



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 317/58

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

11

628 340

21 Gesuchsnummer: 658/77

22 Anmeldungsdatum: 19.01.1977

30 Priorität(en): 19.01.1976 US 650090

24 Patent erteilt: 26.02.1982

45 Patentschrift
veröffentlicht: 26.02.1982

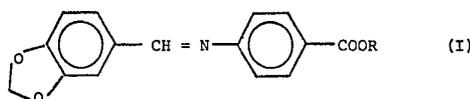
73 Inhaber:
The Dow Chemical Company, Midland/MI (US)

72 Erfinder:
Eugene Ross Wagner, Midland/MI (US)
Bobbie Jewel Allen, Detroit/MI (US)
Alfred Arthur Renzi, Midland/MI (US)

74 Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

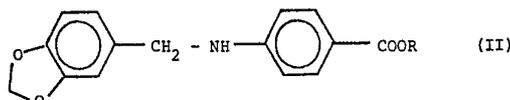
54 Verfahren zur Herstellung von Schiffschen Basen und Verfahren zur Reduktion derselben.

57 Schiffsche Basen der Formel I



worin R Wasserstoff oder Niedrigalkyl bedeutet, werden erhalten, indem man Piperonal mit p-Aminobenzoesäure oder mit einem p-Aminobenzoesäureester umgesetzt.

Die neue 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl-methylamino)-benzoesäure und die 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl-methylamino)-benzoesäureester der Formel II

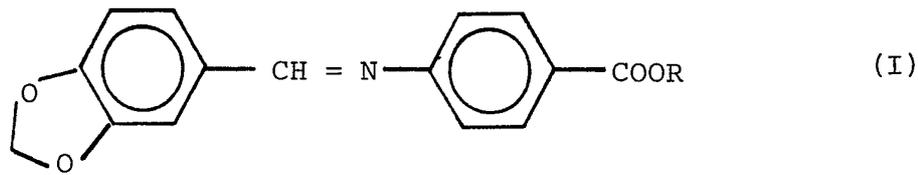


worin R Wasserstoff oder Niedrigalkyl bedeutet, werden erhalten, indem man Schiffsche Basen der Formel I reduziert.

Die neue erfindungsgemäss herstellbare Verbindung 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl-methylamino)-benzoesäure ist beispielsweise für die Reduktion des Lipidspiegels des Plasmas von Tieren nützlich.

PATENTANSPRÜCHE

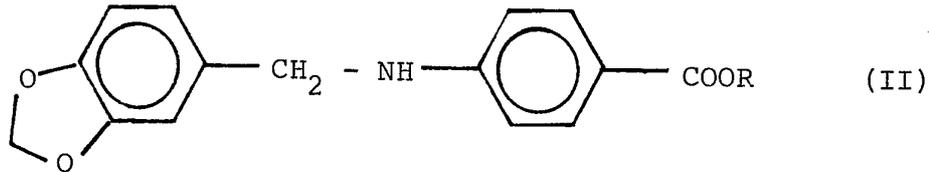
1. Verfahren zur Herstellung von Schiffischen Basen der Formel I



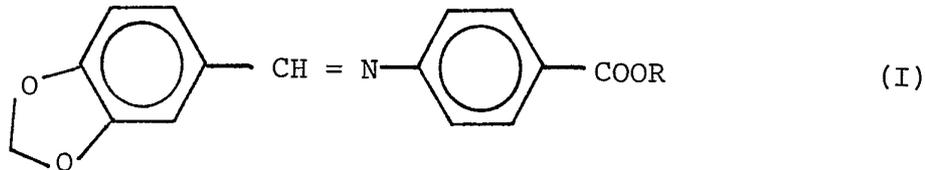
worin R Wasserstoff oder Niedrigalkyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man Piperonal mit p-Aminobenzoessäure oder mit einem p-Aminobenzoessäureester umsetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R Ethyl bedeutet.

3. Verfahren zur Herstellung von neuer 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl-methylamino)-benzoessäure und von 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl-methylamino)-benzoessäureestern der Formel II



worin R Wasserstoff oder Niedrigalkyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man Schiffische Basen der Formel I



worin R die oben genannten Bedeutungen hat, gemäss dem Verfahren nach Anspruch 1 herstellt und die erhaltenen Verbindungen anschliessend reduziert.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass von einem Ester der Formel II, worin R Niedrigalkyl

35 bedeutet, zur neuen Säure der Formel II, worin R Wasserstoff bedeutet, verseift und anschliessend ansäuert.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 3 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass R Ethyl bedeutet.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Schiffischen Basen und auf ein Verfahren zur Reduktion derselben.

