl) ureum	36,9
10	1,1-Dibenzyl-3-(4-methoxyfenyl) ureum	71,6
	1,1-Dibenzyl-3-(4-n-butoxyfenyl) ureum	90,2
	1,1-Dibenzyl-3-(4-methylthiofenyl) ureum	67,1
	1,1-Dibenzyl-3-(2-chlorofenyl) ureum	87,8
	1,1-Dibenzyl-3-(3-chlorofenyl) ureum	94,2
15	1,1-Dibenzyl-3-(4-chlorofenyl) ureum	77,5
	1,1-Dibenzyl-3-(2-bromofenyl) ureum	93,9
	1,1-Dibenzyl-3-(4-bromofenyl) ureum	79,9
	1,1-Dibenzyl-3-(4-jodofenyl) ureum	85,2
	1,1-Dibenzyl-3-(2,3-dichlorofenyl) ureum	79,7
20	1,1-Dibenzyl-3-(2,4-dichlorofenyl) ureum	83,3
	1,1-Dibenzyl-3-(2,5-dichlorofenyl) ureum	82,4
	1,1-Dibenzyl-3-(3,5-dichlorofenyl) ureum	86,1
	1,1-Dibenzyl-3-(3-trifluoromethylfenyl) ureum	94,2
	1,1-Dibenzyl-3-(3-acetylfenyl) ureum	80,7
25	1,1-Dibenzyl-3-(4-fenoxyfenyl) ureum	94,3
	1,1-Dibenzyl-3-(3-chloro-2-methylfenyl) ureum	83,8
	1,1-Dibenzyl-3-(3-chloro-4-methylfenyl) ureum	94,0
	1,1-Dibenzyl-3-(4-chloro-3-trifluoromethylfenyl) ureum	92,0
	1,1-Dibenzyl-3-(4-chloro-2-trifluoromethylfenyl) ureum	81,8
30	1,1-Dibenzyl-3-(3-methylfenyl) trioureum	71,2
	1,1-Dibenzyl-3-(3-bromofenyl) ureum	91,9
	1,1-Dibenzyl-3-(2,3-dibenzofenyl) ureum	90,0
	1,1-Dibenzyl-3-(5-chloro-2-methylfenyl) ureum	71,3
	1,1-Dibenzyl-3-(3-methoxyfenyl) ureum	87,0
35	1,1-Dibenzyl-3-(2-methoxyfenyl) ureum	91,0
	1,1-Dibenzyl-3-(3-nitrofenyl) ureum	81,3

	1,1-Dibenzyl-3-(2,5-dimethoxyfenyl) ureum	87,9
	1,1-Dibenzyl-3-(2,6-dichlorofenyl) ureum	88,6
	1,1-Dibenzyl-3-(3,4-dichlorofenyl) ureum	94,5
	1,1-Dibenzyl-3-(4-chloro-2-methylfenyl) ureum	62,7
5	1,1-Dibenzyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl) ureum	87,8
	1,1-Dibenzyl-3-(6-chloro-2-methylfenyl) ureum	83,9
	1,1-Dibenzyl-3-(6-ethyl-2-methylfenyl) ureum	73,6
	1,1-Dibenzyl-3-(2,6-diethylfenyl) ureum	72,0
	1,1-Dibenzyl-3-(2,6-isopropylfenyl) ureum	59,1
10	1,1-Dibenzyl-3-(4-nitrofenyl) ureum	52,2
	1,1-Dibenzyl-3-(4-ethoxyfenyl) ureum	95,8
	1,1-Dibenzyl-3-(2,5-difluorofenyl) ureum	72,0
	1,1-Dibenzyl-3-(2,4-dibromofenyl) ureum	81,9
	1,1-Dibenzyl-3-(3-chloro-4-methylfenyl) thioureum	94,1
15	1,1-Dibenzyl-3-(2,4-dimethylfenyl) thioureum	78,7
	1,1-Dibenzyl-3-(3-trifluoromethylfenyl) thioureum	88,6
	1,1-Dibenzyl-3-(2,4,5-trimethylfenyl) ureum	69,1
	1,1-Dibenzyl-3-(fenyl-4-carbonzuur) thioureumethylester	76,6
	1,1-Dibenzyl-3-(3,4-dibenzofenyl) ureum	97,3
20	1,1-Dibenzyl-3-(2-trifluormethylfenyl) ureum	68,4
	1,1-Dibenzyl-3-(4-methylfenyl) ureum	89,8
	1,1-Dibenzyl-3-fenylureum	90,4
	1,1-Dibenzyl-3-(4-carboxyfenyl) ureum	14,1
	1,1-Dibenzyl-3-(4-carbethoxyfenyl) ureum	94,9
25	1-Benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(fenyl) ureum	82,0
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	81,1
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2-methylfenyl) ureum	61,8
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-methylfenyl) ureum	78,4
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(4-methylfenyl) ureum	79,9
30	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(4-N-butylfenyl) ureum	93,5
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,3-dimethylfenyl) ureum	87,6
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,5-dimethylfenyl) ureum	96,1
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,6-dimethylfenyl) ureum	85,3
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3,4-dimethylfenyl) ureum	49,2
35	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3,5-dimethylfenyl) ureum	83,5
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,4,6-trimethylfenyl) ureum	73,4



	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(4-methoxyfenyl) ureum	58,7
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(4-ethoxyfenyl) ureum	78,6
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-methylthiofenyl) ureum	84,7
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2-chlorofenyl) ureum	71,0
5	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-chlorofenyl) ureum	88,3
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-bromofenyl) ureum	86,0
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(4-fluorofenyl) ureum	55,9
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(4-jodofenyl) ureum	83,1
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,3-dichlorofenyl) ureum	71,8
10	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,4-dichlorofenyl) ureum	70,0
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3,5-dichlorofenyl) ureum	79,3
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-trifluoromethylfenyl) ureum	75,0
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-acetylfenyl) ureum	50,9
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(4-acetylfenyl) ureum	55,1
15	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-chloro-2-methylfenyl) ureum	80,2
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-chloro-4-methylfenyl) ureum	91,2
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-chloro-4-fluorofenyl) ureum	90,9
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2-chloro-4-nitrofenyl) ureum	86,7
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(4-chloro-3-trifluoromethylfenyl) ureum	87,3
20	1,1-di-( <u>sec</u> -butyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	78,1
	1,1-di-( <u>n</u> -pentyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	90,3
	1,1-di-(isopentyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	88,7
	1,1-di-( <u>n</u> -hexyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	95,1
	1,1-di-( <u>n</u> -heptyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	91,1
25	1,1-di-( <u>n</u> -decyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	64,0
	1,1-di-( <u>n</u> -octyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	88,6
	1,1-di-(4-cyclohexyl- <u>n</u> -butyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	86,3
	1,1-di-(cyclopentyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	90,4
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,3-dibenzofenyl) ureum	85,1
30	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(4-chloro-2-methylfenyl) ureum	88,0
	1,1-dicyclohexyl-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	94,3
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-methoxyfenyl) ureum	77,1
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-[(3,3-dibutyl)ureum-4-methylfenyl] ureum	94,5
	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,3,5-trichlorofenyl) ureum	61,6
35	1,1-di-(isobutyl)-3-(2-chlorofenyl) ureum	35,4
	1,1-di-(isobutyl)-3-[(3,3-diisobutyl)ureum-4-methylfenyl] ureum	94,7

	1,1-di-(isobutyl)-3-(2,5-dimethylfenyl) ureum	74,3
	1,1-di-(isobutyl)-3-(2,6-dimethylfenyl) ureum	41,2
	1,1-di-(n-butyl)-3-(5-chloro-2-methylfenyl) ureum	75,3
	1,1-di-(n-butyl)-3-(4-n-butylfenyl) ureum	93,5
5	1,1-di-(n-butyl)-3-(4-isopropylfenyl) ureum	76,4
	1,1-di-(3,5,5-trimethylhexyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	90,4
	1,1-di-(2-ethylhexyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	86,2
	1,1-di-(n-nonyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	90,0
10	1,1-di-(n-undecyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	48,9
	1,1-di-(n-dodecyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	26,3
	1-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl]-1-(3-chloro-4-methylbenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	53,3
15	1-[2-(2-methylfenyl)ethyl]-1-(4-bromobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	29,2
	1-[2-(3-trifluoromethylfenyl)ethyl]-1-(2-chlorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	7,8
	1-(2-fluorobenzyl)-1-(2-methoxybenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	41,5
20	1-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl]-1-(4-fluorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	57,4
	1-[2-(4-ethoxyfenyl)ethyl]-1-(2,4-dimethylbenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	34,9
25	1-[2-(3-methylfenyl)ethyl]-1-(3-nitrobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	95,7
	1-[2-(2,5-dimethoxyfenyl)ethyl]-1-(3-chlorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	97,1
	1-(n-butyl)-1-(2-methyl-2,2-difenyl)ethyl-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	97,4
30	1-(n-butyl)-1-(4-hexyloxybenzyl)-3-(2,4,6-trimethylfenyl) ureum	97,1
	1-(n-butyl)-1-(4-heptyloxybenzyl)-3-(2,4,6-trimethylfenyl) ureum	97,3
35	1-(n-butyl)-1-benzyl-3-(4-trifluoroacetyl-amino-3,5-dichlorofenyl) ureum	87,8
	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	91,9
	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,6-trimethylfenyl) ureum	92,8
40	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(4-n-butylfenyl) ureum	92,0

	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(4-fenoxyfenyl) ureum	93,5
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	94,8
5	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,5-trimethylfenyl) ureum	95,3
	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyloxyfenyl)ethyl]-3-(2,4,5-trimethylfenyl) ureum	93,7
	1-(n-heptyl)-1-(4-butyloxybenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	94,6
10	1-(n-heptyl)-1-(4-butyloxybenzyl)-3-(2,4,5-trimethylfenyl) ureum	95,6
	1-benzyl-1-(4-butyloxybenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	91,7
	1-benzyl-1-(4-butyloxybenzyl)-3-(2,4,5-trimethylfenyl) ureum	95,8
15	1-(9-octadecenyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	42,2
	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,5-trimethylfenyl) ureum	90,5
20	1-(9-octadecenyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,5-trimethylfenyl) ureum	9,4
	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyloxyfenyl)ethyl]-3-(2,4,6-trimethylfenyl) ureum	90,0
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4,6-trichlorofenyl) ureum	90,0
25	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-dichlorofenyl) ureum	79,9
	1-(n-heptyl)-4-n-butoxybenzyl)-3-(2-trifluoromethyl-4-chlorofenyl) ureum	89,4
	1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4,6-trichlorofenyl) ureum	95,2
30	1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-dichlorofenyl) ureum	80,0
	1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2-trifluoromethyl-4-chlorofenyl) ureum	85,0
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(3-trifluoromethylfenyl) ureum	82,4
35	1-(n-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(3-trifluoromethylfenyl) ureum	87,0
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-dichlorofenyl) ureum	80,0
40	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2-trifluoromethyl-4-chlorofenyl) ureum	90,0
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,6-trichlorofenyl) ureum	90,0

