



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 C 87/50
C 07 C 101/447
C 07 C 101/60



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

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

637 623

⑳ Gesuchsnummer: 4546/82

㉑ Teilgesuch von: 1492/77

㉒ Anmeldungsdatum: 08.02.1977

③⑩ Priorität(en): 11.02.1976 GB 5287/76

㉔ Patent erteilt: 15.08.1983

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.08.1983

⑦③ Inhaber:
Beecham Group Limited, Brentford/Middx (GB)

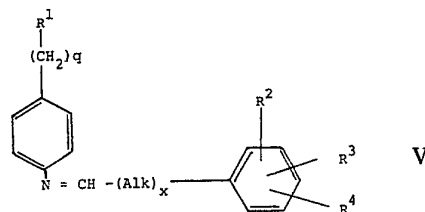
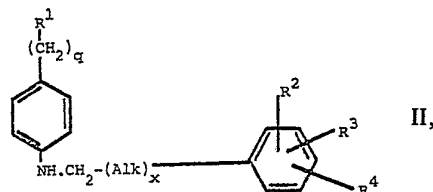
⑦② Erfinder:
Richard Mark Hindley, Reigate/Surrey (GB)
Keith Howard Baggaley, Redhill/Surrey (GB)

⑦④ Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

⑤④ Verfahren zur Herstellung von Aralkylanilinen.

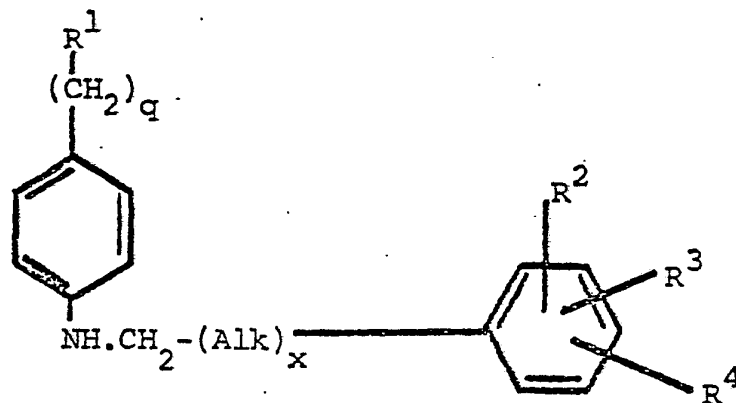
⑤⑦ Die Verbindungen der Formel II, worin die Substituenten die in Patentanspruch I genannte Bedeutung haben, werden erhalten durch Reduzieren von Verbindungen der Formel V.

Die erhaltenen Verbindungen bewirken eine Senkung des Fettgehaltes im Blut und sind demzufolge geeignet für die Verwendung in Arzneimitteln.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



in der

R¹ die Carboxylgruppe, die verestert oder in Form eines pharmakologisch unbedenklichen Salzes vorliegen kann, ein Alkylrest, der durch mindestens eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, ein Acylrest oder die Cyanogruppe ist,

q den Wert 0 hat oder eine Zahl von 1 bis 12 bedeutet,

Alk einen gerad- oder verzweigt-kettigen Alkylrest darstellt,

x den Wert 0 oder 1 hat,

R² und R³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff- oder Halogenatome oder Alkyl- oder Alkoxyreste mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten und

R⁴ für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, die Nitro-, Hydroxy-, Amino-, Phenyl- oder die Carboxylgruppe, die verestert oder in Salzform vorliegen kann, für einen Alkoxy-

oder Halogenalkylrest mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder für einen Alkylamino- oder Acylaminorest steht, wobei auch zwei der Reste R², R³ und R⁴ an benachbarten Kohlenstoffatomen den Rest eines Benzolringes oder eine Methylendioxygruppe bilden können, oder deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze, mit der Massgabe, dass, wenn q den Wert 0 hat, R¹ die Carboxylgruppe oder eine veresterte Carboxylgruppe ist und R² ein Wasserstoffatom bedeutet, dann R³ und R⁴ nicht

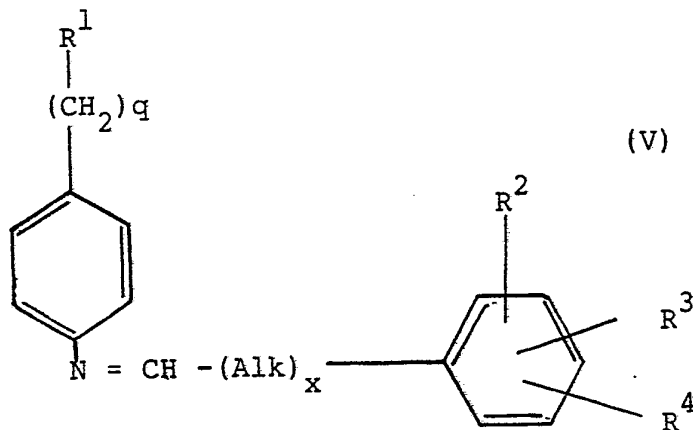
a) ein Wasserstoffatom bzw. die 2-Methoxygruppe,