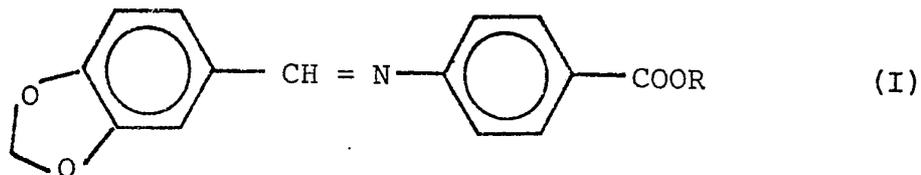
Die neue substituierte erfindungsgemäss herstellbare p-Aminobenzoessäure ist beispielsweise für die Behandlung von 50 Hypolipidemia nützlich.

Es wurde beispielsweise erkannt, dass Cholesterin und Triglyceride bei der Bildung von arteriosklerotischen Plaques eine Hauptrolle spielen, indem sie die Ablagerung von Blut-Lipiden in den Arterienwänden beschleunigen.

4-(1,3-Benzodioxol-5-yl-methylamino)-benzoessäure-äthylester wurde in der Literatur erwähnt; siehe beispielsweise deutsches Patent Nr. 716 668. Die Verbindung nicht als nützlich für die Senkung des Lipidspiegels des Blutserums von Tieren bezeichnet.

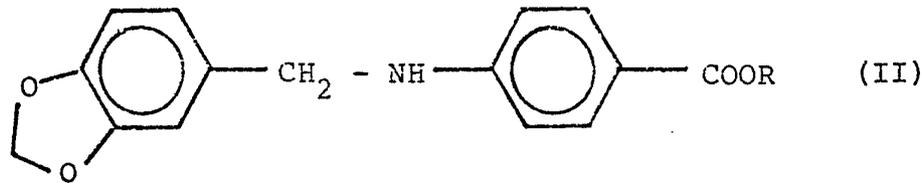
Die neue erfindungsgemäss herstellbare Verbindung 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl-methylamino)-benzoessäure ist beispielsweise für die Reduktion des Lipidspiegels des Plasmas von Tieren nützlich.

55 Das erste erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von Schiffischen Basen der Formel I

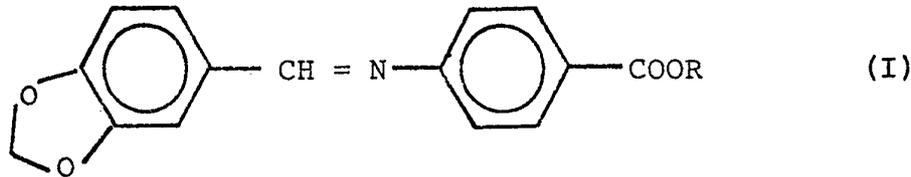


worin R Wasserstoff oder Niedrigalkyl bedeutet, ist dadurch gekennzeichnet, dass man Piperonal mit p-Aminobenzoessäure oder mit einem p-Aminobenzoessäureester umsetzt.

65 Das zweite erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von neuer 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl-methylamino)-benzoessäure und von 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl-methylamino)-benzoessäureestern der Formel II



worin R Wasserstoff oder Niedrigalkyl bedeutet, ist dadurch gekennzeichnet, dass man Schiffsche Basen der Formel I



worin R die oben genannten Bedeutungen hat, gemäss den weiter oben genannten Verfahren herstellt und die erhaltenen Verbindungen anschliessend reduziert. Eine geeignete Methode zur Durchführung der Reduktion umfasst das Mischen der Schiffischen Base mit einem Überschuss an Äthanol und Wasser. Verdünntes wässriges Natriumhydroxid, z. B. etwa 1 molares Äquivalent der Schiffischen Base, kann der Mischung gegebenenfalls zugegeben werden. Bei Raumtemperatur wird beispielsweise Natriumborhydrid, NaBH_4 (1 molares Äquivalent) zugegeben und gerührt bis es sich auflöst. Die neue Verbindung kann auch hergestellt werden durch Verseifen eines Esters, vorzugsweise eines Niederalkylesters von 4-(1,3-Benzodioxol-5-ylmethylamino)-benzoesäure, gefolgt durch ein Ansäuern gemäss bekannten Verfahren.

