



**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

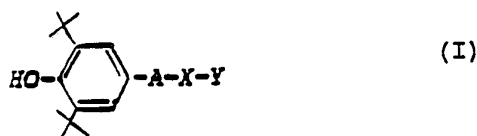
<b>(51) Internationale Patentklassifikation<sup>5</sup> :</b> <b>C07C 233/22, A61K 31/165</b> <b>C07C 235/34, 233/29, 275/28</b> <b>C07D 209/26, 213/82, C07C 237/20</b>	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/04035</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. März 1993 (04.03.93)</b>
---	-----------	--

<p><b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP92/01821</p> <p><b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 10. August 1992 (10.08.92)</p> <p><b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 41 26 662.5      13. August 1991 (13.08.91)      DE</p> <p><b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).</p> <p><b>(72) Erfinder; und</b>  <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) :</b> DRECKMANN-BEHRENDT, Bruno [DE/DE]; Dürerstr. 53, D-6800 Mannheim 1 (DE). HECK, Reinhard [DE/DE]; Ulmenweg 12, D-6718 Grünstadt 3 (DE). DRESEL, Alois [DE/DE]; Mozartstr. 1, D-6905 Schriesheim (DE). MICHEL, Helmut [DE/DE]; Ziegelgasse 2A, D-6800 Mannheim 31 (DE).</p>	<p><b>(74) Anwälte:</b> WEBER, Manfred usw. ; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstr. 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).</p> <p><b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AU, BG, BR, CA, CS, FI, HU, JP, KR, NO, PL, RO, RU, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>
---	---

**(54) Title:** NEW 3,5-DI-TERT.BUTYL-4-HYDROXYPHENYL DERIVATIVES, METHODS OF PREPARING THEM AND DRUGS CONTAINING THEM

**(54) Bezeichnung:** NEUE 3,5-DI-TERT.BUTYL-4-HYDROXYPHENYL-DERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND ARZNEIMITTEL

**(57) Abstract**



Described are compounds of formula (I), in which A is a valency bond or a straight or branched alkyl chain with 1 to 5 C-atoms; X is an -NR-CO (amide) or -NR-CO-NR- (urea) group in which R is a hydrogen atom or a C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl group; and Y is a straight or branched, saturated or unsaturated hydrocarbon chain with 1 to 6 C-atoms (which may be substituted by an aryl, hetero-aryl, aryloxy or arylthio group), a C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl group or an aryl group, whereby the aryl or hetero-aryl group may be substituted in any possible positions on the ring with one to three CN, hydroxymethyl, methylenedioxy, halogen, trifluoromethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> acylamino, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, carboxy, oxyacetic acid ethyl ester or nitro groups, with the provision that Y may only be an unsubstituted phenyl group when A is anything other than -CH<sub>2</sub>- or -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>, as well as the pharmacologically acceptable salts of such compounds. The invention also concerns methods of preparing such compounds, and drugs containing them for the treatment of metabolic disorders.

**(57) Zusammenfassung**

Verbindungen der Formel (I), in der A Valenz, eine gerade oder eine verzweigte Alkylkette mit 1 bis 5 C-Atomen; X eine -NR-CO-(Amid) oder eine -NR-CO-NR-(Harnstoff) Gruppe, in der R ein Wasserstoffatom oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest darstellt, und Y eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 6 C-Atomen, die durch einen Aryl-, Hetaryl-, Aryloxy- oder Arylthio-Rest substituiert sein kann, einen C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl-, oder einen Arylrest darstellt, wobei der betreffende Aryl- bzw. Hetarylrest jeweils ein bis dreifach in allen möglichen Positionen am Ring durch CN, Hydroxymethyl, Methylenedioxy-, Halogen, Tri-fluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Carboxyl, Oxyessigsäureethylester oder Nitro substituiert sein kann, bedeuten, mit der Maßgabe, daß Y nur unsubstituiertes Phenyl bedeutet, wenn A eine andere Bedeutung als -CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- hat, sowie deren pharmakologische unbedenkliche Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten, zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen.

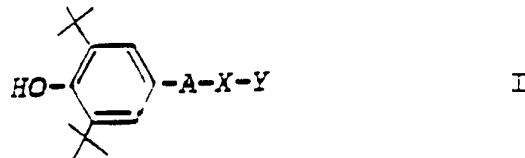
**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NL	Niederlande
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	PT	Portugal
BR	Brasilien	IE	Irland	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SK	Slowakischen Republik
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolei		

Neue 3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxyphenyl-Derivate, Verfahren zu  
ihrer Herstellung und Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Di-tert.-butyl-hydroxy-phenyl-derivate (BHT-Derivate) der allgemeinen Formel I



in der

A Valenz, eine gerade oder eine verzweigte Alkylkette mit 1 bis 5 C-Atomen

X eine -NR-CO- (Amid) oder eine -NR-CO-NR-(Harnstoff) Gruppe, in der R ein Wasserstoffatom oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest darstellt,

und

Y eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 6 C-Atomen, die durch einen Aryl-, Hetaryl- Aryloxy-, oder Arylthio-rest substituiert sein kann, einen C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl-, oder einen Arylrest darstellt, wobei der betreffende Aryl- bzw. Hetarylrest jeweils ein bis dreifach in allen möglichen Positionen am Ring durch CN, Hydroxymethyl, Methylendioxy-, Halogen, Tri-fluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-

Acylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Carboxyl, Oxy-essigsäureethylester oder Nitro substituirt sein kann,

bedeuten,

mit der Maßgabe, daß Y nur unsubstituiertes Phenyl bedeutet, wenn A eine andere Bedeutung als -CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- hat,

sowie deren pharmakologische unbedenkliche Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.

Als "Brücke" A steht bevorzugt, die -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH-, bzw. die -CH<sub>2</sub>-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Gruppe.

CH<sub>3</sub>

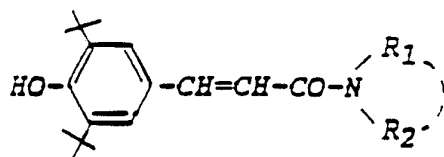
In der Carbonamidgruppe, in welcher der Hydroxyphenylrest über die "Brücke" A mit dem Amidstickstoff verbunden ist, bzw. in der Harnstoffgruppierung X stellt R bevorzugt ein Wasserstoffatom bzw. eine Methylgruppe dar.

Für Y ist der Benzyl, Phenethyl, Styryl-, der Phenyl und der Naphthylrest bevorzugt, deren Aromaten ihrerseits in allen Positionen ein bis dreifach, bevorzugt durch CN, Fluor, Chlor, Hydroxymethyl, Methyl, Trifluormethyl, Methoxy, Nitro, Hydroxy, Dimethylamino, Methylendioxy, Oxyessigsäureethylester, Carboxyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, Pyridazyl, Pyrimidinyl, Pyrazyl oder 2-Indolyl substituiert sein kann. Als bevorzugter Hetarylrest gilt der 2-Furyl, 2-Thienyl, 2-Pyrryl, 2-Pyridyl, sowie der 3-Indolylrest.

