



⑫ A Terinzagelegging ⑪ 8402272

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 Anti-atherosclerotische ureum- en thioureumverbindingen.
- ⑤1 Int.Cl.: C07C 127/19, A61K 31/17.
- 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. 8402272.
- ②2 Ingediend 18 juli 1984.
- ③2 Voorrang vanaf 19 juli 1983.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 515321 .
- ⑥2 - -

- ④3 Ter inzage gelegd 18 februari 1985.

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

Anti-atherosclerotische ureum- en thioureumverbindingen.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe ureumverbindingen met alkylgroepen die aan het ene laatste koolstofatoom van de alkylketen vertakt zijn. De uitvinding heeft verder betrekking op chemische syntheses van deze ureumverbindingen, farmaceutische preparaten die
 5 deze ureumverbindingen bevatten, en het gebruik van deze ureumverbindingen in de behandeling van atherosclerose.

De nieuwe ureumverbindingen volgens de uitvinding voldoen aan formule 1 van het formuleblad, waarin

10 A is 4-(trifluoromethyl)fenyl, 4-chloro-2-methylfenyl, 4-chloro-2,5-dimethylfenyl, 4-chloro-2,6-dimethylfenyl, 2,4-difluorofenyl, 2,4,6-trichlorofenyl, of 2,4,6-trifluorofenyl voorstelt;

n een positief geheel getal van 1 - 5 voorstelt;

R¹ en R² onafhankelijk van elkaar waterstof of alkyl met 1-4 koolstofatomen voorstellen; en

15 Z waterstof, alkoxy met 1-5 koolstofatomen, halogeen of de groep met formule 2, waarin m een geheel getal van 0 - 5 is en

R³ en R⁴ onafhankelijk van elkaar waterstof of alkyl met 1-4 koolstofatomen voorstellen, is; met dien verstande dat

R¹, R², R³, en R⁴ niet allemaal waterstof kunnen zijn.

20 Voorkeursverbindingen volgens de uitvinding zijn de volgende urea:

1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[[4-(n-butyl)fenyl]methyl]-3-(4-chloro-2,6-dimethylfenyl)ureum

1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[[4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl]-methyl]-3-(4-chloro-2,6-dimethylfenyl)ureum

25 1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[[4-(n-butyl)fenyl]methyl]-3-(2,4,6-trifluorofenyl)ureum

1-[[4-(2,2-Dimethylpropyl)fenyl]methyl]-1-(n-heptyl)-3-(2,4-difluorofenyl)ureum

30 1-[[4-(2,2-Dimethylpropyl)fenyl]methyl]-1-(n-heptyl)-3-(4-chloro-2,6-dimethylfenyl)ureum

1-[[4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl]methyl]-1-(n-heptyl)-3-(2,4,6-trifluorofenyl)ureum

35 1-[[4-(n-Butyl)fenyl]methyl]-1-(3,3-dimethylbutyl)-3-(4-chloro-2,6-dimethylfenyl)ureum

8402272

De uitvinding heeft eveneens betrekking op een werkwijze voor het behandelen van atherosclerose bij zoogdieren, het verminderen van het cholesterolgehalte van de arteriewanden in zoogdieren, het behandelen van hyperlipidemie in zoogdieren en het tegengaan van de ontwikkeling van artherosclerotische lesies in zoogdieren, waarbij men aan de zoogdieren een effectieve hoeveelheid van een als bovenstaand gedefinieerde verbinding toedient.

De verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden bereid door een arylisocyanaat met formule 3, waarin A als bovenstaand gedefinieerd is, te laten reageren met een secundair amine met formule 4 waarin n , R^1 , R^2 , en Z zoals bovenstaand gedefinieerd zijn.

Een tweede werkwijze voor het bereiden van een verbinding volgens de uitvinding omvat een reactie van een verbinding met formule 5 waarin A als bovenstaand gedefinieerd is en B gekozen wordt uit de groep, bestaande uit halogeen, alkoxy met 1-4 koolstofatomen, alkylthio met 1-4 koolstofatomen, fenoxo, 4-chlorofenoxo, en 4-nitrofenoxo; met een secundair amine met formule 4, waarin n , R^1 , R^2 , en Z zoals bovenstaand gedefinieerd zijn.

Vele van de nieuwe ureumverbindingen volgens de uitvinding worden bereid door arylisocyanaten te laten reageren met secundaire amines. Deze reacties worden uitgevoerd in aprotische oplosmiddelen zoals hexaan, diethylether, toluen, tetrahydrofuran, en dergelijke, bij temperaturen vanaf kamertemperatuur of lager tot aan het kookpunt van het gebruikte oplosmiddel. De ureumverbindingen worden door filtratie of door verdamping van het oplosmiddel geïsoleerd en kunnen door herkristallisatie, absorptie chromatografie, of destillatie onder verminderde druk worden gezuiverd. Een voorbeeld van deze werkwijze is de reactie van 2,4-difluorofenylisocyanaat met 4-(2,2-dimethylpropyl)-N-(n-heptyl)-benzeenmethaanamine onder vorming van 3-(2,4-difluorofenyl)-1-[[4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl]methyl]-1-(n-heptyl)ureum.

