

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK  
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 149 803

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(11) 149 803 (44) 29.07.81 Int. Cl.<sup>3</sup> 3(51) C 07 C 101/60  
C 07 C 99/00  
(21) AP C 07 C / 219 530 (22) 07.03.80  
(31) P 579/79 (32) 09.03.79 (33) YU

---

(71) siehe (73)  
(72) Jenko, Branko; Hafner-Milac, Natasa; Habjan, Joza; Prosen, Anton; Langof, Igor, YU  
(73) LEK, tovarna farmacevtskih in kemichnih izdelkov, n.sol.o., Ljubljana, YU  
(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24

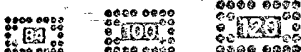
---

(54) Verfahren zur Herstellung von 4-(n-Hexadecylamino)benzoesäure

---

(57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 4-(n-Hexadecylamino)benzoesäure der Formel I und deren physiologisch annehmbaren Salzen, durch Umsetzung von 4-Aminobenzoesäure und 1-Bromhexadekan in einem geeigneten Lösungsmittel in Anwesenheit einer Base unter Rückfluß in Anwesenheit eines Ammonium- oder Phosphoniumsalzes als „Phase-Transfer“-Katalysator während einer Reaktionszeit von höchstens 15 h. Gegebenenfalls wird die freie Säure in die physiologisch annehmbaren Salze überführt. Die 4-(n-Hexadecylamino)benzoesäure wird in der Medizin als Mittel zur Reduzierung des erhöhten Gehalts an Phospholipiden und/oder Triglyceriden im Blut verwendet. - Formel I -

7 Seiten



219 530

-1-

Berlin, 20. 8. 1980

AP C 07 C/219 530

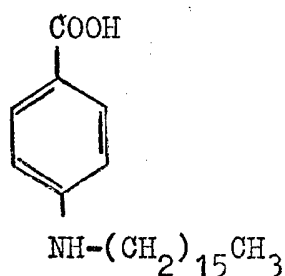
57 080 12

Verfahren zur Herstellung von 4-(n-Hexadecylamino)benzoesäure

---

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von 4-(n-Hexadecylamino)benzoesäure der Formel



und deren physiologisch annehmbaren Salzen.

Die 4-(n-Hexadecylamino)benzoesäure ist eine Substanz, die eine bedeutsame hypolipidämische Aktivität aufweist und in der Medizin als ein Mittel zur Reduzierung des erhöhten Gehalts an Phospholipiden und/oder Triglyceriden im Blut verwendet wird. Der erhöhte Gehalt an letztgenannten Stoffen verursacht zahlreiche Krankheiten, z. B. die Arteriosklerose. Für die pharmazeutische Verwendung wird die 4-(n-Hexadecylamino)benzoesäure vorzugsweise in ihr Natriumsalz überführt.

219 530

20. 8. 1980

AP C 07 C/219 530

57 080 12

- 2 -

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die 4-(n-Hexadecylamino)benzoesäure wurde zum ersten Mal in US-PS 3 868 416 beschrieben. Das Verfahren zu deren Synthese wurde durch die Alkylierung des Stickstoffatoms der 4-Aminobenzoessäure mittels 1-Bromhexadekan in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. Ethanol) bei 50 bis 150 °C und in Anwesenheit einer äquivalenten Menge einer Base (z. B. KOH) ausgeführt. Die Reaktion dauerte über 48 Stunden und ergab eine 29,6%ige Ausbeute an 4-(n-Hexadecylamino)benzoesäure.

### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein neues günstiges Verfahren zur Herstellung von 4-(n-Hexadecylamino)benzoesäure aufzuzeigen.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Gegenstand der Erfindung ist ein neues Verfahren zur Synthese von 4-(n-Hexadecylamino)benzoesäure, welches derart ausgeführt wird, daß man das Stickstoffatom der 4-Aminobenzoessäure mit 1-Bromhexadekan in Anwesenheit von quaternären Ammoniumsalzen oder Phosphoniumsalzen als "Phase-Transfer"-Katalysatoren alkyliert.

Es wurde gefunden, daß das Verfahren gemäß der zitierten US-PS 3 868 416 zu ungünstigen Ergebnissen führt, da bei der Reaktion erhebliche Mengen von Nebenprodukten entstehen, weil bei der Alkylierung mittels 1-Bromhexadekan am Sauerstoffatom der Carboxylgruppe alkylierte Nebenprodukte anfallen. Es wurde überraschenderweise gefunden, daß - soweit uns bekannt ist - die Alkylierung von Aminobenzoessäure bzw. von

219 530

20. 8. 1980

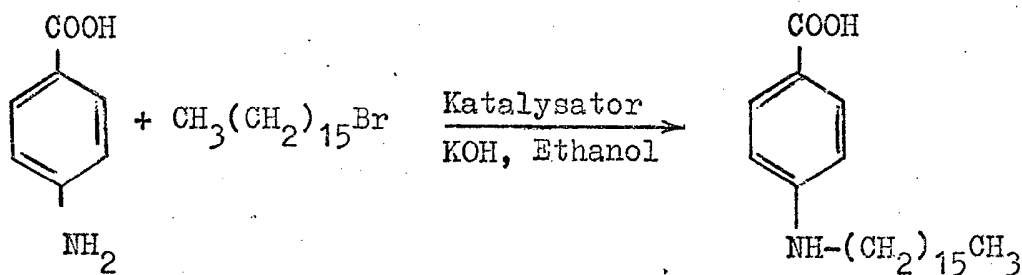
AP C 07 C/219 530

57 080 12

- 3 -

ähnlichen Systemen in Anwesenheit von "Phase-Transfer"-Katalysatoren noch nicht beschrieben worden ist. Bei den angeführten Bedingungen und in Anwesenheit von Phasenübertragungskatalysatoren sind die Reaktionszeiten wesentlich kürzer, die Mengen der Beiprodukte werden vermindert, während die Ausbeuten an 4-(n-Hexadecylamino)benzoesäure bzw. deren Salzen wesentlich höher sind. Als Katalysator wird bei der Reaktion vorzugsweise Tricaprylylmethylammoniumchlorid (Aliquat 336) verwendet.