	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(3-trifluoromethylfenyl) ureum	85,0
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,5-trichlorofenyl) ureum	46,5
5	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2-methyl-4-chlorofenyl) ureum	94,3
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-difluorofenyl) ureum	82,7
10	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2-methyl-4-chlorofenyl) ureum	91,7
	1-(n-heptyl)-1-(2-furyl)-3-(2,4,5-trimethylfenyl) ureum	93,8
	1-(n-heptyl)-1-(2-furyl)-3-(2,4,6-trichlorofenyl) ureum	96,1
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2-methyl-4-chlorofenyl) ureum	92,5
15	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-difluorofenyl) ureum	90,0
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(4-carboëthoxyfenyl) ureum	92,4
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2-methylfenyl) ureum	97,4
20	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(3-methylfenyl) ureum	93,8
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(4-carboxyfenyl) ureum	61,8
	1-(n-heptyl)-1-(2-fenylethyl)-3-(2-methyl-4-chlorofenyl) ureum	93,8
25	1-(n-heptyl)-1-(2-fenylethyl)-3-(2,4,5-trichlorofenyl) ureum	77,3
	1-(n-heptyl)-1-(2-fenylethyl)-3-(2-trifluoromethyl-4-chlorofenyl) ureum	88,3
	1-(n-heptyl)-1-(2-fenylethyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	95,7
	1-(n-heptyl)-1-(2-fenylethyl)-3-(2,4-dichlorofenyl) ureum	91,8
30	1-(n-heptyl)-1-(2-fenylethyl)-3-(2,4-difluorofenyl) ureum	94,1
	1-(n-heptyl)-1-(2-fenylethyl)-3-(3-trifluoromethylfenyl) ureum	88,4
	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyloxyfenyl)ethyl]-3-(2,4,6-trichlorofenyl) ureum	95,0
35	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3-(2,4,6-trichlorofenyl) ureum	95,5
	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3-(2,4-dichlorofenyl) ureum	85,0
40	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3-(2,4,5-trichlorofenyl) ureum	80,0
	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3-(2-trifluoromethyl-4-chlorofenyl) ureum	81,0

	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3-(3-tri-fluoromethylfenyl) ureum	85,0
	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3-(2,4-difluorofenyl) ureum	90,0
5	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3-(2-methyl-4-chlorofenyl) ureum	91,0
	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naftylmethyl)-3-(2,4,6-tri-chlorofenyl) ureum	77,0
10	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naftylmethyl)-3-(2-methyl-4-chlorofenyl) ureum	94,0
	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naftylmethyl)-3-(2,4-difluoro-fenyl) ureum	84,0
	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naftylmethyl)-3-(3-trifluoro-methylfenyl) ureum	80,0
15	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naftylmethyl)-3-(2,4,5-tri-chlorofenyl) ureum	86,0
	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyloxyfenyl)ethyl]-3-(2,4,5-trichlorofenyl) ureum	95,0
20	1-benzyl-1-(4-n-butyloxybenzyl)-3-(2,4,5-trichloro-fenyl) ureum	89,0
	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyloxyfenyl)ethyl]-3-(2,4-difluorofenyl) ureum	70,0
	1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-difluoro-fenyl) ureum	88,0
25	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyloxyfenyl)ethyl]-3-(2,4-difluorofenyl) ureum	91,0
	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyloxyfenyl)ethyl]-3-(2-trifluoromethyl-4-chlorofenyl) ureum	92,0
30	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyloxyfenyl)ethyl]-3-(3-trifluoromethylfenyl) ureum	74,0
	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyloxyfenyl)ethyl]-3-(2-methyl-4-chlorofenyl) ureum	89,3
	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naftylmethyl)-3-(2,4-dichloro-fenyl) ureum	92,0
35	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naftylmethyl)-3-(2-trifluoro-methyl-4-chlorofenyl) ureum	83,0

Inhibitie van de cholesterolabsorptie werd vastgesteld door mannelijke Sprague-Dawley ratten met een gewicht van 150-170 g gedurende 2 weken te voeden op een dieet van 1% cholesterol : 0,5% cholinezuur. Het dieet bevatte ook te testen verbindingen in een dosis van 0,03% van het dieet. Controleratten kregen hetzelfde dieet zonder een toegevoegde verbinding. Aan het eind van de test werden de ratten

door onthoofding gedood. Men verzamelde bloed, centrifugeerde gedurende 10 minuten bij 4°C bij 1,5 kg keer de zwaartekracht, en analyseerde het serum daarna op cholesterol en triglyceriden op enzymatische wijze volgens de methode van Trinder, P., *Analyst*, 77, 321 (1952) op een Centrifichem 400 Analyzer. De levers werden verwijderd, een 0,4 g monster werd uit het centrum van de grote lob gehaald, en het monster werd aan verzeeping onderworpen onder toepassing van 25%-ig verzadigd kaliumhydroxide in ethanol. De verkregen neutrale sterolen werden met petroleumether geëxtraheerd, en het extract werd op cholesterol geanalyseerd. De werkzaamheid van de verbinding in het inhiberen van de cholesterolabsorptie werd gemeten door de verlaging van het serumcholesterolgehalte of het levercholesterolgehalte ten opzichte van de waarden voor de controleratten.

De resultaten van deze test op typerende verbindingen volgens de uitvinding zijn in onderstaande tabel B vermeld.

Tabel B

Verbinding	Resultaat
1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-methyloxyfenyl)-3-fenylureum	Actief
1-1-di-(n-butyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	"
20 1,1-di-(n-butyl)-3-(3,5-dimethylfenyl) ureum	"
1,1-di-(n-butyl)-3-(2-methyl-3-chlorofenyl) ureum	"
1,1-di-(n-butyl)-3-(3,5-dichlorofenyl) ureum	"
1,1-di-(n-butyl)-3-(4-n-butylfenyl) ureum	"
1,1-di-(n-hexyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	"
25 1,1-di-(n-octyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	"
1,1-di-(n-butyl)-3-(2-methylfenyl) ureum	"
1,1-di-(n-pentyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	"
1,1-di-(n-decyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	"
1,1-di-(isopentyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	"
30 1,1-di-(3,5,5-trimethylhexyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	"
1,1-dibenzyl-3-(2-methyl-5-chlorofenyl) ureum	"
1,1-dibenzyl-3-(2,4-dichlorofenyl) ureum	"
1,1-dibenzyl-3-(2-methyl-4-chlorofenyl) ureum	"

	1,1-dibenzyl-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	Actief
	1,1-dibenzyl-3-(3-chloro-4-methylfenyl) ureum	"
	1,1-dibenzyl-3-(2-methoxy-5-methylfenyl) ureum	"
	1,1-dibenzyl-3-(2,3-dimethylfenyl) ureum	"
5	1,1-dibenzyl-3-(3,4-dimethylfenyl) ureum	"
	1,1-dibenzyl-3-(2,4,6-trimethylfenyl) ureum	"
	1,1-dibenzyl-3-(4-n-butylfenyl) ureum	"
	1,1-dibenzyl-3-(3-methylfenyl) thiouream	"
	1,1-dibenzyl-3-(4-fenoxyfenyl) ureum	"
10	1,1-dibenzyl-3-(3-chloro-4-methylfenyl) thiouream	"
	1,1-dibenzyl-3-(2,4-dimethylfenyl) thiouream	"
	1,1-dibenzyl-3-(2,4,5-trimethylfenyl) ureum	"
	1,1-dibenzyl-3-(2-trifluoromethyl-4-chlorofenyl) ureum	"
	1,1-dibenzyl-3-(3-bromofenyl) ureum	"
15	1,1-dibenzyl-3-(2-trifluoromethylfenyl) ureum	"
	1,1-dibenzyl-3-(4-carboëthoxyfenyl) ureum	"
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	"
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,6-dimethylfenyl) ureum	"
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3,5-dimethylfenyl) ureum	"
20	1-benzyl-1-(1,2-difenylethyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	"
	1-(2-fluorobenzyl)-1-(2-methoxybenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	"
	1-(n-butyl)-1-(4-hexyloxybenzyl)-3-(2,4,6-trimethylfenyl) ureum	"
25	1-(n-butyl)-1-(4-heptyloxybenzyl)-3-(2,4,6-trimethylfenyl) ureum	"
	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	"
	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,6-trimethylfenyl) ureum	"
	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(4-n-butylfenyl) ureum	"
30	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	"
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,5-trimethylfenyl) ureum	"
	1-(n-heptyl)-1-(4-butyloxybenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	"
35	1-(n-heptyl)-1-(4-butyloxybenzyl)-3-(2,4,5-trimethylfenyl) ureum	"
	1-benzyl-1-(4-butyloxybenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	"

	1-benzyl-1-(4-butoxybenzyl)-3-(2,4,5-trimethylfenyl)- ureum	Actief
	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,5-trimethylfenyl)- ureum	"
5	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyloxyfenyl)ethyl]-3- (2,4,6-trimethylfenyl) ureum	"
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4,6-trichloro- fenyl) ureum	"
10	1-(n-heptyl)-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-dichlorofenyl)- ureum	"
	1-(n-heptyl)-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2-trifluoromethyl)- 4-chlorofenyl) ureum	"
	1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4,6-trichlorofenyl)- ureum	"
15	1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-dichlorofenyl)- ureum	"
	1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2-trifluoromethyl- 4-chlorofenyl) ureum	"
20	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(3-trifluoromethyl- fenyl) ureum	"
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-dichlorofenyl)- ureum	"
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2-trifluoromethyl- 4-chlorofenyl) ureum	"
25	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4,6-trichloro- fenyl) ureum	"
	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2-methyl-4-chlorofenyl)- ureum	"
30	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-difluorofenyl)- ureum	"
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2-methyl-4-chloro- fenyl) ureum	"
	1-(n-heptyl)-1-(2-furyl)-3-(2,4,5-trimethylfenyl) ureum	"
	1-(n-heptyl)-1-(2-furyl)-3-(2,4,6-trichlorofenyl) ureum	"
35	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2-methyl-4-chloro- fenyl) ureum	"
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-difluorofenyl) ureum	"
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(4-carboëthoxyfenyl)- ureum	"
40	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2-methylfenyl) ureum	"
	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(3-methylfenyl) ureum	"



	1-(n-heptyl)-1-(2-fenylethyl)-2-(2-methyl-4-chloro- fenyl) ureum	Actief
	1-(n-heptyl)-1-(2-fenylethyl)-3-(2-trifluoromethyl- 4-chlorofenyl) ureum	"
5	1-(n-heptyl)-1-(2-fenylethyl)-3-(2,4-dimethyl- fenyl) ureum	"
	1-(n-heptyl)-1-(2-fenylethyl)-3-(2,4-dichlorofenyl)- ureum	"
10	1-(n-heptyl)-1-(2-fenylethyl)-3-(2,4-dichlorofenyl)- ureum	"
	1-(n-heptyl)-1-(2-fenylethyl)-3-(3-trifluoromethyl- fenyl) ureum	"
	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyloxyfenyl)ethyl]- 3-(2,4,6-trichlorofenyl) ureum	"
15	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)- 3-(2,4,6-trichlorofenyl) ureum	"
	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)- 3-(2,4-dichlorofenyl) ureum	"
20	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3- (2,4,5-trichlorofenyl) ureum	"
	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3- (2,4-difluorofenyl) ureum	"
	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyloxybenzyl)-3- (2-methyl-4-chlorofenyl) ureum	"
25	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naftylmethyl)-3-(2,4,6- trichlorofenyl) ureum	"
	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naftylmethyl)-3- (2-methyl-4-chlorofenyl) ureum	"
30	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naftylmethyl)-3- (2,4-difluorofenyl) ureum	"
	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naftylmethyl)-3- (3-trifluoromethylfenyl) ureum	"
	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naftylmethyl)-3- (2,4,5-trichlorofenyl) ureum	"
35	1-benzyl-1-(4-n-butyloxybenzyl)-3-(2,4,5- trichlorofenyl) ureum	"
	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyloxyfenyl)ethyl]- 3-(2,4-difluorofenyl) ureum	"
40	1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-difluoro- fenyl) ureum	"
	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyloxyfenyl)ethyl]- 3-(2-trifluoromethyl-4-chlorofenyl) ureum	"
	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyloxyfenyl)ethyl]- 3-(2-methyl-4-chlorofenyl) ureum	"
45	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naftylmethyl)-3-(2,4-dichlorofenyl)ureum	"

De in de tabellen A en B getoonde tests zijn werkelijk uitgevoerd en de daarin vermelde resultaten werkelijk verkregen of uit de tests geconcludeerd.