Sommige van de nieuwe ureumverbindingen volgens de uitvinding worden bereid door arylamines te laten reageren met geactiveerde derivaten van koolzuur zoals fosgeen of fenylchloroformiaat onder vorming van een tussenprodukt, bijvoorbeeld een arylcarbamyldichloride. Dit tussenprodukt wordt vervolgens met een secundair amine in reactie gebracht onder vorming van de ureumverbinding. De bereiding van dit tussenprodukt wordt uitgevoerd

84 02 272

in een aprotisch oplosmiddel zoals tolueen of xyleen bij temperaturen van ongeveer kamertemperatuur tot aan het kookpunt van het oplosmiddel in tegenwoordigheid van een base, bijvoorbeeld N,N-dimethylaniline.

Het tussenprodukt wordt vervolgens in een aprotisch oplosmiddel
5 zoals tolueen met een secundair amine in reactie gebracht bij temperaturen van kamertemperatuur of lager tot aan het kookpunt van het oplosmiddel. Een voorbeeld van deze werkwijze is de reactie van 4-chloro-2,6-dimethylbenzeenamine met fenylchloroformiaat onder vorming van fenyl(4-chloro-2,6-dimethylfenyl)carbamaat als tussenprodukt. Dit tussenprodukt wordt vervolgens in reactie gebracht met een secundair amine
10 zoals 4-(2,2-dimethylpropyl)-N-(n-heptyl)benzeenmethaanamine onder vorming van een ureumverbinding, in dit geval 3-(4-chloro-2,6-dimethylfenyl)-1-[[4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl]methyl]-1-(n-heptyl)ureum.

De ureumverbindingen volgens de uitvinding worden verkregen als
15 kristallijne vaste stoffen of als destilleerbare vloeistoffen. Ze worden gekarakteriseerd door onderscheidene smelt- of kookpunten en unieke spectra. Ze zijn behoorlijk goed oplosbaar in organische oplosmiddelen, maar in het algemeen minder goed oplosbaar in water.

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

De verbindingen volgens de onderhavige uitvinding werden onderzocht op twee typen biologische werkzaamheid, welke verband houdt met hun potentiële gebruik als anti-atherosclerotische middelen. De verbindingen werden in vitro onderzocht op hun vermogen tot inhibitie van het
25 enzym vetacyl CoA:cholesterol acyl transferase (ACAT) en in vivo onderzocht op hun hypolipidemische werkzaamheid, zoals bepaald door hun vermogen tot inhibitie van lipide absorptie in ratten. De verbindingen werden onderzocht op hun vermogen tot inhibitie van ACAT volgens de volgende
30 procedure:

Bijnieren van ratten werden gehomogeniseerd in 0,2 M monobasische kaliumfosfaatbuffer, pH 7,4 en gedurende 15 minuten bij 5°C met 1000 keer de zwaartekracht gecentrifugeerd. De supernatant, die de microsomale fractie bevatte, diende als bron voor het cholesterol
35 veresterende enzym, vetacyl CoA:cholesterolacryl transferase (ACAT).

8402272

Een mengsel van 50 dln bijniersupernatant, 10 dln albumine (BSA) (50 mg/ml), 3 dln testverbinding, en 500 dln buffer omvatte, werd gedurende 10 minuten bij 37°C vooraf geïncubeerd. Na behandeling met 20 dln ¹⁴C-palmitoyl CoA (eindconcentratie 20 µM) werd het mengsel gedurende 10 minuten bij 37°C geïncubeerd. Een controlemengsel, waarin de testverbinding was weggelaten, werd op dezelfde wijze bereid en behandeld. De lipiden uit het incubatiemengsel werden door extractie overgebracht in een organisch oplosmiddel en door dunne-laag chromatografie gescheiden. De cholesterylesterfractie werd geteld in een scintillatieteller. Deze procedure is een modificatie van de procedure , beschreven door Hashimoto, et al., Life Science, 12 (deel II), 1-12 (1973). De resultaten van deze proef bij verscheidene concentraties van elke verbinding werden daarna gebruikt om de IC₅₀-waarde van die verbinding te verkrijgen. De IC₅₀-waarde is gedefinieerd als de concentratie van een verbinding die 50% inhibitie van het enzyme geeft. Resultaten van deze proeven worden in tabel A getoond.