Die erfindungsgemäss hergestellte Verbindung ist ein kristalliner Feststoff, der beispielsweise in vielen bekannten organischen Lösungsmitteln, wie z. B. Aceton, Benzol, Alkoholen oder flüssigen Alkanen, löslich ist.

Die Verbindung hat im allgemeinen eine hypolipidemische Wirksamkeit bei Tieren gezeigt, insbesondere bei Säugetieren. Hypolipidemische Wirksamkeit, wie sie hierin verwendet wird, bezieht sich im allgemeinen auf die Fähigkeit, den Lipidgehalt des Blutes und insbesondere den Cholesterin- und Triglyceridgehalt des Serums zu senken. Die erfindungsgemäss hergestellte Verbindung eignet sich demnach beispielsweise zur Verwendung bei der Behandlung von Serum-Hyperlipidemia bei Säugetieren und insbesondere bei der Behandlung von Hypercholesterolemia und Hypertriglyceridemia, d. h. abnormal hohen Spiegeln von Lipiden, Cholesterin oder Triglyceriden im Serum. Die Verbindung kann entweder oral oder parenteral durch subkutane, intravenöse oder intraperitoneale Injektion oder durch Implantation verabreicht werden, wobei die orale Verabreichung bevorzugt ist.

Die hypolipidemische Menge der einem Tier zu verabreichenden p-Aminobenzoesäure-Verbindung, d. h. die Menge, welche den Lipidspiegel des Serums signifikant senken kann, kann von verschiedenen Faktoren abhängen, wie dem behandelten Tier, dem gewünschten zu erreichenden Lipidspiegel, ob das Tier hyperlipidemisch ist oder nicht, der Periode und der Methode der Verabreichung. Im allgemeinen liegt eine wirksame tägliche Dosis im Bereich von 1 bis 400 mg/kg Körpergewicht, wobei eine tägliche Dosis im Bereich von etwa 5 bis 30 mg/kg Körpergewicht bevorzugt ist.

Für die orale Verabreichung können pharmazeutische Präparate der Verbindung durch konventionelle Techniken erhalten werden. Diese Techniken umfassen beispielsweise Granulieren und, falls nötig, Verdichten oder verschiedenartiges Mischen und Lösen oder Suspendieren der Bestandteile auf geeignete Art und Weise zum gewünschten Endprodukt. Es kann eine Vielzahl von pharmazeutischen Formen verwendet

werden, um die Verbindung zu tragen. Es kann z. B. die reine Verbindung verwendet werden, oder sie kann mit einem festen Träger gemischt werden. Im allgemeinen werden anorganische pharmazeutische Träger bevorzugt und insbesondere feste anorganische Träger. Ein Grund dafür ist beispielsweise die grosse Zahl von anorganischen Materialien, welche als pharmazeutisch sicher und verträglich, sowie als sehr geeignet zur Herstellung von Formulierungen bekannt sind. Die Zusammensetzungen können die Form von Tabletten, Linguets, Pulvern, Kapseln, Brei, Plätzchen oder Pastillen aufweisen, und solche Zusammensetzungen können durch Standardtechniken hergestellt werden. Die Tablettenzusammensetzungen können überzogen sein oder nicht und können effervescens sein oder nicht. Für die Tablettenformung können konventionelle Inerträger-substanzen verwendet werden. Z. B. können inerte Streckmittel wie Magnesiumcarbonat oder Lactose, Aufschlussmittel wie Maisstärke oder Alginsäure und Schmiermittel wie Magnesiumstearat verwendet werden.

Falls ein flüssiger Träger verwendet wird, kann das Präparat in Form einer weichen Gelatine kapsel, eines Sirups, einer flüssigen Lösung oder einer Suspension vorliegen.

Die Kohlenwasserstofflöslichkeit der erfindungsgemäss hergestellten Verbindung ist gewöhnlich hoch genug, um die Verwendung von pharmazeutisch verträglichen Ölen als Trägern zu erlauben. Es können z. B. pflanzliche oder tierische Öle wie Sonnenblumenöl, Safloröl, Maisöl oder Lebertran verwendet werden. Es kann auch Glycerin verwendet werden. Mit diesem letzteren Lösungsmittel können 2 bis 30% Wasser zugegeben werden. Wenn das Wasser der alleinige Träger ist oder wenn die Löslichkeit der Verbindung im Öl niedrig ist, können die Präparate in Form einer Aufschlämmung verabreicht werden.