Inhibitie van cholesterolabsorptie werd ook vastgesteld door  
5 mannelijke Sprague-Dawley ratten met een gewicht van 150-170 g gedurende twee weken te voeden op een dieet van 1% cholesterol : 0,5% cholinezuur. Het dieet bevatte ook te testen verbindingen in doses van 0,01-0,1% van het dieet. Nadat de ratten gedurende 9 dagen op het testdieet hadden gestaan, werd elke rat door middel van een buisje een  
10 met geluidsgolven behandeld mengsel van [4-<sup>14</sup>C] cholesterol (6 Ci), 0,2 ml trioleïne, 10 mg cholinezuur, 20 mg cholesterol en 2 mg van de testverbinding in 0,8 ml 10%-tige niet-vette droge melk toegediend. De faeces werden na elke periode van 24 uur verzameld voor de resterende 5 dagen gedurende welke de ratten gehouden werden op het dieet  
15 van 1% cholesterol : 0,5% cholinezuur plus testverbinding. Faecale <sup>14</sup>C-neutrale sterolen werden met petroleumether geëxtraheerd uit verzepte faeces door de methode volgens Grundy, S. M. et al., J. Lipid Res., 6, 397 (1965) en in een scintillatieteller geteld. Zure sterolen (galzuren) werden geëxtraheerd door de verzepte faeces aan te zuren  
20 en te extraheren in chloroform : methanol (2 : 1) en de chloroformfase te tellen in een scintillatieteller. Totale extractie van de radioactiviteit (98-100%) uit verzepte faeces werd met deze procedure gerealiseerd.

Radioactiviteit in de lever en bijniere werd vastgesteld door  
25 verzeping en extractie in petroleumether en telling door scintillatietechnieken. Totaal cholesterol in lever en bijniere werd vastgesteld met de colorimetrische methode van Zlatkis, A., et al., J. Lab. Clin. Med., 41, 486 (1953) aan met organisch oplosmiddel geëxtraheerd verzept weefsel, geprepareerd met de methode van Trinder, P., Analyst,  
30 77, 321 (1952). Serum cholesterol en triglyceriden werd enzymatisch geanalyseerd met de methode van Allain, C. C., et al., Clin. Chem. 20 470 (1974) met een centrifichem 400 Analyzer. <sup>14</sup>C-cholesterol in serum werd vastgesteld door directe scintillatietelling.

Het effect van een testverbinding op de cholesterolabsorptie  
35 werd vastgesteld door:

1. toename van het uitgescheiden <sup>14</sup>C-neutraal sterol,
2. afname van het uitgescheiden <sup>14</sup>C-zure sterol,

8300269

3. afname van  $^{14}\text{C}$ -cholesterol of  $^{14}\text{C}$ -cholesterylester in de lever,
  4. afname van  $^{14}\text{C}$ -cholesterol of  $^{14}\text{C}$ -cholesterylester in het serum.
5. Een verbinding werd geacht de cholesterolabsorptie werkzaam te inhiberen wanneer hij aan ten minste de eerste twee criteria voldeed. De resultaten van deze test aan typerende verbindingen volgens de uitvinding staan in onderstaande tabel C.

Tabel C

10	Verbinding	Resultaat
	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	Actief
	1,1-dibenzyl-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	"

De in tabel C getoonde tests zijn werkelijk uitgevoerd en de daarin vermelde resultaten zijn werkelijk verkregen of uit de tests geconcludeerd.

15 Wanneer de verbindingen voor de bovenstaand genoemde toepassing worden gebruikt, kunnen ze worden gecombineerd met één of meerdere farmaceutisch aanvaardbare dragers, bijvoorbeeld oplosmiddelen, verdunningsmiddelen, en dergelijke en kunnen ze oraal worden toegediend in vormen zoals tabletten, capsules, dispergeerbare poeders, granules, suspensies, die bijvoorbeeld ongeveer 0,5-5% suspendermiddelen bevatten, siropen, die bijvoorbeeld ongeveer 10-50% suiker bevatten, en elixers die bijvoorbeeld ongeveer 20-50% ethanol bevatten, en dergelijke, of parenteraal worden toegediend in de vorm van steriele injecteerbare oplossingen of suspensies die ongeveer 0,5-5% suspendermiddel in een isotonisch medium bevatten. Deze farmaceutische preparaten kunnen bijvoorbeeld ongeveer 0,5 tot ongeveer 90% van de actieve stof bevatten in combinatie met de drager, meer gebruikelijk tussen 5 en 60 gew.%.  
25

30 De antiatherosclerotische werkzame dosering van de toegepaste actieve ingrediënt kan variëren in afhankelijkheid van de in het bijzonder toegepaste verbinding, de toedieningswijze, en de ernst van de behandelde toestand. In het algemeen worden echter bevredigende

resultaten verkregen wanneer de verbindingen volgens de uitvinding worden toegediend in een dagelijkse dosering van ongeveer 2 mg tot ongeveer 500 mg/kg lichaamsgewicht van het dier, bij voorkeur toegediend in verdeelde doses die twee tot vier keer per dag worden toegediend, of in de vorm van preparaten met vertraagde afgifte. Voor de meeste grote zoogdieren, bedraagt de totale dagelijkse dosering van ongeveer 100 mg tot ongeveer 5000 mg, bij voorkeur van ongeveer 100 mg tot 2000 mg. Doseringsvormen die geschikt zijn voor inwendig gebruik, omvatten ongeveer 25 mg tot 500 mg van de actieve verbinding in een innig mengsel met een vaste of vloeibare, farmaceutisch aanvaardbare drager. Dit doseringsvoorschrift kan worden bijgesteld om de optimale therapeutische respons te verkrijgen. Zo kunnen bijvoorbeeld verscheidene verdeelde doses dagelijks worden toegediend of kan de dosis in toenemende mate worden verkleind al naar gelang de therapeutische situatie dat vereist. Een uitgesproken praktisch voordeel is dat deze actieve verbindingen zowel oraal alsook langs intraveneuze, intramusculaire of subcutane routes zonodig kunnen worden toegediend. Vaste dragers omvatten zetmeel, lactose, dicalciumfosfaat, microkristallijne cellulose, sucrose, en kaolien, terwijl vloeibare dragers steriel water, polyethyleenglycolen, niet-ionogene oppervlakte-actieve stoffen, en eetbare oliën zoals maïsolie, pinda-olie, en sesamolie omvatten, al naar gelang geschikt is gezien de aard van de actieve ingrediënt en de toedieningsvorm die in het bijzonder gewenst is. Het kan gunstig zijn om gewoonlijk in de bereiding van farmaceutische preparaten toegepaste adjuvantia op te nemen zoals aroma-gevende middelen, kleurstoffen, conserveringsmiddelen en anti-oxidantia, bijvoorbeeld vitamine E, ascorbinezuur, BHT, en BHA.

Vanuit het oogpunt van gemakkelijke bereiding en toediening hebben vaste preparaten als farmaceutische preparaten de voorkeur, in het bijzonder tabletten en hardgevulde of met vloeistof gevulde capsules. Orale toediening van de verbindingen heeft de voorkeur.

Deze actieve verbindingen kunnen ook parenteraal of intraperitoneaal worden toegediend. Oplossingen of suspensies van deze actieve verbindingen als vrije base of als farmacologisch aanvaardbaar zout kunnen worden bereid in water, dat geschikt gemengd is met een oppervlakte-actieve stof zoals hydroxypropylcellulose. Dispersies

kunnen ook worden bereid in glycerol, vloeibare polyethyleenglycolen, en mengsels daarvan in oliën. Onder normale omstandigheden van opslag en gebruik, bevatten deze preparaten een conserveringsmiddel om de groei van microorganismen te verhinderen.

5 De voor injectie geschikte farmaceutische vormen omvatten steriele waterige oplossingen of dispersies en steriele poeders voor het onvoorbereid gereedmaken van steriele injecteerbare oplossingen of dispersies. In alle gevallen moet de vorm steriel zijn en vloeibaar zijn in zodanige mate dat een gemakkelijke behandeling met een  
10 spuit mogelijk is. Hij moet stabiel zijn onder de omstandigheden van de bereiding en opslag en moet geconserveerd worden tegen de verontreinigende werking van microorganismen zoals bacteriën en fungi. De drager kan een oplosmiddel of dispersiemedium zijn, dat bijvoorbeeld water, ethanol, polyol (b.v. glycerol, propyleenglycol, en vloeibare polyethyleenglycol), geschikte mengsels daarvan en plantaardige  
15 oliën bevat.

De bereiding van representatieve verbindingen volgens de uitvinding wordt aan de hand van de volgende specifieke voorbeelden toegelicht.

20 Voorbeeld I

1-Benzyl-1-(n-butyl)-3,3-difenylureum

Een oplossing van 20,0 g fosgeen in 100 ml toluen werd bij 0°C geroerd terwijl een oplossing van 32,6 g N-benzyl-n-butylamine in 50 ml toluen in 15 minuten werd toegevoegd. Het mengsel werd gefiltreerd en het filtraat werd verdampt. Het residu werd door verdamping  
25 gedestilleerd bij 105°C onder een verminderde druk (250-350 µm) waarbij N-benzyl-N-(n-butyl)carbamyldichloride als kleurloze vloeistof werd verkregen.

Een oplossing van 3,89 g difenylamine in 25 ml dimethylaceetamide werd gedurende 1 uur toegevoegd aan een geroerd mengsel van  
30 5,19 g N-benzyl-N-(n-butyl)carbamyldichloride, 0,685 g natriumhydride, en 65 ml dimethylaceetamide onder een stikstofatmosfeer bij 45-50°C. Het mengsel werd gedurende 2 uur bij 50°C geroerd en daarna in water gegoten. Het mengsel werd geëxtraheerd met methyleenchloride, en het  
35 extract werd verdampt. Het residu werd door chromatografie onder toepassing van silicagel als adsorbens en aceton-hexaan als eluens ge-

zuiverd. Na verdamping van het eluens, werd het residu door verdamping gedestilleerd bij 165°C onder verminderde druk (150  $\mu$ m) waarbij 1-benzyl-1-(n-butyl)-3,3-difenylureum als viskeuze, heldere, kleurloze vloeistof werd verkregen.

5 Voorbeeld II

1-Benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-chlorofenyl)-3-fenylureum

Een oplossing van 5,09 g N-fenyl-3-chlooraniline in 20 ml toluen werd toegevoegd aan een oplossing van 4,70 g fosgeen en 3,64 g N,N-dimethylaniline in 55 ml toluen en het mengsel werd tot 10 40°C verwarmd en daarna geroerd terwijl in 45 minuten tot kamertemperatuur werd afgekoeld. Het mengsel werd met water geëxtraheerd, en de organische laag werd afgescheiden en verdampt tot ongeveer de helft van zijn volume. Aan deze oplossing werd 100 ml toluen toegevoegd, gevolgd door 9,80 g N-benzyl-n-butylamine. Het verkregen mengsel werd 15 onder terugvloei koeling gedurende 30 minuten gekookt en daarna met water, 1N zoutzuur en verzadigd met natriumbicarbonaatoplossing gewassen. De organische laag werd afgescheiden, gedroogd boven natriumsulfaat, ontkleurd met actieve houtskool, en verdampt. Het residu werd 20 door verdamping gedestilleerd bij 185-190°C onder verminderde druk (105  $\mu$ m) waarbij 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-chlorofenyl)-3-fenylureum als viskeuze, licht-gele vloeistof werd verkregen.

De verbindingen in onderstaande tabel D werden bereid uit de overeenkomstige amines onder toepassing van fosgeen of thiofosgeen volgens de in de voorbeelden I en II beschreven methoden.