TABEL A

	<u>Verbinding</u>	<u>IC₅₀, µM</u>
	3-(2,4-Difluorofenyl)-1-[[4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl]methyl]-1-(n-heptyl)ureum	1,32
20	3-(4-Chloro-2,6-dimethylfenyl)-1-[[4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl]methyl]-1-(n-heptyl)ureum	0,31
	1-[[4-(2,2-Dimethylpropyl)fenyl]methyl]-1-(n-heptyl)-3-(2,4,6-trifluorofenyl)ureum	0,12
25	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-chloro-2-methylfenyl)ureum	1,29
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butoxy)benzyl]-3-(4-chloro-2-methylfenyl)ureum	1,66
30	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butoxy)benzyl]-3-(2,4,6-trichlorofenyl)ureum	0,54
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butoxy)benzyl]-3-(2,4-difluorofenyl)ureum	10,00
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4-difluorofenyl)ureum	1,50

84 02272

	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4,6,-trichlorofenyl)urea	0,63
	1-(5,5-Dimethylhexyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-chloro-2-methylfenyl)ureum	0,75
5	1-(5,5-Dimethylhexyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4-difluorofenyl)ureum	1,20
	1-(5,5-Dimethylhexyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4,6-trichlorofenyl)ureum	0,06
10	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorobenzyl)-3-(4-chloro-2-methylfenyl)ureum	0,89
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-benzyl-3-(2,4-difluorofenyl)ureum	3,14
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorobenzyl)-3-(2,4-difluorofenyl)ureum	3,54
15	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorobenzyl)-3-(2,4,6-trichlorofenyl)ureum	0,51
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-trifluoromethylfenyl)ureum	3,04
20	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorobenzyl)-3-(4-trifluoromethylfenyl)ureum	2,61
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(2,4-difluorofenyl)ureum	1,00
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(4-chloro-2-methylfenyl)ureum	0,95
25	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(2,4,6-trichlorofenyl)ureum	1,02
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2-butyl)benzyl]-3-(4-chloro-2,6-dimethylfenyl)ureum	0,70
30	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorobenzyl)-3-(4-chloro-2,6-dimethylfenyl)ureum	0,65

84 02 272

	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(4-chloro-2,6-dimethylfenyl)-ureum	0,84
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-benzyl-3-(4-chloro-2-methylfenyl)ureum	1,16
5	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(benzyl)-3-(4-chloro-2,5-dimethylfenyl)ureum	2,60
	1-[(4-Butylfenyl)methyl]-1-[3,3-dimethylbutyl]-3-[2,4,6-trifluorofenyl]ureum	0,11
	1-Benzyl-1-[3,3-dimethylbutyl]-3-[2,4,6-trifluorofenyl]ureum	0,91
10	1-[3,3-Dimethylbutyl]-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl]-3-[2,4,6-trifluorofenyl]ureum	0,05

Inhibitie van cholesterolabsorptie werd bepaald door Sprague-Dawley mannetjesratten, met een gewicht van 150-170 g gedurende twee weken te voeden met 1% cholesterol:0,5% cholinezuur dieet. Het dieet bevatte ook testverbindingen in een dosis van 0,03% van het dieet. Controleratten werden met hetzelfde dieet gevoed zonder toegevoegde verbindingen. Aan het eind van de test werden de ratten door onthoofding gedood. Bloed werd verzameld, gedurende 10 minuten bij 4°C met 1,5 kg maal de zwaartekracht gecentrifugeerd; en het serum werd daarna enzymatisch geanalyseerd tot cholesterol en triglyceriden met de methode van Trinder, P., Analyst, 77, 321 (1952) op een Centrifichem 400 analysator. De levers werden verwijderd, een monster van 0,4 g werd uit het midden van de grote kwab genomen, en het monster werd na verzeeping onderworpen met 25% verzadigd kaliumhydroxyde in ethanol. De resulterende neutrale sterolen werden geëxtraheerd met petroleum-ether en het extract werd geanalyseerd op cholesterol. De werkzaamheid van de verbinding met betrekking tot de inhibitie cholesterolabsorptie werd gemeten door de verlaging van het serum cholesterol gehalte of levercholesterolgehalte in verhouding tot de waarden voor de controleratten.

Verbindingen die een statistisch significante inhibitie van cholesterolabsorptie gaven werden actief geacht. De leversterol (LS)

8402272

en serumsterol (SS) waarden worden uitgedrukt als een percentage van de controlewaarden. De resultaten van deze test bij typerende verbindingen volgens de uitvinding staan in tabel B.

TABEL B

5	Verbinding	LS	SS
	3-(2,4-Difluorofenyl)-1-[[4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl]methyl]-1-(n-heptyl)ureum	24	24
	3-(4-Chloro-2,6-dimethylfenyl)-1-[[4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl]methyl]-1-(n-heptyl)ureum	17	31
10	1-[[4-(2,2-Dimethylpropyl)fenyl]methyl]-1-(n-heptyl)-3-(2,4,6-trifluorofenyl)ureum	14	21
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-chloro-2-methylfenyl)ureum	13	46
15	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butoxy)benzyl]-3-(4-chloro-2-methylfenyl)ureum	22	61
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-buoyoxy)benzyl]-3-(2,4,6-trichlorofenyl)ureum	20	52
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butoxy)benzyl]-3-(2,4-difluorofenyl)ureum	32	42
20	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4-difluorofenyl)ureum	30	39
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4,6-trichlorofenyl)ureum	13	37
25	1-(5,5-Dimethylhexyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-chloro-2-methylfenyl)ureum	34	42
	1-(5,5-Dimethylhexyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4-difluorofenyl)ureum	58	59
	1-(5,5-Dimethylhexyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4,6-trichlorofenyl)ureum	32	45
30	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorobenzyl)-3-(4-chloro-2-methylfenyl)ureum	60	50
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-benzyl-3-(2,4-difluorofenyl)ureum	70	71
35	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorobenzyl)-3-(2,4-difluorofenyl)ureum	69	43