Strukturell analoge Verbindungen finden als Zusätze bei Polymerisationsreaktionen Anwendung (vgl. U.S.-Pat. 4,152,319, U.S.-Pat. 3,780,103)

Als antihyperlipidaemisch ist 3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxy-acetanilid (ZA 7401080) bekannt.

Ebenso sind die konstitutionsisomeren Amide in dem EP-A 407 200 als Antihyperlipidaemica beschrieben.



Weitere antioxidativ wirkende Verbindungen sind in dem EP-A 407 200 beschrieben.

Bekannt ist bereits das N-(3,5-Di-tert.-butyl-4-hydroxy)-phenethyl-benzoesäureamid, J.Am.Chem.Soc. 84, 1629 (1962), jedoch sind in dieser Arbeit nur physikalisch-chemische Eigenschaften der genannten Verbindung beschrieben.

Verbindungen mit zwei BHT-Resten, die ebenfalls antioxidativ wirken, sind in EP-A 404 039 beschrieben.

In einer russischen Arbeit ist der N-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxy)methyl-N'-phenylharnstoff als Treibstoffzusatz beschrieben, Neftekhimiya 27(5), 703.

Die Verbindungen I der vorliegenden Erfindung verfügen über eine starke Antioxidantienaktivität. Die Lipophilie dieser Antioxidantiengruppe bedingt, daß die Verbindungen sich im atherogenen low-density lipoprotein (LDL) anreichern und die sensitiven Bestandteile des LDL wirksam gegen reaktive Sauerstoffspezies schützen. Damit wird aber der LDL-Influx in die

makrophagozytaren Schaumzellen deutlich abgebremst; denn die pathologisch gesteigerte Aufnahme von atherogenem LDL in den Atheromzellen setzt dessen oxidative Modifikation voraus.

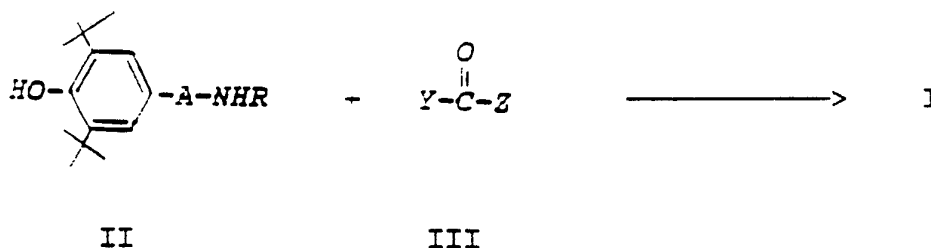
Antioxidantien sind Substanzen, die - allgemein gesehen - eine erhebliche Verzögerung der oxidativen Vorgänge bei einem zu schützenden Produkt bewirken. Ein potent antiatherosklerotisch wirksames Antioxidans ist Probucol <sup>R</sup>, das eine hypolipidämische Wirkung bei verschiedenen Tierspezies und am Menschen hat. Es ist ein sterisch gehindertem Alkylphenol, das im LDL akkumuliert. Im Tierversuch wurde gezeigt, daß Probucol die oxidative Modifikation von LDL in der Arterienwand blockiert und die Atherombildung direkt aufgrund der Antioxidansaktivität verhindert (D. Steinberg et al., Amer. J. Cardiol. 57, 16 M (1986)).

Nachteile von Probucol <sup>R</sup> liegen in der geringen Resorption der Substanz, sowie in der extrem langen Verweildauer im Körpergewebe; die Ausscheidung von Probucol erfolgt hauptsächlich über die Faeces (vgl. M.N. Cayen, Pharmacol. Ther. 29, 157 (1985)).

Ferner senken Verbindungen der Formel I die Plasmalipide indem sie die intestinale Cholesterinresorption blockieren, in Konsequenz den intrahepatischen Pool des freien Cholesterins reduzieren und die Sekretion der nahrungsabhängigen Lipoproteine aus der Leber in das Plasma entsprechend vermindern. Die Inhibition der Cholesterinresorption beruht auf einer Hemmung der Acyl-Coenzym A: -cholesterintransferase (ACAT) Reaktion. In den Enterozyten katalysiert ACAT die Veresterung des Cholesterins, die notwendig ist, um Cholesterin in Chylomikronen einzupacken und über Darmlymphe und den Ductus thoracicus in das zirkulierende Blut einzuführen.

Die Substanzen verfügen über eine gute Resorption und inhibieren die ACAT abhängige Veresterung des freien Cholesterins nicht nur in den Enterozyten, sondern auch in den Zellen des Atheroms selbst. Sie verhindern dadurch deren schaumzellige Degeneration infolge Überladung mit Cholesterinester.

Di-tert.butyl-Phenolderivate der Formel I können nach an sich bekannten Syntheseverfahren erhalten werden, beispielsweise durch Umsetzung eines Amins der Formel II mit einer Carbonsäure, bzw. eines Derivats einer Carbonsäure der allgemeinen Formel III



in denen A, R und Y die in Formel I angegebene Bedeutung haben und Z Hydroxyl, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy oder Azid darstellt.

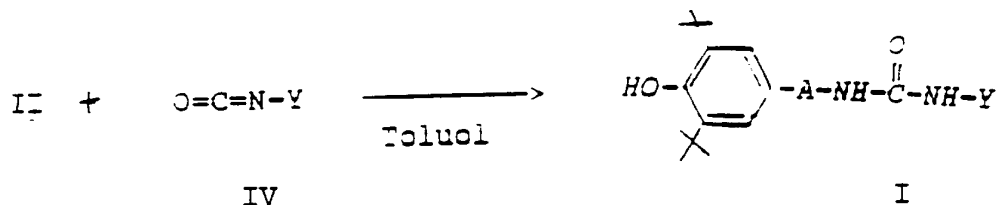
Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, wie einem Kohlenwasserstoff, Dimethylformamid, Dichlormethan oder in Ether.

Vorzugsweise verwendet man äquimolare Mengen an Amin und Carbonsäure in Gegenwart äquimolarer Mengen einer Base wie einem tert. organ. Amin, bevorzugt Triethylamin, Alkalibicarbonat, -Hydroxyd oder -Carbonat.

Als Derivate der Carbonsäure (Formel III) können das Säurehalogenid, -azid, -anhydrid oder -ester dienen.

Für die Umsetzung der freien Carbonsäure ist in der Regel die Anwesenheit von  $\text{POCl}_3$ ,  $\text{SOCl}_2$  oder  $\text{PCl}_3$  erforderlich für die Umsetzung eines Carbonsäure-Esters mit dem Amin ein basischer Katalysator, bevorzugt ein Alkalialkoholat. In vielen Fällen gelingt auch die Reaktion der Carbonsäure mit einem Amin in einem Lösungsmittel wie z.B. Xylol durch Erwärmen unter Rückfluß am Wasserabscheider.