Das Reaktionsschema des erfindungsgemäßen Verfahrens ist wie folgt:



Das Verfahren soll durch die folgenden Ausführungsbeispiele erläutert, jedoch keineswegs eingeschränkt werden:

#### Ausführungsbeispiel

##### Beispiel 1

Eine Mischung aus 6,85 g 4-Aminobenzoesäure, 3,3 g KOH, 17,6 ml 1-Bromhexadekan und 1,18 g Tricaprylylmethylammoniumchlorid (Aliquat 336) in 75 ml 96%igem Ethanol wird bei Rückflußtemperatur 11 Stunden gerührt, anschließend mit einer Lösung von 5,6 g KOH in 50 ml 50%igem Ethanol versetzt und 3 Stunden bei Rückflußtemperatur

219 530

20. 8. 1980

AP C 07 C/219 530

57 080 12

- 4 -

weitergerührt. Die heiße Lösung wird mit 20 ml konz. HCL versetzt, abgekühlt, das ausgeschiedene Produkt wird abgenutscht, mit 50 ml Wasser gewaschen und im Vakuum bei 50 °C getrocknet. Das Produkt wird in eine Destillierungsapparatur übertragen, und das überschüssige 1-Bromhexadekan sowie das während der Reaktion anfallende 1-Hexadecanol werden bei 70 bis 110 °C und 0,02 bis 0,1 mmHg abdestilliert. Der Rückstand wird aus Benzol umkristallisiert, und es werden 8,62 g (47,8 %) der 4-(n-Hexadecylamino)benzoesäure, Smp. 104 bis 107 °C, restlose Aufschmelzung bei 122 bis 126 °C, erhalten. Gegebenenfalls kann man sie auf übliche Weise in ihr Natriumsalz überführen.

#### Beispiel 2

Eine Mischung aus 13,7 g 4-Aminobenzoesäure, 6,6 g KOH, 35,2 ml 1-Bromhexadekan und 1,6 g Benzyltriethylammoniumchlorid (TEBA) in 150 ml 96%igem Ethanol werden bei Rückflußtemperatur 12 Stunden gerührt, mit einer Lösung von 11,2 g KOH in 100 ml 50%igem Ethanol versetzt und 3 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Die heiße Lösung wird mit 40 ml konz. HCL versetzt, abgekühlt, das abgeschiedene Produkt abgenutscht, mit 100 ml Wasser gewaschen und im Vakuum bei 50 °C getrocknet. Das Rohprodukt wird aus Benzol umkristallisiert.

Es werden 11,2 g (31 %) der 4-(n-Hexadecylamino)benzoesäure, Smp. 104 bis 107 °C, restlose Aufschmelzung bei 122 bis 126 °C, gewonnen.

219 530

20. 8. 1980

AP C 07 C/219 530

57 080 12

- 5 -

Beispiel 3

27,4 g (0,2 Mol) 4-Aminobenzoesäure, 11,2 g KOH, 64 g (0,21 Mol) 1-Bromhexadekan und 4,64 g (10 mMol) Hexadecyltributyl-phosphoniumchlorid werden in 250 ml 96%igem Ethanol suspendiert, und das Reaktionsgemisch wird 12 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Anschließend wird mit einer Lösung von 56 g KOH in 200 ml 50%igem Ethanol versetzt und das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei Rückflußtemperatur weitergerührt. In die noch heiße Lösung werden 80 ml konz. HCl eingetropft, und das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Dann wird das abgeschiedene Produkt abgutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach der Umkristallisierung des Rohproduktes aus Benzol wird die 4-(n-Hexadecylamino)benzoesäure, Smp. 104 bis 107 °C, restlose Aufschmelzung bei 122 bis 126 °C, erhalten, welche gegebenenfalls in ihr Natriumsalz überführt werden kann.

21 9 530

20. 8. 1980

AP C 07 C/219 530

57 080 12

- 6 -

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 4-(n-Hexadecylamino)benzoesäure und deren physiologisch annehmbaren Salzen durch die Umsetzung der 4-Aminobenzoesäure und 1-Bromhexadekans in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Ethanol, in Anwesenheit einer Base, wie KOH, unter Rückfluß, gekennzeichnet dadurch, daß die Reaktion in Anwesenheit eines Ammonium- oder Phosphoniumsalzes als "Phase-Transfer"-Katalysator in höchstens 15 Stunden ausgeführt wird, wonach man gegebenenfalls die erhaltene Säure in deren physiologisch annehmbare Salze überführt.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß als Katalysator vorzugsweise Tricaprylylmethylammoniumchlorid verwendet wird.