8402272

	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorobenzyl)-3-(4-trifluoromethylphenyl) ureum	70	85
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(2,4-difluorophenyl) ureum	19	35
5	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(4-chloro-2-methylphenyl) ureum	20	51
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(2,4,6-trichlorophenyl) ureum	15	32
10	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-chloro-2,6-dimethylphenyl) ureum	12	28
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorobenzyl)-3-(4-chloro-2,6-dimethylphenyl) ureum	25	46
15	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(4-chloro-2,6-dimethylphenyl) ureum	11	31
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-benzyl-3-(4-chloro-2-methylphenyl) ureum	51	64
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(benzyl)-3-(4-chloro-2,5-dimethylphenyl) ureum	30	55
20	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-chloro-2,5-dimethylphenyl) ureum	12	28
	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(4-chloro-2,5-dimethylphenyl) ureum	15	29
25	1-[(4-Butylphenyl)methyl]-1-[3,3-dimethylbutyl]-3-[2,4,6-trifluorophenyl] ureum	28	24
	1-Benzyl-1-[3,3-dimethylbutyl]-3-[2,4,6-trifluorophenyl] ureum	77	57
30	1-[3,3-Dimethylbutyl]-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)phenyl]-3-[2,4,6-trifluorophenyl] ureum	17	19
	1-[(4-Isopropylphenyl)methyl]-1-(3-methylbutyl)-3-(2,4-difluorophenyl) ureum	37	
	1-[(4-Isopropylphenyl)methyl]-1-(3-methylbutyl)-3-(4-chloro-2,6-dimethylphenyl) ureum	23	
35	1-[(4-Isopropylphenyl)methyl]-1-(3-methylbutyl)-3-(2,4,6-trifluorophenyl) ureum	35	

8402272

Wanneer de verbindingen voor de bovenstaande toepassing worden gebruikt, kunnen ze worden gecombineerd met een of meerdere farmaceutische aanvaardbare dragers, b.v. oplosmiddelen, verdunningsmiddelen en dergelijke, die oraal kunnen worden toegediend in vormen zoals tabletten, capsules, dispergeerbare poeders, granules, of suspensies die bijvoorbeeld ongeveer 0,5 tot 5% suspendeermiddel bevatten, siropen die bijvoorbeeld ongeveer 10-50% suiker bevatten, en elixers die bijvoorbeeld ongeveer 20-50% ethanol bevatten en dergelijke, of parenteraal in de vorm van steriele, injecteerbare oplossing of suspensies die ongeveer 0,5-5% suspendeer middel in een isotonisch medium bevatten. Deze farmaceutische preparaten kunnen bijvoorbeeld ongeveer 0,5 tot ongeveer 90% van het actieve ingrediënt in combinatie met de drager, meer gebruikelijk tussen 5 en 60 gew.%, bevatten.

De antiatherosclerotisch werkzame dosering van de actieve ingrediënt, die gebruikt wordt, kan variëren met de in het bijzonder toegepaste verbinding, de wijze van toediening, en de ernst van de behandelde toestand. In het algemeen worden echter bevredigende resultaten verkregen wanneer de verbinding 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 de vorm van verdeelde doses van 2 tot 4 keer per dag, of in een vorm met vertraagde afgifte. Voor de meeste grote zoogdieren is de totale dagelijkse dosering ongeveer 100 mg tot ongeveer 5000 mg, bij voorkeur van ongeveer 100 mg tot 2.000 mg. Voor inwendig gebruik geschikte doseringsvormen omvatten ongeveer 25 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. Bijvoorbeeld kunnen verscheidene verdeelde doses dagelijks worden toegediend of kan de dosis verhoudingsgewijs worden verminderd al naar gelang de behoeften van de therapeutische situatie. Een beslist praktisch voordeel is dat deze actieve verbindingen zowel oraal als door intraveneuze, intramusculaire, of subcutane routes, indien nodig, kunnen worden toegediend. Vaste dragers, omvatten zetmeel, lactose, dicalciumfosfaat, microkristallijne cellulose, sucrose, en kaolien, terwijl vloeibare dragers steriel water, polyethyleenglycolen, non-ionische oppervlakteactieve stoffen, en eetbare oliën zoals mais, pinda, en sesam-

84 02272

oliën omvatten, een en ander in overeenstemming met de aard van de actieve ingrediënt en de bijzondere toedieningsvorm die gewenst is. Gewoonlijk in de bereiding van farmaceutische preparaten toegepaste adjuvantia kunnen met voordeel worden opgenomen, bijvoorbeeld smaakmiddelen, kleurmiddelen, conserveringsmiddelen en anti-oxydatiemiddelen, b.v. vitamine E, ascorbinezuur, BHT, en BHA.