Die Harnstoff-Derivate der allgem. Formel I ( $\text{X} = \text{-NR-C-NR-}$ ) werden vorzugsweise durch Addition eines Isocyanats IV an ein Amin der Formel II, durchgeführt in einem inerten Lösungsmittel z.B. Toluol, erhalten (vgl. Houben-Weyl, Bd. VIII S. 157).



Die Verbindungen der Formel I finden aufgrund ihrer stabilisierenden Wirkung auf Lipoproteine Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Antiatherosclerotica.

Desweiteren wirken sie antiinflammatorisch, cytoprotektiv sowie antiasthmatisch. Sie können aber auch als Inhibitoren der reperfusionabhängigen Lipidperoxidation und als Stabilisatoren des "lung surfactant factor" eingesetzt werden.

Falls einzelne Reaktionsprodukte nicht in genügender Reinheit anfallen, kann die Reinigung der Rohprodukte durch Kristallisation oder Säulenchromatographie erfolgen.



Zur Herstellung von Salzen mit physiologisch verträglichen organischen oder anorganischen Basen wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Ammoniumhydroxid, Methylglucamin, Morpholin, Triethylamin oder Ethanolamin können die Verbindungen der Formel I mit den entsprechenden Basen umgesetzt werden. Auch Mischungen der sauren Verbindungen mit einem geeigneten Alkalicarbonat bzw. -hydrogencarbonat kommen in Betracht.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I in an sich bekannter Weise mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, wie z.B. Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I können in flüssiger oder fester Form oral und parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler und/oder Puffer, Ethanol, Dimethylsulfoxid, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure), hochmolekulare Polymere (wie flüssiges Polyethylenoxid) zur Viskositätsregulierung oder Polyethylen-Derivate von Sorbitanhydriden.

Feste Trägerstoffe sind z.B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talkum, hochdisperse Kieselsäure, höhermolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), Gelatine, Agar-Agar, Calciumphosphat, Magnesiumstearat, tierische und pflanzliche Fette oder feste hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für die orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die verabreichte Dosierung hängt vom Alter, der Gesundheit und dem Gewicht des Empfängers, dem Ausmaß der Krankheit, der Art gleichzeitiger gegebenenfalls durchgeführter weiterer Behandlungen, der Häufigkeit der Behandlungen und der Art der gewünschten Wirkung ab. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis der aktiven Verbindung 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Die nachfolgenden Beispiele zeigen einige Verfahrensvarianten, die zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können. Sie sollen jedoch keine Einschränkung im Sinne des Erfindungsgedanken darstellen.

#### Beispiel 1

#### N-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl)-3-(4-chlor-phenyl)acrylamid

Zu einer Lösung von 10.0 g (42 mmol) 3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzylamin. HCl (z.B. analog Houben-Weyl, Bd. 11/1, S. 502) und 5.4 ml Triethylamin in 100 ml absolutem Toluol tropft man 40 mol 4-Chlorzimtsäurechlorid (aus 7.3 g (40 mmol) 4-Chlorzimtsäure, analog Houben-Weyl Bd.8, S. 464) gelöst in 30 ml Toluol innerhalb 1 Stunde bei Raumtemperatur. Nach 14 Stunden Rühren gießt man den Ansatz in kalte 1 n Salzsäure, trennt die Phasen und schüttelt die organische Phase zweifach mit je 100 ml Wasser.

Nach Trocknen der Toluolphase über MgSO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt, der Rückstand mit wenig Ligroin angerieben und abgesaugt.

8.7 g fast farblose Kristalle, Fp: 175°C.

Beispiel 2a) N-Methyl-[3,5-di-tert.butyl-4-hydroxy]phenylethylamin.HCl

Ein Gemisch aus 30.0 g (0.12 mol) 3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxyphenethylamin und 13.4 ml (0.13 mol) Benzaldehyd in 200 ml absolutem Toluol wird am Wasserabscheider am Rückfluß erhitzt, bis sich kein Reaktionswasser mehr abscheidet. Anschließend engt man i.Vak. ein, löst erneut in 100 ml absolutem Toluol und versetzt diese Lösung mit 12.6 ml (0.13 mol) Dimethylsulfat. Nach 3 Stunden Erwärmen wird abgekühlt, 150 ml Wasser zugegeben, erneut 1 Stunde auf 120°C erwärmt und wieder abgekühlt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, die organische Phase mit wenig HCl conc. versetzt und anschließen i.Vak. eingeengt. Noch vorhandenes Wasser wird mit Toluol azeotrop herausgeschleppt. Der verbleibende Rückstand wird mit wenig Ether/Ligroin verrieben und abgesaugt.

25.8 g bräunliche Kristalle, Fp: 200-203°C.

b) N-2-(3,5-di-tert.butyl-4-hydroxy]phenyl)ethyl-N-methyl-3-(4-chlorphenyl)acrylamid

Ein Gemisch aus 4.0 g (15.6 mmol) des unter a) erhaltenen Amins, 2.6 ml (36 mmol) Pyridin und 100 ml Dichlormethan wird bei Raumtemperatur innerhalb 30 min mit einer Lösung von 16 mmol 4-Chlorzimtsäurechlorid (aus 2.9 g (16 mmol) 4-Chlorzimtsäure, analog Houben-Weyl Bd. 8, S. 464) in 20 ml Dichlormethan versetzt.

Nach 6 Stunden Rühren gießt man in kalte 1n HCl, trennt die Phasen und schüttelt die organische Phase zweifach mit Wasser aus. Nach Trocknen des Dichlormethans über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Nach Anreiben mit Ligroin/Toluol erhält man ein kristallines Produkt.

1.6 g farblose Kristalle, Fp: 156°C.

Beispiel 3N-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl)-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)acrylamid

Zu einer Lösung von 2.7 g (10 mmol) 3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzylamin Hydrochlorid (hergestellt analog: Houben-Weyl, Bd. 11/1, S. 502 aus 3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzaloxim) in 50 ml Tetrahydrofuran gibt man 4.2 ml Triethylamin und saugt nach 2 Stunden Rühren das gebildete Triethylamin Hydrochlorid ab. Zur Lösung der Base werden 2.2 g (10 mmol) 3,4-Methylenedioxyphenyl-acrylsäureazid in 50 ml Tetrahydrofuran unter Eiskühlung zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur rühren lassen. Nach Eindampfen der Tetrahydrofuranlösung wird in Wasser und Essigester aufgenommen, trennt die organische Phase ab und schüttelt noch 2 mal mit Essigester. Nach Trocknen der Essigesterphase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> wird abdestilliert und der Rückstand mit Ether/Isohexan verrieben und abgesaugt. Es verbleiben 1.4 g farblose Kristalle, Fp. 194-197°C.