Es können Emulsionszusammensetzungen formuliert werden unter Verwendung von Emulgiermitteln wie Sorbitantrioleat, Polyoxyäthylen, Sorbitanmonooleat, Lecithin, Akazien-gummi oder Tragantgummi. Suspensionen auf wässriger Basis können hergestellt werden mit Hilfe von Benetzungsmitteln wie Polyäthylenoxid-Kondensationsprodukten von Alkylphenolen, Fettalkoholen oder Fettsäuren mit den Schwebemitteln, z. B. einem hydrophilen Kolloid wie Polyvinylpyrrolidon. Die Emulsionen und Suspensionen können konventionelle Inertsubstanzen enthalten, wie z. B. Süsstoffe, Fließmittel, Farbstoffe oder Konservierungsmittel.

Die erfindungsgemäss erhältliche Verbindung kann auch in einem Nahrungsmittel eingebaut sein, wie z. B. Butter, Margarine, Speiseöle, Casein oder Kohlenhydrate. Solche nahrhaften Zusammensetzungen sind gewöhnlich angepasst, um als teilweise oder totale Kost oder als Zusatz zur Ernährung eingenommen werden. Solche Zusammensetzungen enthalten vorzugsweise von 0,02 bis 2 Gew.-% des aktiven Bestandteils, wenn

sie als totale Kost verabreicht werden. Die Zusammensetzungen können höhere Konzentrationen des Wirkstoffs enthalten, falls sie als Zusatz verabreicht werden.

Für parenterale Anwendung kann die Verbindung mit sterilen Bestandteilen formuliert, vermischt und aseptisch abgepackt und intravenös oder intramuskulär verabreicht werden. Nützliche Lösungsmittel zur Formulierung bei solcher Anwendung sind beispielsweise mehrwertige aliphatische Alkohole und Mischungen davon. Insbesondere geeignet sind pharmazeutisch verträgliche Glykole, wie z. B. Propylenglykol und Mischungen davon. Besonders nützlich ist Glycerin. Falls gewünscht können bis zu 25–30 Volumen-% Wasser in das Beförderungsmittel eingearbeitet werden. Ein besonders geeignetes Lösungsmittelsystem ist eine 80%ige wässrige Propylenglykollösung. Ein pH von beispielsweise etwa 7,4 und eine Isotonie, welche mit der Körperisotonie verträglich ist, sind im allgemeinen wünschenswert. Falls erforderlich kann die Basizität durch Zugabe einer Base reguliert werden, wobei Monoäthanolamin eine besonders geeignete Base ist. Oft ist es wünschenswert, ein lokales Betäubungsmittel einzubauen, wie es dem Fachmann im allgemeinen bekannt ist.

Der prozentuale Anteil der im pharmazeutischen Träger zu verwendenden Verbindung kann variiert werden. Es ist normalerweise notwendig, dass die Verbindung einen solchen Anteil ausmacht, dass eine geeignete Dosierung erreicht wird, wobei vorzugsweise pharmazeutische Zusammensetzungen verwendet werden, die mindestens 10 Gew.-% der Verbindung enthalten. Die Aktivität nimmt im allgemeinen zu mit der Konzentration des Mittels im Träger, aber jene Zusammensetzungen, welche einen signifikanten Anteil eines Trägers enthalten, z. B. mindestens 1% und vorzugsweise mindestens 5%, sind bevorzugt, da sie eine leichtere Verabreichung der Verbindung erlauben.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele illustriert.

Beispiel 1

Eine Mischung von 2 Mol Piperonal, 2 Mol p-Aminobenzoesäure und 2 l Toluol wurde während 2 Stunden am Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und filtriert, wobei 520 g (96,6% Ausbeute einer Schiffschen Base mit einem Schmelzpunkt von 235–238 °C erhalten wurden.

Analyse:

	C	H	N
Berechnet	66,91	4,12	5,20
Gefunden	66,7	4,26	5,51

Die obige Schiffsche Base (1,89 Mol) wurde mit Natriumborhydrid in 1 l Äthanol und 2 l 1n NaOH reduziert. Das Umkristallisieren des rohen Produktes (322,8 g) aus Isopropylalkohol und dann aus Äthanol ergab 221,2 g 4-(1,3-Benzodioxol-3-yl-methylamino)-benzoesäure, Smp. 196–198 °C.