De vanuit het oogpunt van bereidings- en toedieningsgemak geprefereerde farmaceutische preparaten zijn vaste preparaten, in het bijzonder tabletten en met vaste stof of 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 farmacologisch aanvaardbaar zout kunnen worden bereid in water, bij voorkeur gemengd met een oppervlakteactieve 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.

De voor injectie geschikte farmaceutische vormen omvatten steriele waterige oplossingen of dispersies en steriele poeders voor geïmproviseerde bereiding van steriele injecteerbare oplossingen of dispersies. In alle gevallen moet de vorm steriel zijn en in zodanige mate fluide zijn, dat er gemakkelijk kan worden gespoten. Hij moet onder de omstandigheden van bereiding en opslag stabiel zijn en moet tegen de besmettende werking van microorganismen zoals bacteriën en fungi worden beschermd. De drager kan een oplosmiddel of dispersiemedium zijn, dat b.v. water, ethanol, polyol (b.v. glycerol, propyleenglycol, en vloeibaar polyethyleenglycol), geschikte mengsels daarvan, en plantaardige oliën bevat.

De bereiding en eigenschappen van de verbindingen volgens de uitvinding zullen in samenhang met de volgende specifieke voorbeelden in groter detail worden beschreven.

Voorbeeld I

3-(2,4-Difluorofenyl)-1-[[4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl]methyl]-1-(n-heptyl)ureum

84 02 272

Een oplossing van 6,73 g 4-(neopentyl)benzoezuur en 13,0 ml thionylchloride in 40 ml dichloromethaan werd gedurende 4 uur onder terugvloeikoeling gekookt. Het reactiemengsel werd gekoeld en het oplosmiddel werd onder verminderde druk verdampt. Het residu werd
5 opgelost in dichloromethaan en opnieuw verdampt. Deze stap werd een tweede keer herhaald, en men verkreeg 4-(neopentyl)benzoylchloride als eenbruine olie.

Het bovenstaande produkt werd opgelost in 40 ml dichloromethaan en onder roeren toegevoegd aan een koude oplossing van 4,04 g
10 n-heptylamine en 9,8 ml triethylamine in 60 ml dichloromethaan. Het resulterende mengsel werd gedurende 16 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het mengsel werd verdund met water en er ontstond een scheiding in twee lagen. De organische laag werd achtereenvolgens gewassen met twee porties 3 N zoutzuur van 30 ml. De oplossing werd boven water vrij
15 magnesiumsulfaat gedroogd en gefiltreerd. Het filtraat werd onder verminderde druk verdampt waarbij 13,0 g van een grijze vaste stof werd verkregen. De vaste stof werd door preparatieve hoge druk vloeistof chromatografie over silicagel met ethylacetaat : hexaan (1:9) als eluent gezuiverd. Verscheidene fracties werden verenigd en onder ver-
20 minderde druk verdampt, waarbij 8,0 g 4-(2,2-dimethylpropyl)-N-(n-heptyl)benzamide als een beigekleurige vaste stof met een smeltpunt van 58-60°C werd verkregen.

Een mengsel van 7,5 g (0,026 mol) van het bovenstaande amide en 20 ml (0,052 mol) Vitride^(R) T [natriumdihydrobis(2-methoxyethoxy)
25 aluminaat (70% oplossing in toluen)] in 80 ml toluen werd gedurende 4 uur onder terugvloeikoeling gekookt en daarna op kamertemperatuur afgekoeld. Het complex werd ontleed door druppelsgewijze 40 ml 2,5 N natriumhydroxyde onder roeren in de loop van 30 minuten toe te voegen. De organische laag werd afgescheiden en gewassen met zoutoplossing,
30 gedroogd over water vrij magnesiumsulfaat en gefiltreerd. Het filtraat werd onder verminderde druk drooggedampt waarbij een gele olie werd verkregen. Kugelrohr-destillatie (125°C/0,15 mm Hg) gaf 6,45 g (90%) 4-(2,2-dimethylpropyl)-N-(n-heptyl)benzeenmethaanamine als kleurloze vloeistof.

35 Aan een oplossing van 1,10 g (0,004 mol) van het bovenstaande amine in 15 ml hexaan werd onder roeren een oplossing van 0,62 g

8402272

(0,004 mol) 2,4-difluorofenylisocyaanat in 15 ml hexaan toegevoegd. Het resulterende mengsel werd gedurende 16 uur bij kamertemperatuur geroerd. Het oplosmiddel werd onder verminderde druk verdampt waarbij een kleurloze olie werd verkregen. Kugelrohr-destillatie (140-155°C/
5 0,15 mm Hg) gaf 1,44 g (84%) van het gewenste produkt als een kleurloze olie.