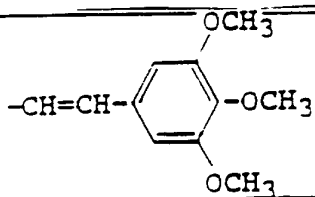
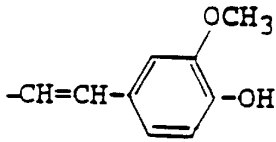
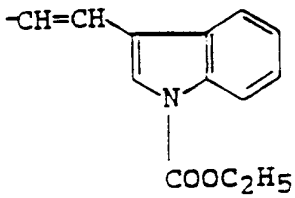
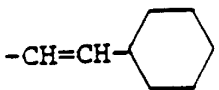
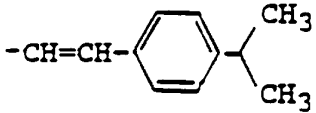
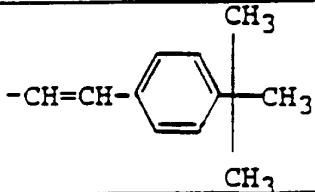
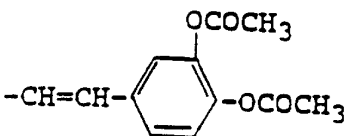
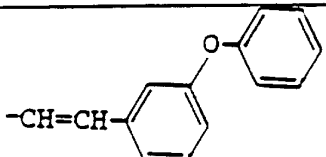
Beispiel 4N-2-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxyphenyl)ethyl-N'-phenyl-harnstoff

Eine Lösung von 2.0 g (8 mmol) 3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxyphenethylamin (z.B. nach J.Am.Chem.Soc. 84, 1629 (1962) in 30 ml Toluol wird tropfenweise mit 0.87 ml (8 mmol) Phenylisocyanat versetzt. Nach 2 Stunden Rühren wird das Lösungsmittel weitgehend entfernt, der Rückstand abgesaugt und aus Ethanol/Toluol (1:3) umkristallisiert. 2.8 g farblose Kristalle, Fp: 181-83°C.

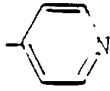
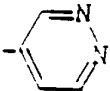
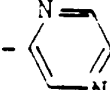
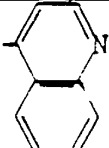
Beispiel 5N-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylamid

4.9 g (30 mmol) trans-4-Hydroxyzimtsäure werden in 50 ml wasserfreiem Aceton suspendiert und mit 12.6 ml (90 mmol) Triethylamin versetzt. Man kühlt im Eisbad auf etwa 5°C ab und tropft eine Lösung von 11.7 g (90 mol) Isobutylchloroformat in 12 ml Aceton zu. Nach 2 Stunden Rühren unter Eiskühlung wird eine Lösung von 6.3 g (96 mmol) Natriumazid in 24 ml Wasser zugetropft und noch weitere 2 Stunden ohne Kühlung weitergerührt. Man verdünnt mit etwa 300 ml Wasser und extrahiert das gebildete Azid mehrmals mit Essigester. Nach Eindampfen wird ein kristallines Produkt vom Fp. 74-76°C erhalten.

Das Azid wird fest zu 100 ml Tetrahydrofuranlösung von 20 mmol 3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzylamin (bereitet wie in Beispiel 3 beschrieben) eingetragen und 2 min bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe von 300 ml Wasser und Extrahieren mit Essigester erhält man 10 g der Isobutoxycarbonylverbindung. Durch Lösen mit 75 ml Tetrahydrofuran und Zugabe von 25 ml conc. Ammoniak wird der Ester verseift. Die Lösung wird abdestilliert in Wasser und Essigester gelöst, die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und im Vak. entfernt. Nach Anreiben und Absaugen erhält man 2.6 g fast farblose Kristalle, Fp. 205-208°C.

	A	R	Y	[Fp°C]
5.1	CH <sub>2</sub>	H		158-161
5.2	CH <sub>2</sub>	H		193-195
5.3	CH <sub>2</sub>	H		214-216
5.4	CH <sub>2</sub>	H		148-150
5.5	CH <sub>2</sub>	H		185-188
5.6	CH <sub>2</sub>	H		232-234
5.7	CH <sub>2</sub>	H		198-200
5.8	CH <sub>2</sub>	H		128-130

	A	R	Y	[Fp°C]
5.9	CH <sub>2</sub>	H		195-196
5.10	CH <sub>2</sub>	H		117-118
5.11	CH <sub>2</sub>	H		173-174
5.12	CH <sub>2</sub>	H		213-215
5.13	CH <sub>2</sub>	H		218-221
5.14	CH <sub>2</sub>	H		231-233
5.15	CH <sub>2</sub>	H		134-135
5.16	CH <sub>2</sub>	H		136-138
5.17	CH <sub>2</sub>	H		189-190

	A	R	Y	[Fp <sup>o</sup> C]
5.18	CH <sub>2</sub>	H		213-215
5.19	CH <sub>2</sub>	H		220-222
5.20	CH <sub>2</sub>	H		158-160
5.21	CH <sub>2</sub>	H		153-155

Beispiel 6[4-[(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxyphenyl)methyl]amino-(3-oxo-1-propenyl)phenoxy]essigsäureethylester

5.6 g (15 mmol) N-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylamid werden in 150 ml Aceton gelöst, 4.2 g Kaliumcarbonat zugegeben und mit 3.4 ml (30 mmol) Bromessigsäureethylester versetzt. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird i. Vak. eingeengt, in Wasser und Essigester gelöst, die Essigesterphase abgetrennt mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und abdestilliert. Der feste Rückstand wird mit Ether verrieben und abgesaugt. Es verbleiben 4.5 g farblose Kristalle, Fp. 144-147°C.

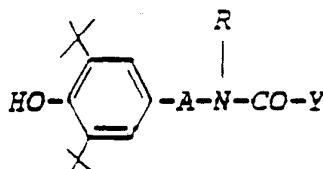


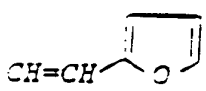

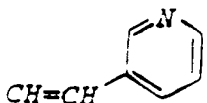
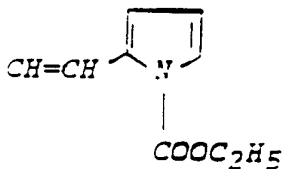
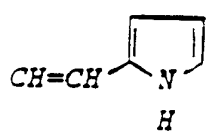
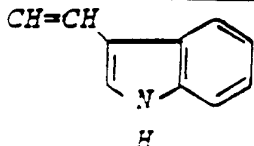
Beispiel 7N-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl)-3-(4-dimethylamino-phenyl)acrylamid

3.8 g (20 mmol) 4-Dimethylaminozimtsäure werden in 75 ml Tetrahydrofuran gelöst, 0.4 ml (60 mmol) Triethylamin zugegeben und unter Kühlung bei ca. 5°C 2.9 ml (22 mmol) Chlorameisensäureisobutylester zugetropft. Man läßt noch 1 Stunde im Eisbad und 1 Stunde bei Raumtemperatur nachrühren. Anschließend werden 2.8 g (10 mmol) 3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzylamin Hydrochlorid bei Raumtemperatur fest eingetragen und 24 Stunden weiter rühren lassen. Nach Zugabe von 300 ml Wasser wird 3 mal mit Essigester extrahiert. Die organische Phase mit Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und abdestilliert. Der verbleibende Rückstand wird über eine Kieselgel 60 Säule (60x600 mm) mit Isohexan/Essigester 1:1 gereinigt. Die Fraktion mit der reinen Verbindung werden abdestilliert, der Rückstand mit Ether verrieben und abgesaugt. Es verbleiben 2.6 g farblose Kristalle, Fp. 195-197°C.