25

Tabel D

Voorbeeld	Verbinding	Smeltpunt
III	1,3-dibenzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-fenylureum	gele olie
IV	1-benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(2-naftyl)-3-fenylureum	oranje olie
V	1-benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-methylfenyl)-3-fenylureum	olie
35 VI	1-benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(4-isopropylfenyl)-3-fenylureum	amberkleurige olie

	VII	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-methoxyfenyl)-3-fenylureum	amberkleurige olie
	VIII	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-chlorofenyl)-3-(2-naftyl)ureum	gele olie
5	IX	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(1-naftyl)-3-fenylureum	amberkleurige olie
	X	1-benzyl-1-(n-butyl)-3,3-dibenzylureum	gele olie
10	XI	1-benzyl-1-(n-butyl)-3,3-di(2-naftyl)ureum	amberkleurige olie
	XII	1-Benzyl-1-(n-butyl)-3-benzyl-3-(4-chlorofenyl)ureum	olie
	XIII	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-benzyl-3-(2,4-dimethylfenyl)ureum	olie
15	XIV	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-benzyl-3-2,4-dichlorofenyl)ureum	olie
	XV	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-nitrobenzyl)-3-(3,5-dimethoxyfenyl)ureum	olie
20	XVI	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,4-dimethylbenzyl)-3-(2,4-difenyl)ureum	olie
	XVII	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,4-dichlorobenzyl)-3-(2,4-dichlorofenyl)ureum	olie
	XVIII	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2-chlorobenzyl)-3-(2-chlorofenyl)ureum	olie
25	XIX	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(4-methylfenyl)-3-(4-methylbenzyl)ureum	olie
	XX	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,4-dimethylbenzyl)-3-(2,4-dichlorofenyl)ureum	olie
30	XXI	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,4-dichlorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl)ureum	olie
	XXII	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-chloro-4-methylbenzyl)-3-(4-methylfenyl)ureum	olie
	XXIII	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,4-dimethylbenzyl)-3-fenylureum	olie
35	XXIV	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-[3,5-di(trifluoromethyl)benzyl]-3-fenylureum	olie
	XXV	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-aminobenzyl)-3-(3,5-dimethoxyfenyl)ureum	156-158°C
40	XXVI	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-benzyl-3-(3-aminofenyl)ureum	96-98°C
	XXVII	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-benzyl-3-(2,4,6-trimethylfenyl)ureum	63-69°C
	XXVIII	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-benzyl-3-(3-nitrofenyl)ureum	gele olie
45	XXIX	1-benzyl-1-(n-butyl)-3-benzyl-3-(3-acetamidofenyl)ureum	olie

Voorbeeld XXX

N-(2,4-Dimethylbenzylideen)-2,4-dichloroaniline

Een mengsel van 26,8 g 2,4-dimethylbenzaldehyde, 32,4 g 2,4-dichloroaniline, 0,20 g p-tolueensulfonzuur, en 150 ml tolueen werd kokend onder terugvloeiakoeling geroerd onder toepassing van een Dean-Stark watervanger. Verdamping van het mengsel gaf een vaste stof die uit ethanol werd herkristalliseerd, waarbij N-(2,4-dimethylbenzylideen)-2,4-dichloroaniline, met een smeltpunt van 102-106°C werd verkregen.

Volgens de methode van voorbeeld XXX bereide anilines zijn vermeld in onderstaande tabel E.

Tabel E

Voorbeeld	Verbinding	Smeltpunt
	XXXI N-benzylideen-2,4,6-trimethylaniline	gele olie
15	XXXII N-benzylideen-2,4-dichloroaniline	60-63°C
	XXXIII N-(4-methylbenzylideen)-3-chloro-4-methylaniline	86-89°C
	XXXIV N-(2,4-dimethylbenzylideen)-2,4-dimethylaniline	118-121°C
20	XXXV N-(2,4-dichlorobenzylideen)-2,4-dimethylaniline	105-107°C
	XXXVI N-(3-nitrobenzylideen)-3,5-dimethoxyaniline	113-116°C
	XXXVII N-benzylideen-4-chloroaniline	60-62°C
25	XXXVIII N-benzylideen-2,4-dimethylaniline	olie
	XXXIX N-(2,4-dichlorobenzylideen)-2,4-dichloroaniline	134-139°C
	XL N-(2-chlorobenzylideen)-2-chloroaniline	111-117°C
30	XLI N-(4-methylbenzylideen)-4-methylaniline	90-93°C
	XLII N-benzylideen-3,5-di(trifluoromethyl)aniline	gele olie
25	XLIII N-(4-benzyloxybenzylideen)-4-carboethoxyaniline	140-142°C
	XLIV N-benzylideen-3-nitroaniline	69-72°C



Voorbeeld XLV

N-(2,4-dimethylbenzyl)-2,4-dichloroaniline

Een mengsel van 13,9 g N-(2,4-dimethylbenzylideen)-2,4-dichloro-  
aniline, 1,89 g natriumborohydride, en 150 ml ethanol werd gedurende  
5 1 uur onder terugvloeiokoeling kokend geroerd, de gelegenheid gegeven  
af te koelen, en in water gegoten. Herkristallisatie uit ethanol gaf  
N-(2,4-dimethylbenzyl)-2,4-dichloroaniline met een smeltpunt van  
88-90°C.

Met de methode volgens voorbeeld XLV bereide anilines zijn  
10 vermeld in onderstaande tabel F.

Tabel F

Voorbeeld	Verbinding	Smeltpunt
	XLVI N-benzyl-2,4,6-trimethylaniline	olie
	XLVII N-benzyl-2,4-dichloroaniline	olie
15	XLVIII N-(4-methylbenzyl)-3-chloro-4-methylaniline	olie
	XLIX N-(2,4-dimethylbenzyl)-2,4-dimethylaniline	72-74°C
20	L N-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dimethylaniline	70-72°C
	LI N-(3-nitrobenzyl)-3,5-dimethyloxyaniline	amberkleurige olie
	LII N-benzyl-4-chloroaniline	48-49°C
	LIII N-benzyl-2,4-dimethylaniline	28-33°C
25	LIV N-(2,4-dichlorobenzyl)-2,4-dichloroaniline	84-86°C
	LV N-(2-chlorobenzyl)-2-chloroaniline	41-44°C
	LVI N-(4-methylbenzyl)-4-methylaniline	50-54°C
30	LVII N-benzyl-3,5-di(trifluoromethyl)aniline	olie
	LVIII N-(4-benzyloxybenzyl)-4-carboethoxyaniline	147-150°C
	LIX N-benzyl-3-nitroaniline	106-108°C

Voorbeeld LX1-Benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,4-dimethylfenyl)ureum

Een oplossing van 4,89 g 2,4-dimethylfenylisocyanaat in 100 ml hexaan werd toegevoegd aan een oplossing van 4,41 g N-benzyl-n-butylamine in 150 ml hexaan en de oplossing werd gedurende 2 uur bij kamertemperatuur geroerd en daarna verdampt. De resterende vaste stof werd herkristalliseerd uit pentaan, waarbij 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,4-dimethylfenyl)ureum met een smeltpunt van 70-71°C werd verkregen.

De verbindingen in tabel G werden bereid uit de overeenkomstige arylisocyanaten of arylisothiocyanaten en secundaire amines volgens de methode van voorbeeld LX.

Tabel G

Voorbeeld	Verbinding	Smeltpunt (°C)
15	LXI 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2-methylfenyl)ureum	48-53
	LXII 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-methylfenyl)ureum	91-92
20	LXIII 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(4-methylfenyl)ureum	102-103
	LXIV 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,3-dimethylfenyl)ureum	77-78
	LXV 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,5-dimethylfenyl)ureum	87-89
25	LXVI 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,6-dimethylfenyl)ureum	125-126
	LXVII 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3,4-dimethylfenyl)ureum	94-95
30	LXVIII 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3,5-dimethylfenyl)ureum	108-109
	LXIX 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2,4,6-trimethylfenyl)ureum	141-144
	LXX 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3,4,5-trimethoxyfenyl)ureum	144-145
35	LXXI 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3,4-dichlorofenyl)ureum	102-105
	LXXII 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3,5-dichlorofenyl)ureum	100-103

	LXXIII	1-benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-tri-fluoromethylfenyl) ureum	86-87
	LXXIV	1-benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-chloro-2-methoxyfenyl) ureum	52-54
5	LXXV	1-benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(5-chloro-4-methoxyfenyl) ureum	61-63
	LXXVI	1-benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-chloro-4-methylfenyl) ureum	gele olie
10	LXXVII	1-benzyl-1-(1,2-difenylethyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	157-158
	LXXVIII	1-benzyl-1-[-(3-methoxyfenyl)-2-fenyl-ethyl]-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	124-126
	LXXIX	1-benzyl-1-[1-(4-benzyloxyfenyl)-2-fenyl]-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	140-141
15	LXXX	1-benzyl-1-[-(3-methoxyfenyl)-2-fenyl-ethyl]-3-(3-trifluoromethylfenyl) ureum	125-126
	LXXXI	1-benzyl-1-( <u>n</u> -pentyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
20	LXXXII	1-benzyl-1-( <u>n</u> -hexyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
	LXXXIII	1-benzyl-1-( <u>n</u> -octal)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
	LXXXIV	1-benzyl-1-( <u>n</u> -undecyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
25	LXXXV	1-benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-fenyl)thio-ureum	83-85
	LXXXVI	1-benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-chloro-2-methoxyfenyl) ureum	52-54
30	LXXXVII	1-benzyl-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(5-chloro-2-methoxyfenyl) ureum	161-163
	LXXXVIII	1-( <u>n</u> -butyl)-1-(2-fluorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	76-77
	LXXXIX	1-( <u>n</u> -butyl)-1-(4-fluorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	78-79
35	XC	1-( <u>n</u> -butyl)-1-(2-chlorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	101-102
	XCI	1-( <u>n</u> -butyl)-1-(2,6-dichlorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	145-146
40	XCII	1-(4-bromobenzyl)-1-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	61-63
	XCIII	1-( <u>n</u> -butyl)-1-(4- <u>n</u> -butylbenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	60-62
	XCIV	1-( <u>n</u> -butyl)-1-(4-methylbenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie

	XCV	1-(n-butyl)-1-(4-tert-butylbenzyl)- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	28-31
	XCVI	1-(n-butyl)-1-(4-chlorobenzyl)-3- (2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
5	XCVII	1-(n-butyl)-1-(4-methoxybenzyl)- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
	XCVIII	1-(n-butyl)-1-(3,4-methyleendi- oxybenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
10	XCIX	1-(n-butyl)-1-(4-trifluoromethyl- benzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
	C	1-(n-butyl)-1-(4-fenylbenzyl)-3- (2,4-dimethylfenyl) ureum	82-83
	CI	1-(n-butyl)-1-(2-fenylethyl)-3- (2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
15	CII	1-(n-butyl)-1-[2-(4-fluorofenyl)ethyl]- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
	CIII	1-(n-butyl)-1-[2-(4-chlorofenyl)ethyl]- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
20	CIV	1-(n-butyl)-1-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
	CV	1-(n-butyl)-1-(3-fenylpropyl)-3- (2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
	CVI	1-(n-butyl)-1-[4-(n-pentyl)benzyl]- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	65-67
25	CVII	1-(n-butyl)-1-[4-(n-hexyl)benzyl]-3- (2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
	CVIII	1-(n-butyl)-1-(3-chlorobenzyl)-3- (2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
	CIX	1-(n-butyl)-1-[4-(n-butoxy)benzyl]- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
30	CX	1-(n-butyl)-1-[4-(n-pentyloxy)benzyl]- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
	CXI	1-(n-butyl)-1-[4-(n-hexyloxy)benzyl]- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
35	CXII	1-(n-butyl)-1-[4-(n-heptyloxy)benzyl]- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
	CXIII	1-(n-butyl)-1-(4-nitrobenzyl)-3-(2,4- dimethylfenyl) ureum	olie
40	CXIV	1-(n-butyl)-1-[2-(2-methylfenyl)ethyl]- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	102-103
	CXV	1-(n-butyl)-1-[2-(3-methylfenyl)ethyl]- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
	CXVI	1-(n-butyl)-1-[2-(4-methylfenyl)ethyl]- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie

	CXVII	1-(n-butyl)-1-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
	CXVIII	1-(n-butyl)-1-[2-(3-fluorofenyl)ethyl]- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
5	CXIX	1-(n-butyl)-1-[2-(2-chlorofenyl)ethyl]- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
	CXX	1-(n-butyl)-1-[2-(3-chlorofenyl)ethyl]- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
10	CXXI	1-(n-butyl)-1-[2-(3-bromofenyl)ethyl]- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
	CXXII	1-(n-butyl)-1-[2-(3,4-methyleendioxy- fenyl)ethyl]-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
15	CXXIII	1-(n-butyl)-1-(2-adamantylethyl)-3- (2,4-dimethylfenyl) ureum	134-135
	CXXIV	1-(n-butyl)-1-( $\alpha$ -cyclohexylbenzyl)-3- (2,4-dimethylfenyl) ureum	112-113
	CXXV	1-(n-butyl)-1-(di-(4-chlorofenyl)methyl)- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	145-147
20	CXXVI	1-(n-butyl)-1-(3,4-dichlorobenzyl)-3- (2,4-dimethylfenyl) ureum	120-121
	CXXVII	1-(n-butyl)-1-(3-trifluoromethylbenzyl)- 1-(4-fluorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl)- ureum	114-115
25	CXXVIII	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naftylmethyl)- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	134-136
	CXXIX	1-(4-methoxybenzyl)-1-(2,4-dichloro- benzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	124-126
30	CXXX	1-(3-chlorobenzyl)-1-(4-methoxybenzyl)- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	108-109
	CXXXI	1-(4-fenylbenzyl)-1-(3,4-dichloro- benzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	103-105
	CXXXII	1-(4-fluorobenzyl)-1-(4-methylbenzyl)- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	128-130
35	CXXXIII	1-(4-chlorobenzyl)-1-(3,4-dimethoxy- benzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	94-96
	CXXXIV	1-(4-fluorobenzyl)-1-(3,4-methyleen- dioxybenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	122-124
40	CXXXV	1-(n-butyl)-1-(4-methylthiobenzyl)- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
	CXXXVI	1-(2,4-dichlorobenzyl)-1-(4-methylthio- benzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	124-125
45	CXXXVII	1-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl]- 1-(3,4-methyleendioxybenzyl)-3- (2,4-dimethylfenyl) ureum	olie

	CXXXVIII	1-[2-(2-methylfenyl)ethyl]-1-(2,4-dichlorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	120-122
	CXXXIX	1-[2-(4-methylfenyl)ethyl]-1-(4-chlorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
5	CXL	1-[2-(4-ethoxyfenyl)ethyl]-1-(2-chlorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
	CXLI	1-[2-(3-fluorofenyl)ethyl]-1-(3-methoxybenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	94-95
	CXLII	1-[2-(3-methoxyfenyl)ethyl]-1-(2-chlorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	73-74
10	CXLIII	1-(3,3-difenylpropyl)-1-(4-fluorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	109-110
	CXLIV	1-(n-butyl)-1-(3,3-difenylpropyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	94-95
15	CXLV	1-(n-butyl)-1-(4-cyclohexylbutyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
	CXLVI	1-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl]-1-(3-chloro-4-methylbenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	gom
20	CXLVII	1-[2-(2-methylfenyl)ethyl]-1-(4-bromobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	126-127
	CXLVIII	1-[2-(3-trifluoromethylfenyl)ethyl]-1-(2-chlorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	115-117
25	CXLIX	1-(2-fluorobenzyl)-1-(2-methoxybenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	96-98
	CL	1-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethyl]-1-(4-fluorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl)-ureum	gom
30	CLI	1-[2-(4-ethoxyfenyl)ethyl]-1-(2,4-dimethylbenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	gom
	CLII	1-[2-(3-methylfenyl)ethyl]-1-(3-nitrobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	99-101
35	CLIII	1-[2-(2,5-dimethoxyfenyl)ethyl]-1-(3-chlorobenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl)-ureum	86-88
	CLIV	1-(n-butyl)-1-(2-methyl-2,2-difenyl)ethyl-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	159-160
	CLV	1-(n-butyl)-1-(4-hexyloxybenzyl)-3-(2,4,6-trimethylfenyl) ureum	90-91
40	CLVI	1-(n-butyl)-1-(4-heptyloxybenzyl)-3-(2,4,6-trimethylfenyl) ureum	86-87
	CLVII	1-(n-butyl)-1-benzyl-3-(4-trifluoroacetyl-amino-3,5-dichlorofenyl) ureum	173-175

	CLVIII	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
	CLIX	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,6-trimethylfenyl) ureum	olie
5	CLX	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(4-n-butylfenyl) ureum	gele olie
	CLXI	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(4-n-fenoxyfenyl) ureum	79-80
10	CLXII	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	gele olie
	CLXIII	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,5-trimethylfenyl) ureum	gele olie
15	CLXIV	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyloxyfenyl)ethyl]-3-(2,4,5-trimethylfenyl)-ureum	157-158
	CLXV	1-(n-heptyl)-1-(4-butyloxybenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	olie
	CLXVI	1-(n-heptyl)-1-(4-butyloxybenzyl)-3-(2,4,5-trimethylfenyl) ureum	gele olie
20	CLXVII	1-benzyl-1-(4-butyloxybenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	vast
	CLXVIII	1-benzyl-1-(4-butyloxybenzyl)-3-(2,4,5-trimethylfenyl) ureum	vast
25	CLXIX	1-(9-octadecenyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	gele olie
	CLXX	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,5-trimethylfenyl) ureum	gele olie
	CLXXI	1-(9-octadecenyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,5-trimethylfenyl) ureum	gele olie
30	CLXXII	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyloxyfenyl)ethyl]-3-(2,4,6-trimethylfenyl) ureum	140-141
	CLXXIII	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4,6-trichlorofenyl) ureum	63-64
35	CLXXIV	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-dichlorofenyl) ureum	gom
	CLXXV	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2-trifluoromethyl-4-chlorofenyl)-ureum	gom
40	CLXXVI	1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4,6-trichlorofenyl) ureum	91-93
	CLXXVII	1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-dichlorofenyl) ureum	gom

	CLXXVIII	1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2-trifluoromethyl-4-chlorofenyl) ureum	gom
	CLXXIX	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(3-trifluoromethylfenyl) ureum	gom
5	CLXXX	1-(n-benzyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(3-trifluoromethylfenyl) ureum	gom
	CLXXXI	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4-dichlorofenyl) ureum	gom
10	CLXXXII	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2-trifluoromethyl-4-chlorofenyl) ureum	gom
	CLXXXIII	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,6-trichlorofenyl) ureum	gom
	CLXXXIV	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(3-trifluoromethylfenyl) ureum	gom
15	CLXXXV	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2,4,5-trichlorofenyl) ureum	gom
	CLXXXVI	1-benzyl-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2-methyl-4-chlorofenyl) ureum	107-108
20	CLXXXVII	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-difluorofenyl) ureum	gom
	CLXXXVIII	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2-methyl-4-chlorofenyl) ureum	gom
	CLXXXIX	1-(n-heptyl)-1-(2-furyl)-3-(2,4,5-trimethylfenyl) ureum	65-67
25	CXC	1-(n-heptyl)-1-(2-furyl)-3-(2,4,6-trichlorofenyl) ureum	gele olie
	CXCI	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2-methyl-4-chlorofenyl) ureum	olie
	CXCII	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2-difluorofenyl) ureum	olie
30	CXCIII	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(4-carboëthoxyfenyl) ureum	65-66
	CXCIV	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(2-methylfenyl) ureum	olie
35	CXCV	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(3-methylfenyl) ureum	olie
	CXCVI	1-(n-heptyl)-1-(4-n-butylbenzyl)-3-(4-carboxyfenyl) ureum	147-149
40	CXCVII	1-(n-heptyl)-1-(2-fenylethyl)-3-(2-methyl-4-chlorofenyl) ureum	gom
	CXCVIII	1-(n-heptyl)-1-(2-fenylethyl)-3-(2,4,5-trichlorofenyl) ureum	gom
	CXCIX	1-(n-heptyl)-1-(2-fenylethyl)-3-(2-trifluoromethyl-4-chlorofenyl) ureum	gom
45			



	CC	1-(heptyl)-1-(2-fenylethyl)- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	gom
	CCI	1-(n-heptyl)-1-(2-fenylethyl)- 3-(2,4-dichlorofenyl) ureum	gom
5	CCII	1-(n-heptyl)-1-(2-fenylethyl)- 3-(2,4-difluorofenyl) ureum	gom
	CCIII	1-(n-heptyl)-1-(2-fenylethyl)- 3-(3-trifluoromethylfenyl) ureum	gom
10	CCIV	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyl- oxyfenyl) ethyl]-3-(2,4,6-tri- chlorofenyl) ureum	131-133
	CCV	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyl- oxybenzyl)-3-(2,4,6-trichloro- fenyl) ureum	olie
15	CCVI	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyl- oxybenzyl)-3-(2,4-dichlorofenyl)- ureum	olie
	CCVII	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyl- oxybenzyl)-3-(2,4,5-trichloro- fenyl) ureum	olie
20	CCVIII	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyl- oxybenzyl)-3-(2-trifluoromethyl-4- chlorofenyl) ureum	olie
	CCIX	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyl- oxybenzyl)-3-(3-trifluoromethylfenyl)- ureum	olie
25	CCX	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyl- oxybenzyl)-3-(2,4-difluorofenyl) ureum	olie
	CCXI	1-(4-n-pentylbenzyl)-1-(4-n-pentyl- oxybenzyl)-3-(2-methyl-4-chlorofenyl)- ureum	olie
30	CCXII	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naftylmethyl)- 3-(2,4,6-trichlorofenyl) ureum	157-159
	CCXIII	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naftylmethyl)- 3-(2-methyl-4-chlorofenyl) ureum	168-169
35	CCXIV	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naftylmethyl)- 3-(2,4-difluorofenyl) ureum	122-124
	CCXV	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naftylmethyl)- 3-(3-trifluoromethylfenyl) ureum	127-129
40	CCXVI	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naftylmethyl)- 3-(2,4,5-trichlorofenyl) ureum	110-113
	CCXVII	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyl- oxyfenyl) ethyl]-3-(2,4,5-trichlorofenyl)- ureum	142-145
45	CCXVIII	1-benzyl-1-(4-n-butyloxybenzyl)-3- (2,4,5-trichlorofenyl) ureum	olie

	CCXIX	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyloxy-fenyl)ethyl]-3-(2,4-difluorofenyl) ureum	84-85
	CCXX	1-benzyl-1-(4-n-butoxybenzyl)-3-(2,4-difluorofenyl) ureum	olie
5	CCXXI	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyloxy-fenyl)ethyl]-3-(2,4-difluorofenyl) ureum	126-128
	CCXXII	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyloxy-fenyl)ethyl]-3-(2-trifluoromethyl-4-chlorofenyl) ureum	99-101
10	CCXXIII	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyloxy-fenyl)ethyl]-3-(3-trifluoromethyl-fenyl) ureum	102-104
	CCXXIV	1-benzyl-1-[2-fenyl-1-(4-benzyloxy-fenyl)ethyl]-3-(2-methyl-4-chloro-fenyl) ureum	125-126
15	CCXXV	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naftylmethyl)-3-(2,4-dichlorofenyl) ureum	96-98
	CCXXVI	1-(4-chlorobenzyl)-1-(1-naftylmethyl)-3-(2-trifluoromethyl-4-chlorofenyl)-ureum	geel glas
20			

Voorbeeld CCXXVII

1-Benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-chlorofenyl) ureum

Een oplossing van 1,56 g fenylchloroformiaat in 50 ml ether werd druppelsgewijs toegevoegd aan een geroerde oplossing van 2,55 g  
25 3-chloroaniline in 35 ml ether. Het mengsel werd gedurende 1 uur bij kamertemperatuur geroerd en daarna gefiltreerd. Het filtraat werd verdampt en het residu werd gekristalliseerd uit hexaan, waarbij fenyl-N-(3-chloorfenyl)carbamaat werd verkregen.