Voorbeeld II

3-(4-Chloro-2,6-dimethylfenyl)-1-[[4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl]methyl]-1-(m-heptyl)ureum

10 Aan een mengsel van 300 g (2,48 mol) 2,6-dimethylaniline 2,4 liter dichloromethaan en 24 ml ethanol, in een ijsbad gekoeld op 5°C, werd in een periode van 1 uur watervrij waterstofchloridegas toegevoegd terwijl de temperatuur van het reactiemengsel op 4-11°C werd gehouden. Chloorgas werd gedurende ongeveer 2 uur door het mengsel
15 gevoerd terwijl de temperatuur op 5-10°C werd gehouden, in welke tijd ongeveer 217 g chloor werd geïntroduceerd. Het reactiemengsel werd verscheidene keren met dunnelaagchromatografie onderzocht, waarbij 10:1 ethylacetaat:hexaan als oplosmiddelsysteem werd gebruikt. Bij voltooiing van de reactie werd het mengsel met argongas gespoeld,
20 waarna men het gedurende 16 uur bij kamertemperatuur liet staan.

Het mengsel werd op 2°C afgekoeld en gefiltreerd. Het neerslag werd gewassen met 250 ml dichloromethaan, gevolgd door 1,5 liter ether, en daarna aan de lucht gedroogd waarbij 371 g 4-chloro-2,6-dimethylbenzeenamine monohydrochloride werd verkregen.

25 Aan een suspensie van het bovenstaande monohydrochloride (371 g, 1,93 mol) in 1,5 liter diethylether, welke in een ijsbad op 12-17°C werd gehouden, werd 1 liter 2M natriumacetaatoplossing toegevoegd in een periode van 2-3 minuten heel heftig geroerd werd. Het mengsel werd gedurende 30 minuten geroerd waarna men het liet staan
30 waarbij een scheiding in twee lagen optrad. De organische laag werd achtereenvolgens gewassen met hoeveelheden van 1 liter van water, verzadigd natriumbicarbonaat, vervolgens opnieuw water. De organische oplossing werd boven watervrij natriumsulfaat gedroogd en gefiltreerd. Verdamping gaf 288 g vaste stof. Deze vaste stof werd herkristalliseerd
35 uit 800 ml petroleumether en gaf 229 g 4-chloro-2,6-dimethylbenzeenamine als kleurloze kristallen met een smeltpunt van 47-50°C.

8402272

Aan een koude oplossing van 2,47 g (0,0163 mol) van het
bovenstaande amine en 2,4 ml (0,0189 mol) N,N-dimethylaniline in 80 ml
tolueen werd druppelsgewijze een oplossing van 2,56 g (0,0163 mol)
fenylchloroformiaat in 20 ml tolueen toegevoegd. Het resulterende
5 mengsel werd gedurende 90 minuten bij kamertemperatuur geroerd en
daarna met water verdund. De organische laag werd afgescheiden en ge-
wassen met twee porties van 3 N zoutzuur van 40 ml, en daarna met
zoutoplossing. De organische oplossing werd gedroogd boven watervrij
magnesiumsulfaat en gefiltreerd. Het filtraat werd onder verminderde
10 druk verdampt waarbij een witte vaste stof werd verkregen. De vaste stof
werd herkristalliseerd uit ethylacetaat : hexaan waarbij 3,8 g fenyl
(4-chloro-2,6-dimethylfenyl)carbamaat als een witte vaste stof met
een smeltpunt van 158-160°C werd verkregen.

Een mengsel van 1,11 g (0,004 mol) van het bovenstaande
15 carbamaat, 1,10 g (0,004 mol) 4-(2,2-dimethylpropyl)-N-(n-heptyl)benzeen-
methaanamine (bereid in voorbeeld I) en 30 ml tolueen werd gedurende
2 uur onder terugvloeiokoeling gekookt. De oplossing werd gekoeld,
gewassen met twee porties 1 N natriumhydroxyde van 30 ml, en daarna
met zoutoplossing. De oplossing werd boven watervrij magnesiumsulfaat
20 gedroogd en gefiltreerd. Het filtraat werd onder verminderde druk
verdampt waarbij een olie werd verkregen. Kugelrohr-distillatie (145-
155°C/0,1 mm Hg) gaf 1,47 g kleurloze olie die bij staan vast werd
onder vorming van het produkt van het voorbeeld als een witte vaste stof
met een smeltpunt van 111-113°C.