Beispiel 8

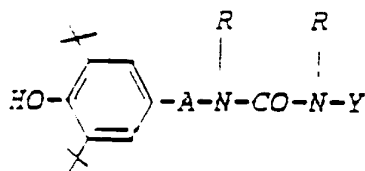
In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

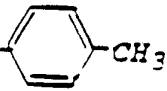
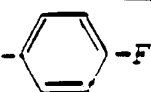
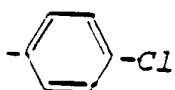
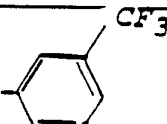
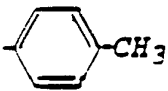
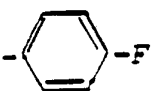
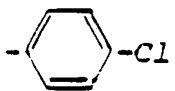


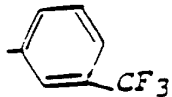
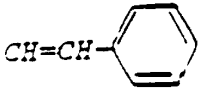
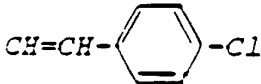
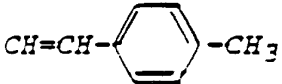
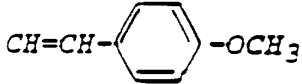
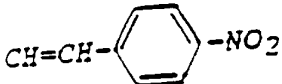
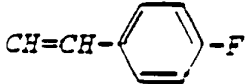
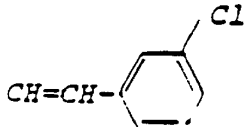
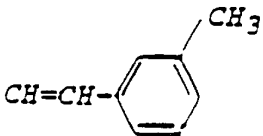
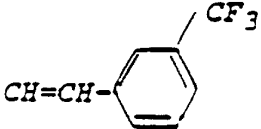
	A	R	Y	[Fp°C]
8.1	CH <sub>2</sub>	H		209-11
8.2	CH <sub>2</sub>	H		194-96
8.3	CH <sub>2</sub>	H		158-59
8.4	CH <sub>2</sub>	H		153-55
8.5	CH <sub>2</sub>	H		168-70
8.6	CH <sub>2</sub>	H		128-30

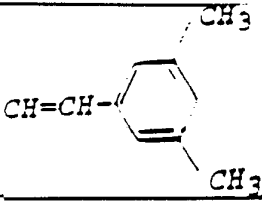
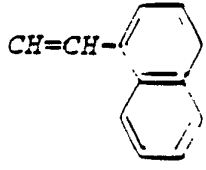
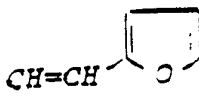
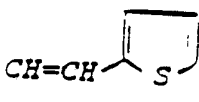
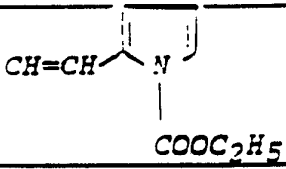
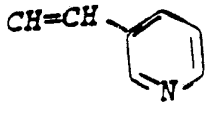
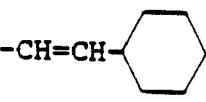
Beispiel 9

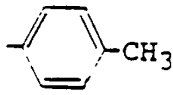
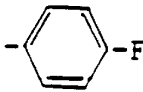
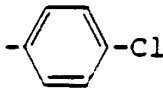
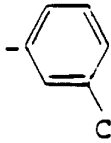
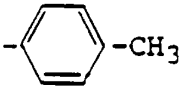
In analoger Weise wie in Beispiel 4 beschrieben werden die folgenden Verbindungen hergestellt:

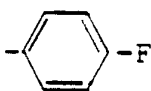
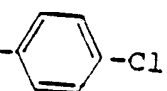
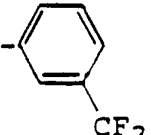


	A	R	Y	[Fp°C]
9.1	CH <sub>2</sub>	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	161-62
9.2	CH <sub>2</sub>	H	-Phenyl-	200-02
9.3	CH <sub>2</sub>	H		216-17
9.4	CH <sub>2</sub>	H		190-92
9.5	CH <sub>2</sub>	H		217-18
9.6	CH <sub>2</sub>	H		165-66
9.7	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	160-61
9.8	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	188-90
9.9	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H		189-90
9.10	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H		171-72
9.11	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H		200-01

	A	R	Y	[Fp°C]
9.12	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	H		164-65
9.13	CH <sub>2</sub>	H		175-77
9.14	CH <sub>2</sub>	H		174-76
9.15	CH <sub>2</sub>	H		202-05
9.16	CH <sub>2</sub>	H		188
9.17	CH <sub>2</sub>	H		176-78
9.18	CH <sub>2</sub>	H		191-93
9.19	CH <sub>2</sub>	H		169-71
9.20	CH <sub>2</sub>	H		173
9.21	CH <sub>2</sub>	H		174

	A	R	Y	[Fp°C]
9.22	CH <sub>2</sub>	H		180-82
9.23	CH <sub>2</sub>	H		191-94
9.24	CH <sub>2</sub>	H		174-76
9.25	CH <sub>2</sub>	H		166-69
9.26	CH <sub>2</sub>	H		149-50
9.27	CH <sub>2</sub>	H		116 (Z)
9.28	-CH <sub>2</sub> -	H		168-170
9.29	-CH <sub>2</sub> -CH-   CH <sub>3</sub>	H	i-C <sub>3</sub> -H <sub>7</sub>	170

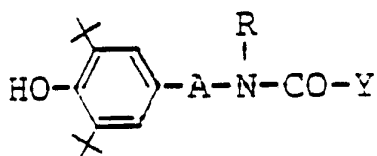
	A	R	Y	[Fp <sup>o</sup> C]
9.30	-CH <sub>2</sub> -CH-   CH <sub>3</sub>	H	Phenyl	102
9.31	-CH <sub>2</sub> -CH-   CH <sub>3</sub>	H		137-138
9.32	-CH <sub>2</sub> -CH-   CH <sub>3</sub>	H		129-131
9.33	-CH <sub>2</sub> -CH-   CH <sub>3</sub>	H		159-160
9.34	-CH <sub>2</sub> -CH-   CH <sub>3</sub>	H		182-183
9.35	CH <sub>3</sub>   -CH <sub>2</sub> -C-   CH <sub>3</sub>	H	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	192-194
9.36	CH <sub>3</sub>   -CH <sub>2</sub> -C-   CH <sub>3</sub>	H	Phenyl	157-158
9.37	CH <sub>3</sub>   -CH <sub>2</sub> -C-   CH <sub>3</sub>	H		167-168