Analyse:

	C	H	N
Berechnet	66,42	4,83	5,16
Gefunden	66,5	4,83	5,23

Beispiel 2

Eine Mischung von 22,5 g (0,15 Mol) Piperonal und 24,8 g (0,15 Mol) Äthyl-p-aminobenzoat in 500 ml Benzol wurde am

Rückfluss gekocht bis 0,15 Mol Wasser in einer Falle aufgefangen worden war. Die Reaktion wurde gekühlt, und es bildeten sich gelbe Kristalle. Die Mischung wurde filtriert und das kristalline Produkt mit Benzol gewaschen und unter Vakuum getrocknet. Diese Schiffsche Base wog 31,97 g (0,107 Mol).

Die Schiffsche Base wurde in 500 ml wasserfreiem Äthanol gelöst und auf 40 °C erwärmt. Dann wurden 4,5 g Natriumborhydrid zugegeben und die erhaltene Aufschlammung während 45 Minuten am Rückfluss gekocht. Die Reaktionsmasse wurde gekühlt und auf 800 ml Eiswasser ausgegossen, wobei der rohe 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl-methylamino)-benzoesäure-äthylester ausgefällt wurde. Der Niederschlag wurde gesammelt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Vakuumtrocknen wurden 30,4 g des weissen kristallinen Esters erhalten.

Der Ester hatte einen Schmelzpunkt von 120–122 °C.

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet	68,21	5,72	4,68
Gefunden	68,1	5,82	4,74

Aus dem obigen Ester wurde die 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl-methylamino)-benzoesäure wie folgt hergestellt. 15 g des Esters wurden mit 150 ml 20%igem Natriumhydroxid und 150 ml Äthylalkohol gemischt. Die erhaltene Aufschlammung wurde während 4 Stunden am Rückfluss gekocht und dann abgekühlt. Die erhaltene klare Lösung wurde auf 800 g Eis ausgegossen. Die Reaktionsmasse wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die gebildete kristalline 4-(1,3-Benzodioxol-5-yl-methylamino)-benzoesäure wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Das Produkt wurde aus Acetonitril umkristallisiert. Die Verbindung hatte einen Schmelzpunkt von 193–196 °C.

Elementaranalyse:

	C	H	N
Berechnet	66,42	4,83	5,16
Gefunden	66,7	4,90	5,50

Der hypolipidemische Effekt der erfindungsgemäss hergestellten aktiven Verbindung wird beispielsweise bei Ratten anschaulich demonstriert: Bei diesem Verfahren wird die Verbindung gewöhnlich in Aceton gelöst, auf Silikagel aufgenommen und mit Grundfutter gemischt, wobei Konzentrationen von 0,125 Gew.-% der Verbindung im Tierfutter erhalten werden. Das behandelte Futter wurde üblicherweise während einer Periode von 14 Tagen männlichen Ratten mit einem Gewicht von 150–160 g verabreicht. Nach dieser Fütterungsperiode wurden die Ratten getötet und Blutproben genommen. Die Leber wurde entfernt, gewogen und für weitere Analysen eingefroren. Die relativen Spiegel des Serum-Cholesterins in den Blutproben wurden gewöhnlich durch die Henly-Methode bestimmt; A. A. Henly, Analyst, 82, 286 (1957). Das Cholesterin in der Leber wurde beispielsweise bestimmt durch die Sperry-Webb-Methode; Journal of Biological Chemistry 187, 97 (1950). Die relativen Spiegel der Triglyceride in den Blut- und Leberproben wurden vorzugsweise bestimmt durch die Van-Handel- und Zilversmit-Methode; J. Lab. Clin. Med. 50, 152 (1957) und Clin-Chem. 7, 249 (1961). Indem die mittleren Spiegel der Ver-

gleichsraffen als Standard genommen werden, konstatiert man üblicherweise die mittleren erhaltenen Resultate in den behandelten Gruppen. Die unten stehenden Daten stellen eine relative Veränderung der Werte für die behandelten Tiere gegenüber der Vergleichsgruppe dar.

Serum-Cholesterin	- 32
Serum-Triglyceride	- 77
Leber-Cholesterin	+ 15
Leber-Triglyceride	- 21
⁵ Lebergewicht	+ 5