25 Voorbeeld III

1-[[4-(2,2-Dimethylpropyl)fenyl]methyl]-1-(n-heptyl)-
3-(2,4,6-trifluorofenyl)ureum

Aan een koude oplossing van 5,3 g (0,0359 mol) 2,4,6-trifluoro-
aniline en 5,6 ml (5,4 g, 0,044 mol) N,N-dimethylaniline in 70 ml
30 tolueen werd druppelsgewijze een oplossing toegevoegd van 5,63 g
(0,0359 mol) fenylchloroformiaat in 20 ml tolueen. Het resulterende
mengsel werd gedurende 16 uur bij kamertemperatuur geroerd en gaf een
neerslag. Het mengsel werd verdund met ethylacetaat en water. De or-
ganische laag werd afgescheiden en gewassen met twee porties 3 N zoutzuur
35 van 50 ml, en daarna met twee porties zoutoplossing van 50 ml. De
oplossing werd boven watervrij magnesiumsulfaat gedroogd en gefiltreerd.

8402272

Het filtraat werd onder verminderde druk verdampt waarbij een vaste stof werd verkregen. De vaste stof werd fijngewreven met hexaan, verzameld door filtratie, gewassen met hexaan en gedroogd, waarbij 8,38 g (96%) fenyl (2,4,6-trifluorofenyl)carbamaat als een witte
5 vaste stof met een smeltpunt van 127-128°C werd verkregen.

Een mengsel van 0,97 g (0,004 mol) van het bovenstaande carbamaat, 1,10 g (0,004 mol) 4-(2,2-dimethylpropyl)-N-(n-heptyl)ben-
zeenmethaanamine (bereid in voorbeeld I) en 40 ml tolueen werd gedurende
2 uur onder terugvloeiakoeling gekookt. De verkregen oplossing werd
10 gekoeld, gewassen met twee porties 1N natriumhydroxyde van 30 ml,
daarna met zoutoplossing. De oplossing werd boven watervrij magnesium-
sulfaat gedroogd en onder verminderde druk verdampt waarbij een lichtgele
olie werd verkregen. Kugelrohr-destillatie (140-150°C/0,08 mm Hg)
gaf 1,5 g kleurloze olie. Een portie van deze olie van 900 mg werd
15 opnieuw gedestilleerd (140-150°C/0,160 mm Hg) waarbij 500 mg
van het produkt van het voorbeeld als een kleurloze olie werd verkregen.

De in tabel C getoonde ureumverbindingen werden met de in de voorbeelden I-III beschreven methode bereid.

8402272

84 02 272

TABEL C

Vb.	Verbinding	Smpt.:°C	Kpt. °C/mmHg
4	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-chloro-2-methyl fenyl)ureum	88-91	
5	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butoxy)benzyl]-3-(4-chloro-2-methyl fenyl)ureum	106-107	
6	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butoxy)benzyl]-3-(2,4,6-trichloro-fenyl)ureum	114-115	
7	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butoxy)benzyl]-3-(2,4-difluoro-fenyl)ureum		160-163/0,08
8	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4-difluoro-fenyl)ureum		160-165/0,08
9	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4,6-trichloro-fenyl)ureum		155-160/0,06
10	1-(5,5-Dimethylhexyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-chloro-2-methyl fenyl)ureum		160-165/0,08
11	1-(5,5-Dimethylhexyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4-difluoro-fenyl)ureum		155-160/0,06

TABEL C (vervolg)

Vb.	Verbinding	Smpt. °C	Kpt. °C/mmHg
12	1-(5,5-Dimethylhexyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(2,4,6-trichloro-fenyl)ureum		160-165/0,06
13	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorobenzyl)-3-(4-chloro-2-methyl-fenyl)ureum	110-111	
14	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-benzyl-3-(2,4-difluoro-fenyl)ureum	82-84	
15	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorobenzyl)-3-(2,4-difluoro-fenyl)ureum	67-70	
16	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorobenzyl)-3-(2,4,6-trichloro-fenyl)ureum	148-149	
17	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-trifluoro-methyl-fenyl)ureum	103-104	
18	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorobenzyl)-3-(4-trifluoromethyl-fenyl)ureum	140-141	
19	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(2,4-difluoro-fenyl)ureum		145-153/0,10

8402272

5/

TABEL C (vervolg)

Vb.	Verbinding	Smpt, °C	Kpt. °C/mmHg
20	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(4-chloro-2-methylfenyl)ureum	125-130	
21	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(2,4,6-trichlorofenyl)ureum	53-57	
22	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-chloro-2,6-dimethylfenyl)ureum	138-139	
23	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(4-chlorobenzyl)-3-(4-chloro-2,6-dimethylfenyl)ureum	178-180	
24	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(4-chloro-2,6-dimethylfenyl)ureum	148-150	
25	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-benzyl-3-(4-chloro-2-methylfenyl)ureum	114-115	
26	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-(benzyl)-3-(4-chloro-2,5-dimethylfenyl)ureum	129-130	
27	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(n-butyl)benzyl]-3-(4-chloro-2,5-dimethylfenyl)ureum	102-103	

84 02 272

TABEL C (vervolg)