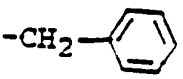
	A	R	Y	[Fp°C]
9.38	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H		189-190
9.39	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H		173-174
9.40	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H		131-132

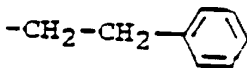
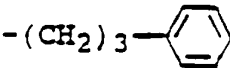
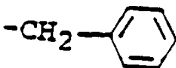
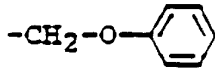
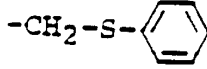
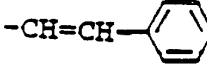
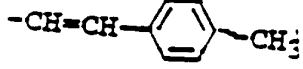
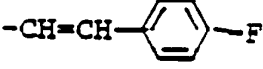
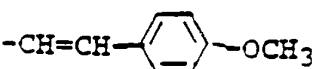
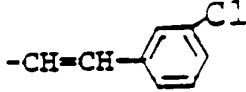
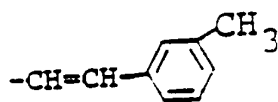
\*ungesätt. Acrylderivate sind stets (E)-konfiguriert

### Beispiel 10

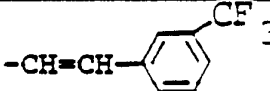
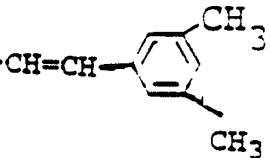
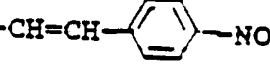
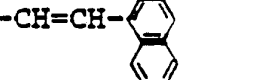
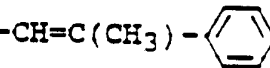
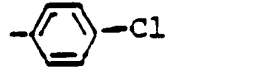
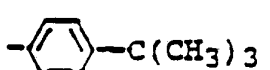

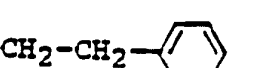
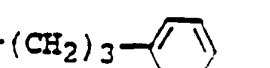
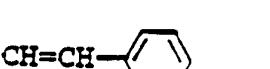
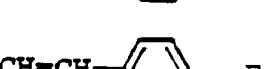
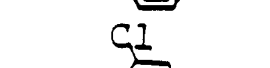
In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben werden die folgenden Verbindungen hergestellt:



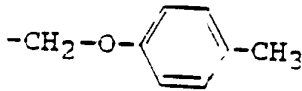
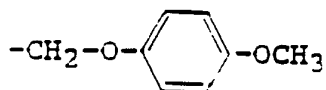
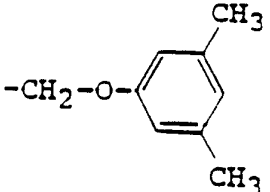
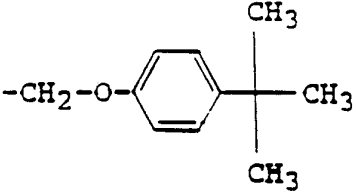
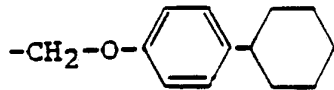
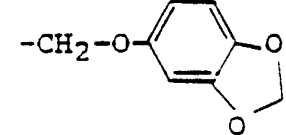
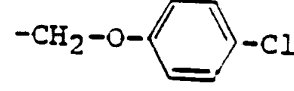
	A	R	Y	[Fp°C]
10.1	Valenz	H	Phenyl	194-195
10.2	"	"		160-161

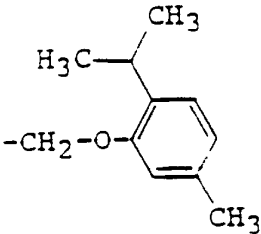
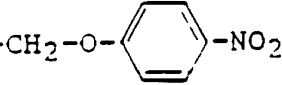
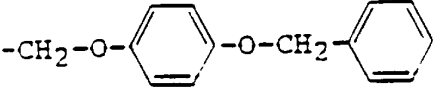
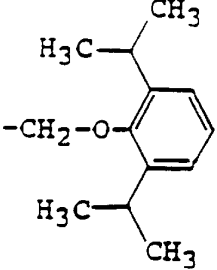
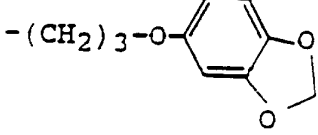
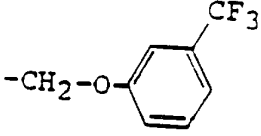
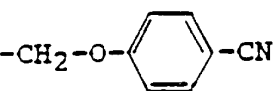
	A	R	Y	[Fp°C]
10.3	"	"		132
10.4	"	"		116
10.5	CH <sub>2</sub>	H	Phenyl	188-189
10.6	"	"		133-134
10.7	"	"		135-137
10.8	"	"		117-118
10.9	"	"		161-161
10.10	"	"		153
10.11	"	"		173-174
10.12	"	"		156-157
10.13	"	"		153-155
10.14	"	"		178-180

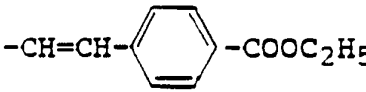
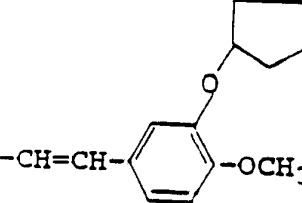
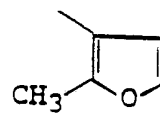
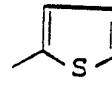
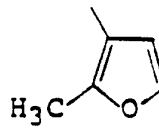
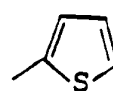
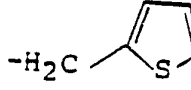
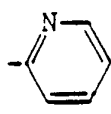
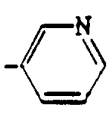


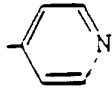
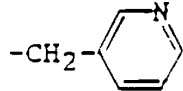
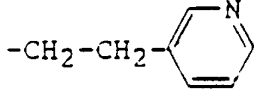
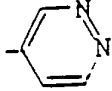
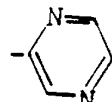
	A	R	Y	[Fp°C]
10.15	"	"		135-137
10.16	"	"		197-199
10.17	"	"		184-187
10.18	"	"		192-194
10.19	"	"		154-156
10.20	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H		153
10.21	"	"		153-155
10.22	"	"		138-139
10.23	"	"		106-107
10.24	"	"		75
10.25	"	"		176
10.26	"	"		176
10.27	"	"		157

	A	R	Y	[Fp°C]
10.28	"	"	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Cl})_2$	178
10.29	"	"	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	167
10.30	"	"	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	175-176
10.31	"	"	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOEt}$	180-181
10.32	"	"	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOH}$	246-248
10.33	"	"	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$	153
10.34	"	"	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$	168-169
10.35	"	"	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{F}$	80-81
10.36	"	"	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$	88-89
10.37	"	"	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COOEt}$	120-121
10.38	"	"	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$	91-93
10.39	"	"	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$	135
10.40	"	"	$-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$	138