Een oplossing van 1,46 g fenyl N-(3-chlorofenyl)carbamaat in  
30 15 ml tetrahydrofuran werd toegevoegd aan een oplossing van 1,92 g N-benzyl-n-butylamine in 20 ml tetrahydrofuran en het mengsel werd gedurende 24 uur onder terugvloeiokoeling kokend geroerd. Het mengsel verdund met hexaan en het neerslag werd door filtratie verzameld. Herkristallisatie uit pentaan gaf 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(3-chlorofenyl)-  
35 ureum met een smeltpunt van 69-70°C.

Voorbeeld CCXXVIII

1-(Benzyl-1-(n-butyl)-3-(4-carboxyfenyl) ureum

Een oplossing van 5,30 g 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(4-carbo-ethoxyfenyl)ureum in 100 ml ethanol werd behandeld met 25 ml 1N waterig

natriumhydroxyde, onder terugvloei-  
koeling kokend gedurende 16 uur ge-  
roerd, de gelegenheid gegeven om af te koelen, aangezuurd met 1N zout-  
zuur en gefiltreerd. De vaste stof werd herkristalliseerd uit ethanol  
waarbij 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(4-carboxyfenyl)ureum als witte vaste  
5 stof werd verkregen.

Voorbeeld CCXXIX

1-Benzyl-1-(n-butyl)-3-(2-hydroxy-3-chlorofenyl)ureum

Een oplossing van 1,73 g 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(2-methoxy-  
3-chlorofenyl)ureum en 1,00 ml boortribromide in 40 ml methyleen-  
10 chloride werd bij kamertemperatuur gedurende 3 dagen geroerd en met  
water verdund. De organische laag werd afgescheiden, gedroogd en ver-  
dampt. Het residu werd gekristalliseerd uit hexaan, waarbij 1-benzyl-  
1-(n-butyl)-3-(2-hydroxy-3-chlorofenyl)ureum met een smeltpunt van  
59-62°C werd verkregen.

15 Voorbeeld CCXXX

N-(2-Chlorobenzyl)-3-methoxyfenylacetamide

Een mengsel van 12,5 g 3-methoxyfenylazijnzuur, 21,2 g 2-  
chlorobenzylamine, 15,1 g triëthylamine, 19,3 ml boortrifluoride-  
etheraat, en 500 ml toluen werd gedurende 18 uur onder terugvloei-  
20 koeling kokend geroerd onder toepassing van een Dean-Stark watervanger  
en de gelegenheid gegeven om af te koelen. Het mengsel werd geëxtra-  
heerd met waterig natriumhydroxyde, verdund zoutzuur en water. De res-  
terende organische oplossing werd daarna verdampt en het residu werd  
gekrystalliseerd uit hexaan, waarbij N-(2-chlorobenzyl)-3-methoxyfenyl-  
25 acetamide als gele vaste stof met een smeltpunt van 89-91°C werd  
verkregen.

Voorbeeld CCXXXI

N-(n-butyl)-2-chlorobenzylamine

Een oplossing van 21,2 g N-(n-butyl)-2-chlorobenzamide in  
30 100 ml tetrahydrofuran werd onder koeling toegevoegd aan 200 ml 1M  
boraan in tetrahydrofuran, en het mengsel werd gedurende 18 uur onder  
terugvloei-koeling kokend geroerd, de gelegenheid gegeven om af te  
koelen en behandeld met 6N zoutzuur. Het organische oplosmiddel werd  
verdampt, en het residu werd verdeeld over ether en waterige natrium-  
35 hydroxydeoplossing. De etherlaag werd afgescheiden, gedroogd en ver-  
dampt. Het residu werd gedestilleerd, waarbij N-(n-butyl)-2-chloro-  
benzylamine als kleurloze vloeistof met een kookpunt van 65-75°C bij  
60 ... werd verkregen.

8300269

Voorbeeld CCXXXII

1,1-Dibenzyl-3-(2,4-dimethylfenyl)ureum

Een oplossing van 4,89 g 2,4-dimethylfenylisocyaanaten in 100 ml hexaan werd toegevoegd aan een oplossing van 5,32 g dibenzylamine in 150 ml hexaan, en de oplossing werd gedurende 2 uur bij kamertemperatuur geroerd en daarna verdampt. De resterende vaste stof werd herkristalliseerd uit pentaan waarbij 1,1-dibenzyl-3-(2,4-dimethylfenyl)ureum met een smeltpunt van 124-126°C werd verkregen.

De in tabel H getoonde ureum- en thioureumverbindingen werden bereid uit de overeenkomstige arylisocyanaten of arylisothiocyanaten en secundaire amines volgens de methode van voorbeeld IX, of werden in de handel verkregen.

Tabel H

Voorbeeld	Verbinding	Smeltpunt (°C)
15	CCXXXIII 1,1-dibenzyl-3-(2-methylfenyl)ureum	witte vaste stof
	CCXXXIV 1,1-dibenzyl-3-(3-methylfenyl)ureum	126-128
	CCXXXV 1,1-dibenzyl-3-(4-methylfenyl)ureum	170-172
	CCXXXVI 1,1-dibenzyl-3-(4-n-butylfenyl)ureum	104-106
	CCXXXVII 1,1-dibenzyl-3-(2,3-dimethylfenyl)ureum	witte vaste stof
20	CCXXXVIII 1,1-dibenzyl-3-(2,5-dimethylfenyl)ureum	" " "
	CCXXXIX 1,1-dibenzyl-3-(2,6-dimethylfenyl)ureum	" " "
	CCXL 1,1-dibenzyl-3-(3,4-dimethylfenyl)ureum	" " "
	CCXLI 1,1-dibenzyl-3-(3,5-dimethylfenyl)ureum	gele vaste stof
25	CCXLII 1,1-dibenzyl-3-(2,4,5-trimethylfenyl)ureum	141-142
	CCXLIII 1,1-dibenzyl-3-(2,4,6-trimethylfenyl)ureum	163-165
	CCXLIV 1,1-dibenzyl-3-(4-methoxyfenyl)ureum	crème-kleurige vaste stof
	CCXLV 1,1-dibenzyl-3-(4-n-butoxyfenyl)ureum	119-120
30	CCXLVI 1,1-dibenzyl-3-(4-methylthiofenyl)ureum	196-198
	CCXLVII 1,1-dibenzyl-3-(2-chlorofenyl)ureum	witte vaste stof
	CCXLVIII 1,1-dibenzyl-3-(3-chlorofenyl)ureum	" " "
	CCXLIX 1,1-dibenzyl-3-(4-chlorofenyl)ureum	" " "
	CCL 1,1-dibenzyl-3-(2-bromofenyl)ureum	118-119

	CCLI	1,1-dibenzyl-3-(4-bromofenyl) ureum	witte vaste stof
	CCLII	1,1-dibenzyl-3-(4-jodofenyl) ureum	233-235
	CCLIII	1,1-dibenzyl-3-(2,3-dichlorofenyl)- ureum	witte vaste stof
5	CCLIV	1,1-dibenzyl-3-(2,4-dichlorofenyl)- ureum	" " "
	CCLV	1,1-dibenzyl-3-(2,5-dichlorofenyl)- ureum	" " "
10	CCLVI	1,1-dibenzyl-3-(3,5-dichlorofenyl)- ureum	144-145
	CCLVII	1,1-dibenzyl-3-(3-trifluoromethyl- fenyl) ureum	crème-kleurige vaste stof
	CCLVIII	1,1-dibenzyl-3-(3-acetylphenyl) ureum	124-127
15	CCLIX	1,1-dibenzyl-3-(4-carboëthoxy- fenyl) ureum	91-93
	CCLX	1,1-dibenzyl-3-(4-fenoxyfenyl) ureum	144-146
	CCLXI	1,1-dibenzyl-3-(3-chloro-2-methyl- fenyl) ureum	138-139
20	CCLXII	1,1-dibenzyl-3-(3-chloro-4-methyl- fenyl) ureum	witte vaste stof
	CCLXIII	1,1-dibenzyl-3-(4-chloro-3-trifluoro- methylfenyl) ureum	146-148
	CCLXIV	1,1-dibenzyl-3-(4-chloro-2-trifluoro- methylfenyl) ureum	82-83
25	CCLXV	1,1-dibenzyl-3-(3-methylfenyl) thiourem	95-96
	CCLXVI	1,1-dibenzyl-3-(2,3-dibenzofenyl) ureum	witte vaste stof
	CCLXVII	1,1-dibenzyl-3-(5-chloro-2-methyl- fenyl) ureum	" " "
	CCLXVIII	1,1-dibenzyl-3-(3-methoxyfenyl) ureum	" " "
30	CCLXIX	1,1-dibenzyl-3-(2-methoxyfenyl) ureum	crème-kleurige vaste stof
	CCLXX	1,1-dibenzyl-3-(3-nitrofenyl) ureum	gele vaste stof
	CCLXXI	1,1-dibenzyl-3-(2,5-dimethoxyfenyl)- ureum	crème-kleurige vaste stof
	CCLXXII	1,1-dibenzyl-3-(2,6-dichlorofenyl) ureum	witte vaste stof
35	CCLXXIII	1,1-dibenzyl-3-(3,4-dichlorofenyl) ureum	" " "
	CCLXXIV	1,1-dibenzyl-3-(4-chloro-2-methyl- fenyl) ureum	" " "
	CCLXXV	1,1-dibenzyl-3-(2-methoxy-5-methyl- fenyl) ureum	" " "
40	CCLXXVI	1,1-dibenzyl-3-(6-chloro-2-methylfenyl)- ureum	" " "

	CCLXXVII	1,1-dibenzyl-3-(6-ethyl-2-methylfenyl) ureum	witte vaste stof
	CCLXXVIII	1,1-dibenzyl-3-(2,6-diethylfenyl) ureum	" " "
5	CCLXXIX	1,1-dibenzyl-3-(2,6-diisopropylfenyl) ureum	" " "
	CCLXXX	1,1-dibenzyl-3-(4-nitrofenyl) ureum	gele vaste stof
	CCLXXXI	1,1-dibenzyl-3-(4-ethoxyfenyl) ureum	129-130
10	CCLXXXII	1,1-dibenzyl-3-(2,5-difluorofenyl) ureum	67-68
	CCLXXXIII	1,1-dibenzyl-3-(2,4-dibromofenyl) ureum	107-108
15	CCLXXXIV	1,1-dibenzyl-3-(3-chloro-4-methylfenyl) thiouream	109-110
	CCLXXXV	1,1-dibenzyl-3-(2,4-dimethylfenyl) thiouream	159-161
	CCLXXXVI	1,1-dibenzyl-3-(3-trifluoromethylfenyl) thiouream	107-108
20	CCLXXXVII	1,1-dibenzyl-3-(4-carboethoxyfenyl) thiouream	108-110
	CCLXXXVIII	1,1-dibenzyl-3-(3,4-dibenzofenyl) ureum	170-172
	CCLXXXIX	1,1-dibenzyl-3-(2-trifluoromethylfenyl) ureum	111-114
25	CCXC	1,1-dibenzyl-3-(4-methylfenyl) ureum	witte vaste stof
	CCXCI	1,1-dibenzyl-3-fenylureum	" " "

Voorbeeld CCXCII

1,1-Dibenzyl-3-(3-bromofenyl) ureum

Een oplossing van 1,56 g fenylchloroformiaat in 50 ml ether  
 30 werd druppelsgewijze toegevoegd aan een geroerde oplossing van 3,44 g  
 3-bromoaniline in 35 ml ether, het mengsel werd gedurende 1 uur bij  
 kamertemperatuur geroerd en daarna gefiltreerd. Het filtraat werd  
 verdampt, en het residu werd gekristalliseerd uit hexaan, waarbij  
 fenyl N-(3-bromofenyl)carbamaat met een smeltpunt van 89-90°C werd  
 35 verkregen.