Vb.	Verbinding	Smpt. °C	Kpt. °C/mmHg
28	1-(3,3-Dimethylbutyl)-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)benzyl]-3-(4-chloro-2,5-dimethylfenyl)ureum	160-161	
29	1-[(4-butylfenyl)methyl]-1-[3,3-dimethylbutyl]-3-[2,4,6-trifluorofenyl]ureum		140-150/0,06
30	1-Benzyl-1-[3,3-dimethylbutyl]-3-[2,4,6-trifluorofenyl]ureum	108-110	
31	1-[3,3-Dimethylbutyl]-1-[4-(2,2-dimethylpropyl)fenyl]-3-[2,4,6-trifluorofenyl]ureum	39-40	
32	1-[(4-Isopropylfenyl)methyl]-1-(3-methylbutyl)-3-(2,4-difluorofenyl)ureum		151-152/0,30
33	1-[(4-Isopropylfenyl)methyl]-1-(3-methylbutyl)-3-(4-chloro-2,6-dimethylfenyl)ureum	115-117	
34	1-[(4-Isopropylfenyl)methyl]-1-(3-methylbutyl)-3-(2,4,6-trifluorofenyl)ureum		140-145/0,08
35	1-[(4-Isopropylfenyl)methyl]-1-(n-heptyl)-3-(2,4-difluorofenyl)ureum		150-160/0,25

8402272

TABEL C (vervolg)

Vb.	Verbinding	Smpf. °C	Kpt. °C/mmHg
36	1-[(4-Isopropylfenyl)methyl]-1-(n-heptyl)-3-(4-chloro-2,6-dimethylfenyl)ureum	121-123	
37	1-[(4-Isopropylfenyl)methyl]-1-(n-heptyl)-3-(2,4,6-trifluorofenyl)ureum	60-61	
38	1-[(4-Isopropylfenyl)methyl]-1-(n-heptyl)-3-(4-chloro-2-methylfenyl)ureum		150-155/0,07
39	1-[(4-Isobutylfenyl)methyl]-1-(n-heptyl)-3-(2,4-difluorofenyl)ureum		155-160/0,15
40	1-[(4-Isobutylfenyl)methyl]-1-(n-heptyl)-3-(4-chloro-2,6-dimethylfenyl)ureum	87-88	
41	1-[(4-Isobutylfenyl)methyl]-1-(n-heptyl)-3-(2,4,6-trifluorofenyl)ureum	73-74	
42	1-[(4-Isobutylfenyl)methyl]-1-(n-heptyl)-3-(4-chloro-2-methylfenyl)ureum		160-165/0,15

8402272

tisch aanvaardbare drager.

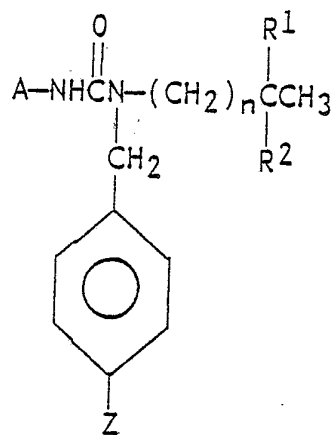
6. Farmaceutisch preparaat, geschikt voor de behandeling van hyperlipidemie in zoogdieren, omvattende een effectieve lipide verlagende hoeveelheid van een verbinding volgens conclusie 1 en een niet-toxische, farmaceutisch aanvaardbare drager.

7. Werkwijze voor het bereiden van verbindingen zoals gedefinieerd in conclusie 1, omvattende een reactie van een verbinding met formule 3 waarin A zoals gedefinieerd in conclusie 1 is, met een secundair amine met de formule 4, waarin n, R^1 , R^2 en Z zoals gedefinieerd in conclusie 1 zijn.

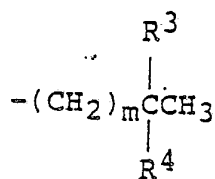
8. Werkwijze voor het bereiden van verbindingen volgens conclusie 1, omvattende een reactie van een verbinding met de formule 5, waarin A zoals gedefinieerd in conclusie 1 is, en B gekozen is uit de groep bestaande uit halogeen, alkoxy met 1-4 koolstofatomen, alkylthio met 1-4 koolstofatomen, fenoxo, 4-chlorofenoxo, en 4-nitrofenoxo; met een secundair amine met de formule 4, waarin n, R^1 , R^2 en Z zoals gedefinieerd zijn in conclusie 1.

8402272

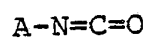
1



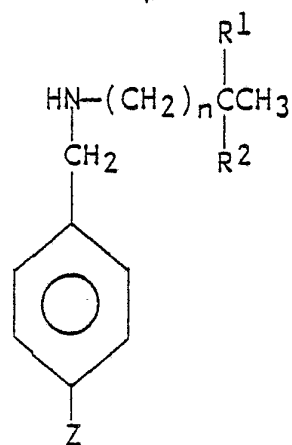
2



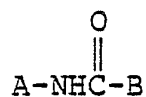
3



4



5



8402272