	A	R	Y	[Fp°C]
10.41	CH <sub>2</sub>	H		111-113
10.42	"	"		141-143
10.43	"	"		105-107
10.44	"	"		129-131
10.45	"	"		92-94
10.46	"	"		113-114
10.47	"	"		122-124

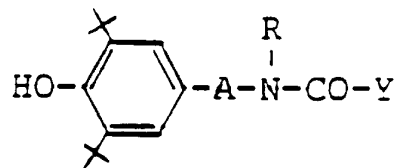
	A	R	Y	[Fp°C]
10.48	"	"		102-103
10.49	"	"		143-144
10.50	"	"		129-132
10.51	"	"		168-169
10.52	"	"		75-77
10.53	"	"		99-100
10.54	"	"		160-162

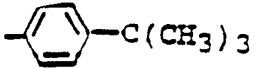
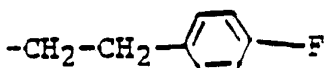
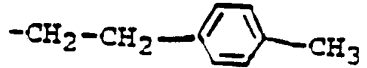
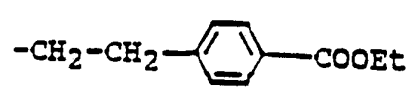
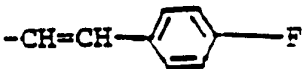
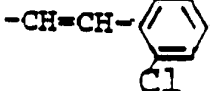
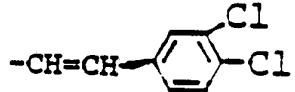




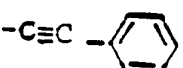

	A	R	Y	[Fp°C]
10.55	"	"		149-150
10.56	"	"		177-178
10.57	"	"		160-161
10.58	"	"		220-222
10.59	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H		141-142
10.60	"	"		129-130
10.61	"	"		127-128
10.62	"	"		128
10.63	"	"		153

	A	R	Y	[Fp°C]
10.64	"	"		131
10.65	"	"		151
10.66	"	"		133
10.67	"	"		165
10.68	"	"		134

Beispiel 11

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschreiben werden die folgenden Verbindungen hergestellt:



	A	R	Y	[Fp°C]
11.1	CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>		151-153
11.2	"	"		133
11.3	"	"		124-125
11.4	"	"		118-119
11.5	"	"		133
11.6	"	"		150
11.7	"	"		123-124
11.8	"	"		115-116
11.9	"	"		118-119
11.10	"	"		199-201
11.11	"	"		146-147
11.12	"	"		119
11.13	"	"		146

Beispiel 12

N-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl)-3-(4-phenoxyessig-  
säure)acrylamid

5.8 g (0.0124 mol) N-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl)-3-(4-phenoxyessigsäureethylester)acrylamid (Beispiel 6) werden in 50 ml Ethanol und 50 ml Wasser mit 1.06 g (0.019 mol) KOH 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Man destilliert den Alkohol ab, säuert mit verd. Salzsäure an und extrahiert mit Essigester. Nach Verdampfen des Essigester kristallisiert das Produkt aus Ether/Isohexan (1:1) aus. Man erhält 1.1 g vom Fp. 125-126°C.

Analog erhält man:

12.1 N-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)acrylamid fast farblose Kristalle, Fp. 233-235°C aus N-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl)-3-(3,4-diacetoxyphenyl)arylamid (Beisp. 5.7)

12.2. N-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl)-3-(4-hydroxycarbonylphenyl)acrylamid aus N-3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl)-3-(4-ethoxycarbonylphenyl)acrylamid (Beisp. 10.55)



Beispiel 13N-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl)-3-(4-pivaloyl-phenyl)acrylamid

3.8 g (10 mmol) N-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl)-3-(4-hydroxyphenyl)acrylamid (Beisp. 5) werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und 2.8 ml (20 mmol) Triethylamin zugegeben. Unter Kühlung werden zwischen 5° und 10°C 1.5 ml (12 mmol) Pivalinsäurechlorid in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, zugetropft. Nach 24 h rühren bei Raumtemperatur wird mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Der Essigesterrückstand wird über eine Kieselgelsäule (KG 60) mit Isohexan/Essigester gereinigt. Es verbleiben nach Anreiben mit Ether farblose Kristalle vom Fp. 172-173°C.

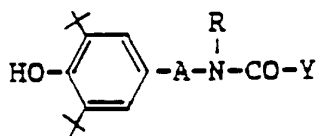
Beispiel 14N-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl)-3-(4-amino-phenyl)acrylamid



4.1 g (10 mmol) N-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl)-3-(4-nitrophenyl)acrylamid (Beisp. 10.17) werden in 250 ml Ethanol gelöst und mit 6.5 g (100 mmol) Zink-Staub versetzt. Innerhalb 1 h werden unter kräftigem Rühren 100 ml 2 molare Salzsäure zugetropft. Nach 3 stündigem Rühren ist die Reaktion beendet. Es wird abgesaugt, das Filtrat abdestilliert und in Essigester und Wasser aufgenommen. Der Essigesterrückstand wird über eine Kieselgelsäule (KG 60) gereinigt. Es werden 1.5 g Produkt vom Fp. 80°C (sintern) nach Anreiben mit Isohexan erhalten.

Beispiel 15N-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl)-4-hydroxy-phenoxyessigsäureamid

1.5 g 3.2 mmol N-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl)-4-benzyloxy-phenoxyessigsäureamid (Beisp. 10.50) werden in 50 ml Methanol gelöst, mit 0.5 g 10proz. Pd-Kohle versetzt und 3 h bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Absaugen des Katalysators und Eindampfen des Lösungsmittels werden 1.2 g farblose Kristalle vom Fp. 114-116°C erhalten.

Analog Beispiel 15 erhält man:



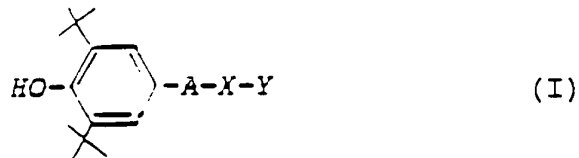
Beispiel	A	R	Y	Fp. °C
11.1	CH <sub>2</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -O-  -NH <sub>2</sub>	109-111
11.2	CH <sub>2</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 	140-141

Beispiel 16N-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl)-3-(4-hydroxymethyl-phenyl)acrylamid

2.7 g 6 mmol N-(3,5-Di-tert.butyl-4-hydroxybenzyl)-3-(4-ethoxy-carbonyl-phenyl)acrylamid (Beisp. 10.55) werden mit Li BH<sub>4</sub> (hergestellt aus 1.4 g NaBH<sub>4</sub> 37 mmol und 1.6 g LiCl 37 mmol) in 100 ml Ethylenglycoldimethylether 24 h bei Raumtemperatur und anschließend 4 h bei 50°C gerührt. Der Reduktionskomplex wird mit Wasser und 2 mol Schwefelsäure zersetzt und das Produkt mit Essigester extrahiert. Nach Einengen der Essigesterphase und Anreiben mit Ether/Isohexan werden 1.1 g farblose Kristalle vom Fp. 177-179°C erhalten.

Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I



in der

A Valenz, eine gerade oder eine verzweigte Alkylkette mit 1 bis 5 C-Atomen

X eine -NR-CO- (Amid) oder eine -NR-CO-NR- (Harnstoff) Gruppe, in der R ein Wasserstoffatom oder einen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylrest darstellt,

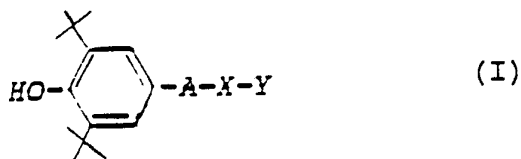
und

Y eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 6 C-Atomen, die durch einen Aryl-, Hetaryl- Aryloxy-, oder Arylthio-Rest substituiert sein kann, einen C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-Cycloalkyl-, oder einen Arylrest darstellt, wobei der betreffende Aryl- bzw. Hetarylrest jeweils ein bis dreifach in allen möglichen Positionen am Ring durch CN, Hydroxymethyl, Methylendioxy-, Halogen, Trifluormethyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Amino, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Acylamino, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Carboxyl, Oxyessigsäureethylester oder Nitro substituiert sein kann,

bedeuten,

mit der Maßgabe, daß Y nur unsubstituiertes Phenyl bedeutet, wenn A eine andere Bedeutung als  $-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  hat, sowie deren pharmakologische unbedenkliche Salze.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



in der

A Valenz, eine gerade oder eine verzweigte Alkylkette mit 1 bis 5 C-Atomen

X eine  $-\text{NR}-\text{CO}-$  (Amid) oder eine  $-\text{NR}-\text{CO}-\text{NR}-$  (Harnstoff) Gruppe, in der R ein Wasserstoffatom oder einen  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkylrest darstellt,

und

Y eine geradkettige oder verzweigte, gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 6 C-Atomen, die durch einen Aryl-, Hetaryl- Aryloxy-, oder Arylthio-Rest substituiert sein kann, einen  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ -Cycloalkyl-, oder einen Arylrest darstellt, wobei der betreffende Aryl- bzw. Hetarylrest jeweils ein bis dreifach in allen möglichen Positionen am Ring durch CN, Hydroxymethyl, Methylendioxy-, Halogen, Trifluormethyl,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl, Amino,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Acylamino,

Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino, Hydroxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, Carboxyl, Oxyessigsäureethylester oder Nitro substituiert sein kann,

bedeuten,

mit der Maßgabe, daß Y nur unsubstituiertes Phenyl bedeutet, wenn A eine andere Bedeutung als -CH<sub>2</sub>- oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- hat,

sowie deren pharmakologische unbedenkliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

- a) für den Fall, daß X eine -CO-NR-Gruppe darstellt, eine Verbindung der Formel II



in der A und R die angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel III



in der Y die angegebene Bedeutung hat und Z Hydroxyl, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy oder Azid darstellt,

umsetzt,

und

- b) für den Fall, daß X eine -NR-CO-NR-Gruppe darstellt,  
eine Verbindung der Formel II



in der A und R die angegebene Bedeutung haben,  
mit einem Isocyanat der Formel IV umgesetzt



in der Y die angegebene Bedeutung hat,

und anschließend gewünschtenfalls die erhaltenen Verbindungen der Formel I durch geeignete Maßnahmen in andere Verbindungen der Formel I umwandelt oder die Verbindungen in pharmakologisch unbedenkliche Salze überführt.

3. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1, neben üblichen Träger- und Hilfsstoffen.
4. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Stoffwechselerkrankungen.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 92/01821

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int. Cl. <sup>5</sup> C07C233/22; A61K31/165; C07C235/34; C07C233/29 C07C275/28; C07D209/26; C07D213/82; C07C237/20		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int. Cl. <sup>5</sup> C07C ; C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 404 039 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 27 December 1990 cited in the application * example, table page 10 - page 15; page 4, line 27 - line 40; claims *	1-4
A	EP,A,0 407 200 (KANEGAFUCHI KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 9 January 1991 cited in the application see claims	1-4
A	EP,A,0 415 123 (MITSUBISHI KASEI CORP.) 6 March 1991 see claims	1-4
A	EP,A,0 405 233 (MITSUBISHI KASEI CORP.) 2 January 1991 see claims	1-4
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
3 November 1992 (03.11.92)		23 November 1992 (23.11.92)
Name and mailing address of the ISA/ EUROPEAN PATENT OFFICE		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.



**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO. EP 9201821  
SA 62959**

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 03/11/92

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0404039	27-12-90	DE-A- 3920616	03-01-91
		JP-A- 3048648	01-03-91
EP-A-0407200	09-01-91	CA-A- 2020437	06-01-91
		JP-A- 3275657	06-12-91
EP-A-0415123	06-03-91	JP-A- 3294256	25-12-91
		AU-A- 6001390	07-02-91
		US-A- 5126483	30-06-92
EP-A-0405233	02-01-91	AU-A- 5700990	20-12-90
		CA-A- 2018848	15-12-90
		US-A- 5063247	05-11-91
		JP-A- 3095153	19-04-91

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

CT/EP 92/01821

Internationales Aktenzeichen

<b>I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5	C07C233/22; C07C275/28;	A61K31/165; C07D209/26;
		C07C235/34; C07D213/82;
		C07C233/29 C07C237/20
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b>		
Recherchierter Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	C07C ;	C07D
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
<b>III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN</b> <sup>9</sup>		
Art. <sup>o</sup>	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
A	EP,A,0 404 039 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 27. Dezember 1990 in der Anmeldung erwähnt * Beispiele, Tabelle Seite 10 - Seite 15; Seite 4, Zeile 27 - Zeile 40; Ansprüche *	1-4
A	EP,A,0 407 200 (KANEGAFUCHI KAGAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA) 9. Januar 1991 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche	1-4
A	EP,A,0 415 123 (MITSUBISHI KASEI CORP.) 6. März 1991 siehe Ansprüche	1-4
-/--		
<p><sup>10</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
03. NOVEMBER 1992	23. 11. 92	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	
EUROPAISCHES PATENTAMT	SEUFERT G.H.	

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art °	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP,A,0 405 233 (MITSUBISHI KASEI CORP.) 2. Januar 1991 siehe Ansprüche -----	1-4

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT  
 ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9201821  
 SA 62959

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

03/11/92

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0404039	27-12-90	DE-A- 3920616	03-01-91
		JP-A- 3048648	01-03-91
EP-A-0407200	09-01-91	CA-A- 2020437	06-01-91
		JP-A- 3275657	06-12-91
EP-A-0415123	06-03-91	JP-A- 3294256	25-12-91
		AU-A- 6001390	07-02-91
		US-A- 5126483	30-06-92
EP-A-0405233	02-01-91	AU-A- 5700990	20-12-90
		CA-A- 2018848	15-12-90
		US-A- 5063247	05-11-91
		JP-A- 3095153	19-04-91

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82