Een oplossing van 1,46 g fenyl N-(3-bromofenyl)carbamaat in  
 15 ml tetrahydrofuran werd toegevoegd aan een oplossing van 2,32 g  
 dibenzylamine in 20 ml tetrahydrofuran en het mengsel werd verdund  
 met hexaan en het neerslag door filtratie verzameld. Herkristallisatie  
 40 uit pentaan gaf 1,1-dibenzyl-3-(3-bromofenyl)ureum met een smeltpunt  
 van 102-103°C.

8300269

Voorbeeld CCXCIII

1,1-Dibenzyl-3-(4-carboxyfenyl)ureum

Een oplossing van 5,61 g 1,1-dibenzyl-3-(4-carboëthoxyfenyl)-  
ureum in 100 ml ethanol werd behandeld met 25 ml 1N waterig natrium-  
5 hydroxide-oplossing, kokend onder terugvloei-koeling gedurende 16 uur  
geroerd, de gelegenheid gegeven om af te koelen, aangezuurd met 1N  
zoutzuur, en gefiltreerd. De vaste stof werd gekristalliseerd uit  
ethanol, waarbij 1,1-dibenzyl-3-(4-carboxyfenyl)ureum als witte vaste  
stof van 210-214°C werd verkregen.

10 Voorbeeld CCXCIV

1-Benzyl-1-(n-butyl)-3-(fenyl)ureum

Een oplossing van 4,89 g fenylisocyanaat in 100 ml hexaan  
werd toegevoegd aan een oplossing van 4,41 g N-benzyl-n-butylamine  
in 150 ml hexaan, en de oplossing werd bij kamertemperatuur gedurende  
15 2 uur geroerd en daarna verdampt. De overblijvende vaste stof werd  
herkristalliseerd uit pentaan waarbij 1-benzyl-1-(n-butyl)-3-(fenyl)-  
ureum werd verkregen.

Voorbeeld CCXCV

1,1-Di-(n-butyl)-3-(2,4-dimethylfenyl)ureum

20 Een oplossing van 4,89 g 2,4-dimethylfenylisocyanaat in 100 ml  
hexaan werd toegevoegd aan een oplossing van 3,48 g di(n-butyl)amine  
in 150 ml hexaan, en de oplossing werd gedurende 2 uur bij kamertempe-  
ratuur geroerd en daarna verdampt. De overblijvende vaste stof werd  
herkristalliseerd uit pentaan, waarbij 1,1-di-(n-butyl)-3-(2,4-dimethyl-  
25 fenyl)ureum met een smeltpunt van 48-50°C verkregen.

De in tabel I getoonde ureum- en thioureumverbindingen werden  
bereid uit de overeenkomstige arylisocyanaten of arylisothiocyanaten  
en secundaire amines volgens de methode van voorbeeld LX, of werden  
in de handel verkregen.

Tabel I

Voorbeeld	Verbinding	Smeltpunt (°C)
	CCXCVI 1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2-methylfenyl)- ureum	gele olie
5	CCXCVII 1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-methylfenyl)- ureum	witte vaste stof
	CCXCVIII 1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(4-methylfenyl)- ureum	90-91
10	CCXCIX 1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(4-isopropylfenyl)- ureum	60-61,5
	CCC 1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(4- <u>n</u> -butylfenyl)- ureum	44-46
	CCCI 1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,3-dimethylfenyl)- ureum	witte vaste stof
15	CCCII 1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,5-dimethylfenyl)- ureum	" " "
	CCCIII 1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,6-dimethylfenyl)- ureum	131-134
20	CCCIV 1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3,4-dimethylfenyl)- ureum	74-76
	CCCV 1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3,5-dimethylfenyl)- ureum	witte vaste stof
	CCCVI 1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,4,6-trimethyl- fenyl)ureum	119-120
25	CCCVII 1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(4-methoxyfenyl)- ureum	witte vaste stof
	CCCVIII 1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(4-ethoxyfenyl)- ureum	59-60
30	CCCIX 1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-methyltiofenyl)- ureum	64,5-65,5
	CCCX 1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2-chlorofenyl)- ureum	olie
	CCCXI 1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-chlorofenyl)- ureum	witte vaste stof
35	CCCXII 1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(4-fluorofenyl)- ureum	" " "
	CCCXIII 1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(4-jodofenyl)- ureum	113-114
40	CCCXIV 1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,3-dichloro- fenyl)ureum	olie
	CCCXV 1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,4-dichlorofenyl)- ureum	"



	CCCXVI	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3,5-dichlorofenyl)- ureum	80-81
	CCCXVII	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,3,5-trichloro- fenyl)ureum	gele vaste stof
5	CCCXVIII	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-acetylfenyl)- ureum	80-81
	CCCXIX	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(4-acetylfenyl)- ureum	94,5-95,5
10	CCCXX	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-chloro-2- methylfenyl)ureum	73-75
	CCCXXI	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-chloro-4- methylfenyl)ureum	gele vaste stof
	CCCXXII	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-chloro-4- fluorofenyl)ureum	80-81
15	CCCXXIII	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2-chloro-4- nitrofenyl)ureum	gele vaste stof
	CCCXXIV	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(4-chloro-3- trifluoromethylfenyl)ureum	84-85
20	CCCXXV	1,1-di-( <u>sec</u> -butyl)-3-(2,4-di- methylfenyl)ureum	97-99
	CCCXXVI	1,1-di-( <u>n</u> -pentyl)-3-(2,4-dimethyl- fenyl)ureum	45-46
	CCCXXVII	1,1-di-( <u>n</u> -isopentyl)-3-(2,4-dimethyl- fenyl)ureum	66-68
25	CCCXXVIII	1,1-di-( <u>n</u> -hexyl)-3-(2,4-dimethyl- fenyl)ureum	olie
	CCCXXIX	1,1-di-( <u>n</u> -heptyl)-3-(2,4-dimethyl- fenyl)ureum	gele olie
30	CCCXXX	1,1-di-( <u>n</u> -octyl)-3-(2,4-dimethyl- fenyl)ureum	olie
	CCCXXXI	1,1-di-( <u>n</u> -undecyl)-3-(2,4-dimethyl- fenyl)ureum	gele olie
	CCCXXXII	1,1-di-( <u>n</u> -decyl)-3-(2,4-dimethyl- fenyl)ureum	" "
35	CCCXXXIII	1,1-di-( <u>n</u> -dodecyl)-3-(2,4-dimethyl- fenyl)ureum	" "
	CCCXXXIV	1,1-di-( <u>n</u> -nonyl)-3-(2,4-dimethyl- fenyl)ureum	olie
40	CCCXXXV	1,1-di-(4-cyclohexyl)- <u>n</u> -butyl)-3- (2,4-dimethylfenyl)ureum	85-86
	CCCXXXVI	1,1-di-(cyclopentyl)-3-(2,4-dimethyl- fenyl)ureum	136-138
	CCCXXXVII	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(2,3-dibenzo- fenyl)ureum	witte vaste stof

	CCCXXXVIII	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(4-chloro-2-methyl- fenyl) ureum	witte vaste stof
	CCCXXXIX	1,1-dicyclohexyl-3-(2,4-dimethyl- fenyl) ureum	" " "
5	CCCXL	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(3-methoxyfenyl)- ureum	" " "
	CCCXLI	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-[(3,3-dibutyl) ureum- 4-methylfenyl] ureum	" " "
10	CCCXLII	1,1-di-(isobutyl)-3-(2-chlorofenyl)- ureum	" " "
	CCCXLIII	1,1-di-(isobutyl)-3-[3,3-diisobutyl)- ureum-4-methylfenyl] ureum	taan-kleurige vaste stof
	CCCXLIV	1,1-di-(isobutyl)-3-(2,5-dimethyl- fenyl) ureum	witte vaste stof
15	CCCXLV	1,1-di-(isobutyl)-3-(2,6-dimethyl- fenyl) ureum	" " "
	CCCXLVI	1,1-di-( <u>n</u> -butyl)-3-(5-chloro-2-methyl- fenyl) ureum	55-56
20	CCCXLVII	1,1-di-(3,5,5-trimethylhexyl)- 3-(2,4-dimethylfenyl) ureum	69-70
	CCCXLVIII	1,1-di-(2-ethylhexyl)-3-(2,4-dimethyl- fenyl) ureum	40

Voorbeeld CCCXLIX

1,1-Di-(n-butyl)-3-(3-bromofenyl) ureum

25 Een oplossing van 1,56 g fenylchloroformiaat in 50 ml ether werd druppelsgewijze toegevoegd aan een geroerde oplossing van 3,44 g 3-bromoaniline in 35 ml ether en het mengsel werd gedurende 1 uur bij kamertemperatuur geroerd en daarna gefiltreerd. Het filtraat werd verdampt, en het residu werd gekristalliseerd uit hexaan

30 waarbij fenyl N-(3-bromofenyl)carbamaat met een smeltpunt van 88-90°C werd verkregen.

Een oplossing van 1,46 g fenyl N-(3-bromofenyl)carbamaat in 15 ml tetrahydrofuran werd toegevoegd aan een oplossing van 1,52 g di-n-butylamine in 20 ml tetrahydrofuran, en het mengsel werd onder

35 terugvloeiokoeling kokend gedurende 24 uur geroerd. Het mengsel werd verdund met hexaan en het neerslag werd door filtratie verzameld. Herkristallisatie uit pentaan gaf 1,1-di-(n-butyl)-3-(3-bromofenyl)-ureum met een smeltpunt van 80-81°C.

C O N C L U S I E S

1.       Verbinding met formule 1 van het formuleblad, waarin X ten minste één substituent voorstelt, gekozen uit de groep waterstof, alkyl met 1-4 koolstofatomen, alkenyl met 1-4 koolstofatomen, alkynyl met 1-4 koolstofatomen, hydroxy, alkoxy met 1-4 koolstofatomen,
- 5       fenoxy, mercapto, alkylthio met 1-4 koolstofatomen, amino, alkylamino met 1-4 koolstofatomen, dialkylamino waarin elke alkylgroep 1-4 koolstofatomen heeft, halogeen, trihalogeenmethyl, alkanoyl met 1-4 koolstofatomen, benzoyl, alkaanamido met 1-4 koolstofatomen, alkaansulfonyl met 1-4 koolstofatomen, alkaansulfinyl met 1-4 koolstofatomen,
- 10       benzeensulfonyl, tolueensulfonyl, nitro, cyano, carboxy, carboalkoxy met 1-4 koolstofatomen, carbamoyl, sulfamyl, methyleendioxy, fenyl, ortho-fenyleen, tolyl, benzyl, halogeenbenzyl, methylbenzyl, en de groep met formule 2; waarin Y gekozen wordt uit de groep zuurstof en zwavel;  $R_1$  en  $R_2$  gelijk of verschillend zijn en onafhankelijk van
- 15       elkaar gekozen zijn uit de groep alkyl met 4-12 koolstofatomen, alkenyl met 4-12 koolstofatomen, alkynyl met 4-12 koolstofatomen, cycloalkyl met 4-12 koolstofatomen, cycloalkylalkyl met 4-12 koolstofatomen, aralkyl met 7-14 koolstofatomen, en aralkyl met 7-14 koolstofatomen waarin een aromatische ring ten minste één substituent draagt, gekozen
- 20       uit de groep alkyl met 1-10 koolstofatomen, alkoxy met 1-10 koolstofatomen, fenoxy, benzyloxy, methyleendioxy, alkylthio met 1-4 koolstofatomen, fenyl, halogeen, trihalogeenmethyl, adamantyl, carboalkoxy met 1-4 koolstofatomen, en nitro; en  $R_3$  gekozen is uit de groep waterstof, alkyl met 1-4 koolstofatomen, alkenyl met 1-4 koolstofatomen,
- 25       alkynyl met 1-4 koolstofatomen, benzyl, benzyl met ten minste één substituent Z, nafthyl, fenyl, en fenyl met ten minste één substituent Z, waarin Z onafhankelijk van X gekozen is uit de groep waaruit X is gekozen, en  $R_1$  en  $R_2$  geen waterstof zijn indien  $R_3$  waterstof is.
2.       Verbinding volgens conclusie 1, waarin Y zuurstof is.
- 30       3.       Verbinding volgens conclusie 1, waarin X ten minste één halogeensubstituent voorstelt.
4.       Verbinding volgens conclusie 1, waarin X ten minste één substituent voorstelt, gekozen uit de groep alkyl met 1-4 koolstofatomen, alkoxy met 1-4 koolstofatomen, halogeen, carboalkoxy met 1-4 koolstofatomen, en benzyl.
- 35

8300269

5. Werkwijze voor het bereiden van verbindingen met formule 1a, waarbij men een verbinding met formule 5 waarin Y is zoals gedefinieerd in conclusie 7 en A en B onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep halogeen, alkoxy met 1-4 koolstofatomen, alkylthio met 1-4 koolstofatomen, fenoxo, 4-chlorofenoxo, en 4-nitrofenoxo; laat reageren met een arylamine met formule 7 waarin X de in conclusie 7 vermelde betekenissen heeft, onder vorming van een tussenprodukt met formule 8, en men daarna het tussenprodukt laat reageren met een secundair amine met formule 4 waarin  $R_1$  en  $R_2$  de in conclusie 7 vermelde betekenissen hebben.

6. Werkwijze voor het bereiden van verbindingen zoals genoemd in conclusie 5, waarbij men een verbinding met formule 5 waarin Y is als gedefinieerd in conclusie 5 en A en B onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep halogeen, alkoxy met 1-4 koolstofatomen, alkylthio met 1-4 koolstofatomen, fenoxo, 4-chlorofenoxo, en 4-nitrofenoxo; laat reageren met een secundair amine met formule 4 waarin  $R_1$  en  $R_2$  zoals gedefinieerd in conclusie 5 zijn, waarbij een tussenprodukt met formule 6 wordt verkregen, en men het tussenprodukt laat reageren met een arylamine met formule 7 waarin X de in conclusie 5 vermelde betekenissen heeft.

7. Werkwijze voor het bereiden van verbindingen met formule 1a van het formuleblad, waarin X ten minste één substituent voorstelt, gekozen uit de groep waterstof, alkyl met 1-4 koolstofatomen, alkenyl met 1-4 koolstofatomen, alkynyl met 1-4 koolstofatomen, hydroxy, alkoxy met 1-4 koolstofatomen, fenoxo, mercapto, alkylthio met 1-4 koolstofatomen, amino, alkylamino met 1-4 koolstofatomen, dialkylamino waarin elke alkylgroep 1-4 koolstofatomen heeft, halogeen, trihalogeenmethyl, alkanoyl met 1-4 koolstofatomen, benzoyl, alkaanamido met 1-4 koolstofatomen, alkaansulfonyl met 1-4 koolstofatomen, alkaansulfinyl met 1-4 koolstofatomen, benzeensulfonyl, tolueensulfonyl, nitro, cyano, carboxy, carboalkoxy met 1-4 koolstofatomen, carbamoyl, sulfamyl, methyleendioxy, fenyl, ortho-fenyleen tolyl, benzyl, halogeenbenzyl, methylbenzyl, en de groep met formule 2; Y gekozen is uit de groep zuurstof en zwavel;  $R_1$  en  $R_2$  gelijk of verschillend zijn en onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep alkyl met 4-12 koolstofatomen, alkenyl met 4-12 koolstofatomen, alkynyl met 4-12

8300269

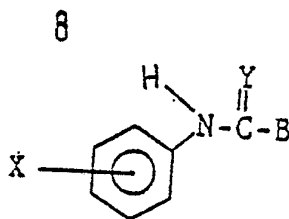
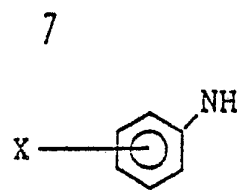
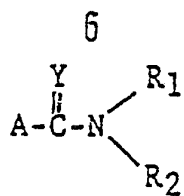
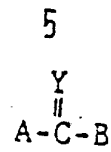
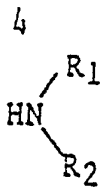
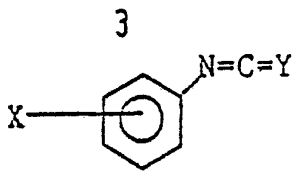
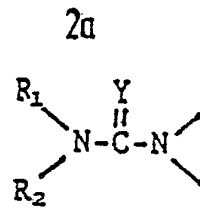
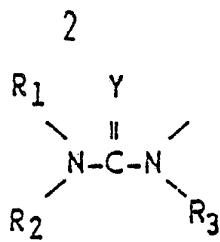
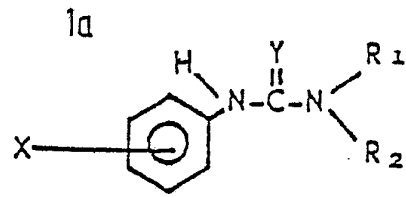
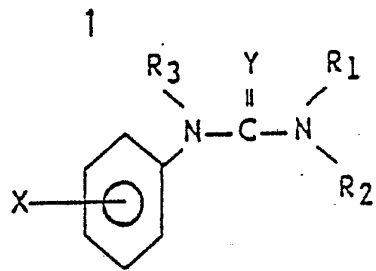
koolstofatomen, cycloalkyl met 4-12 koolstofatomen, cycloalkylalkyl met 4-12 koolstofatomen, aralkyl met 7-14 koolstofatomen, en aralkyl met 7-14 koolstofatomen waarin een aromatische ring ten minste één substituent draagt, gekozen uit de groep alkyl met 1-10 koolstofatomen, 5 alkoxy met 1-10 koolstofatomen, fenoxo, benzyloxy, methyleendioxy, alkylthio met 1-4 koolstofatomen, fenyl, halogeen, trihalogeenmethyl, adamantyl, carboalkoxy met 1-4 koolstofatomen, en nitro; waarin men een arylisocyanaat of arylthioisocyanaat met formule 3 laat reageren met een secundair amine met formule 4 waarin de symbolen X, Y, R<sub>1</sub> en 10 R<sub>2</sub> zoals bovenstaan gedefinieerd zijn.

8. Werkwijze voor het behandelen van atherosclerose, het verlagen van het cholesterolestergehalte van de arteriewand, het inhiberen van de ontwikkeling van atherosclerotische lesies en/of het behandelen van hyperlipidemie in een zoogdier dat aan een dergelijke behandeling 15 behoefte heeft, waarbij men aan het zoogdier een werkzame hoeveelheid toedient van een verbinding met formule 1, waarin X ten minste één substituent voorstelt, gekozen uit de groep waterstof, alkyl met 1-4 koolstofatomen, alkenyl met 1-4 koolstofatomen, alkynyl met 1-4 koolstofatomen, hydroxy, alkoxy met 1-4 koolstofatomen, fenoxo, mercapto, 20 alkylthio met 1-4 koolstofatomen, amino, alkylamino met 1-4 koolstofatomen, dialkylamino waarin elke alkylgroep 1-4 koolstofatomen heeft, halogeen, trihalogeenmethyl, alkanoyl met 1-4 koolstofatomen, benzoyl, alkaanamido met 1-4 koolstofatomen, alkaansulfonyl met 1-4 koolstofatomen, alkaansulfinyl met 1-4 koolstofatomen, benzeensulfonyl, 25 tolu eensulfonyl, nitro, cyano, carboxy, carboalkoxy met 1-4 koolstofatomen, carbamoyl, sulfamyl, methyleendioxy, fenyl, ortho-fenyleen tolyl, benzyl, halogeenbenzyl, methylbenzyl, en de groep met formule 2, Y gekozen is uit de groep zuurstof en zwavel; R<sub>1</sub> en R<sub>2</sub> gelijk of verschillend zijn en onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de 30 groep alkyl met 4-12 koolstofatomen, alkenyl met 4-12 koolstofatomen, alkynyl met 4-12 koolstofatomen, cycloalkyl met 4-12 koolstofatomen, cycloalkylalkyl met 4-12 koolstofatomen, aralkyl met 7-14 koolstofatomen, en aralkyl met 7-14 koolstofatomen waarin een aromatische ring ten minste één substituent draagt, gekozen uit de groep alkyl met 35 1-10 koolstofatomen, alkoxy met 1-10 koolstofatomen, fenoxo, benzyl-oxy, methyleendioxy, alkylthio met 1-4 koolstofatomen, fenyl, halo-

geen, trihalogeenmethyl, adamantyl, carboalkoxy met 1-4 koolstof-  
atomen, en nitro; en  $R_3$  gekozen is uit de groep waterstof, alkyl met  
1-4 koolstofatomen, alkenyl met 1-4 koolstofatomen, alkynyl met 1-4  
koolstofatomen, benzyl, benzyl met ten minste één substituent Z,  
5 nafthyl, fenyl, en fenyl met ten minste één substituent Z, waarin Z  
onafhankelijk van X gekozen is uit de groep waaruit X wordt gekozen.

9. Farmaceutisch preparaat, geschikt voor het behandelen van  
atherosclerose, het verlagen van het cholesterolstergehalte van de  
arteriewand, het inhiberen van de ontwikkeling van atherosclerotische  
10 lesies en/of het behandelen van hyperlipidemie in een zoogdier dat  
aan dergelijke behandeling behoefte heeft, omvattende een werkzame  
hoeveelheid van een verbinding met formule 1, waarin X ten minste  
één substituent voorstelt, gekozen uit de groep waterstof, alkyl met  
1-4 koolstofatomen, alkenyl met 1-4 koolstofatomen, alkynyl met 1-4  
15 koolstofatomen, hydroxy, alkoxy met 1-4 koolstofatomen, fenoxo,  
mercapto, alkylthio met 1-4 koolstofatomen, amino, alkylamino met 1-4  
koolstofatomen, dialkylamino waarin elke alkylgroep 1-4 koolstofatomen  
heeft, halogeen, trihalogeenmethyl, alkanoyl met 1-4 koolstofatomen,  
benzoyl, alkaanamido met 1-4 koolstofatomen, alkaansulfonyl met 1-4  
20 koolstofatomen, alkaansulfinyl met 1-4 koolstofatomen, benzeensulfonyl,  
tolueensulfonyl, nitro, cyano, carboxy, carboalkoxy met 1-4 koolstof-  
atomen, carbamoyl, sulfamyl, methyleendioxy, fenyl, ortho-fenyleen tolyl,  
benzyl, halogeenbenzyl, methylbenzyl, en de groep met formule 2;  
Y gekozen is uit de groep zuurstof en zwavel;  $R_1$  en  $R_2$  gelijk of ver-  
25 schillend zijn en onafhankelijk van elkaar gekozen zijn uit de groep  
alkyl met 4-12 koolstofatomen, alkenyl met 4-12 koolstofatomen, alkynyl  
met 4-12 koolstofatomen, cycloalkyl met 4-12 koolstofatomen, cyclo-  
alkylalkyl met 4-12 koolstofatomen, aralkyl met 7-14 koolstofatomen,  
en aralkyl met 7-14 koolstofatomen waarin een aromatische ring ten  
30 minste één substituent draagt, gekozen uit de groep alkyl met 1-10  
koolstofatomen, alkoxy met 1-10 koolstofatomen, fenoxo, benzyloxy,  
methyleendioxy, alkylthio met 1-4 koolstofatomen, fenyl, halogeen,  
trihalogeenmethyl, adamantyl, carboalkoxy met 1-4 koolstofatomen,  
en nitro; en  $R_3$  gekozen is uit de groep waterstof, alkyl met 1-4 kool-  
35 stofatomen, alkenyl met 1-4 koolstofatomen, alkynyl met 1-4 koolstof-  
atomen, benzyl, benzyl met ten minste één substituent Z, nafthyl,  
fenyl, en fenyl met ten minste één substituent Z, waarin Z onafhanke-  
lijk van X gekozen is uit de groep waaruit X is gekozen.

8300269



8300269