b) ein Wasserstoffatom bzw. die 4-Hydroxygruppe,

30 c) die 3-Methoxy- bzw. die 4-Hydroxygruppe oder

d) Wasserstoffatome sind,

dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel



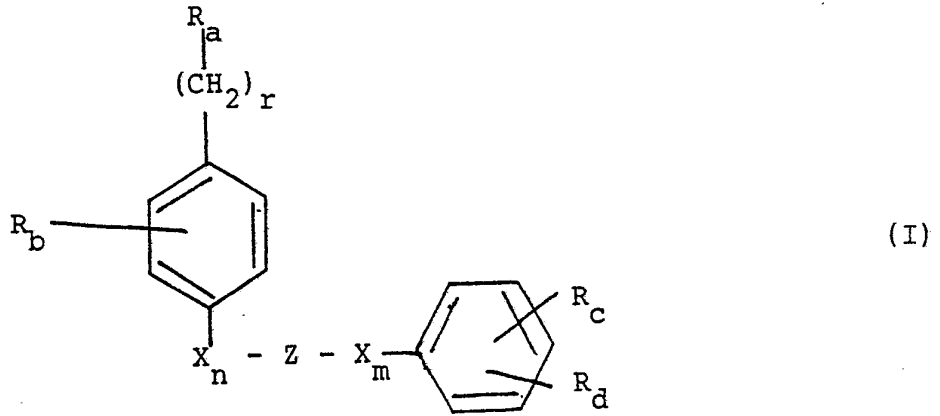
reduziert.

2. Verfahren gemäss Patentanspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel II, in denen R¹ eine veresterte Carboxylgruppe ist, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel II, in der R¹ die Carboxylgruppe oder eine in Salzform vorliegende Carboxylgruppe ist, verestert.

3. Verfahren gemäss Patentanspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der Formel II, in denen R¹ eine veresterte Carboxylgruppe ist, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel II, in der R¹ eine andere veresterte Carboxylgruppe ist, umestert.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer neuen Klasse von Aralkylanilinen, die den Fettgehalt im Blut zu senken vermögen.

In der DT-OS 2 439 458 sind Verbindungen beschrieben, die den Fettgehalt im Blut zu senken vermögen und welche die nachstehende allgemeine Formel I besitzen.



in der

R_a die Carboxylgruppe oder ein im lebenden Körper in diese überführbarer Rest ist,

R_b ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkyl- oder Alkoxyrest bedeutet,

R_c ein Wasserstoff- oder Halogenatom, die Nitrogruppe oder ein niederer Alkyl-, Alkoxy- oder Halogenalkylrest ist,

R_d für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, die Nitro-, Phenyl- oder veresterte Carboxylgruppe oder für einen niederen Alkyl-, Alkoxy- oder Halogenalkylrest steht, wobei R_c und R_d zusammen den Rest eines Benzolringes bilden können,

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist,

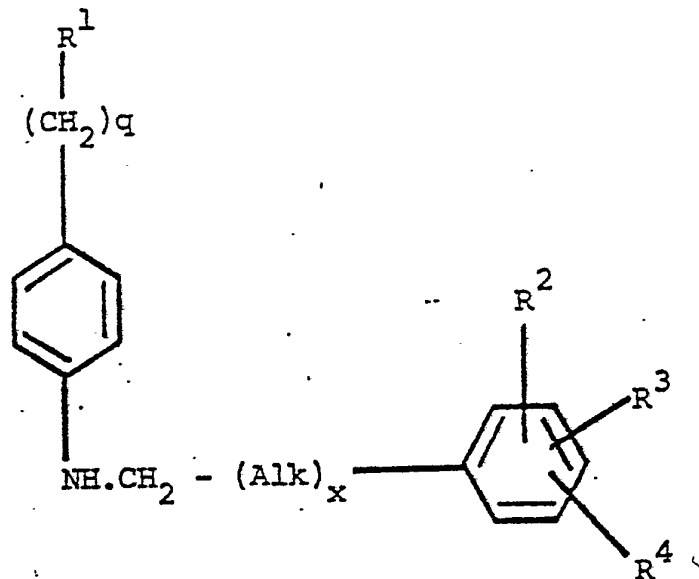
X einen gerad- oder verzweigt-kettigen niederen Alkyl-, Alkylenoxy-, Alkylenhio- oder Alkylen-carbonylrest bedeutet,

r den Wert 0 hat oder eine Zahl von 1 bis 12 bedeutet und einer der Werte von m und n 0 ist, während der andere 1 ist.

Es ist jetzt eine neue Klasse von substituierten Anilinen gefunden worden, von denen bestimmte Verbindungen innerhalb dieser Klasse die Wirkung besitzen, den Fettgehalt im Blut zu senken.

Gegenstand vorliegender Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

(II)



in der

R¹ die Carboxylgruppe, die verestert oder in Form eines pharmakologisch unbedenklichen Salzes vorliegen kann, ein Alkylrest, der durch mindestens eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann, ein Acylrest oder die Cyanogruppe ist,

q den Wert 0 hat oder eine Zahl von 1 bis 12 bedeutet,

Alk einen gerad- oder verzweigt-kettigen Alkylrest darstellt,

x den Wert 0 oder 1 hat,

R² und R³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff- oder Halogenatome oder Alkyl- oder Alkoxyreste mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten und

R⁴ für ein Wasserstoff- oder Halogenatom, die Nitro-, Hydroxy-, Amino-, Phenyl- oder die Carboxylgruppe, die verestert oder in Salzform vorliegen kann, für einen Alkoxy- oder Halogenalkylrest mit jeweils 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder für einen Alkylamino- oder Acylaminorest steht, wobei

auch 2 der Reste R², R³ und R⁴ an benachbarten Kohlenstoffatomen den Rest eines Benzolringes oder eine Methylendioxygruppe bilden können, mit der Massgabe, dass, wenn q den Wert 0 hat, R¹ die Carboxylgruppe oder eine veresterte Carboxylgruppe ist und R² ein Wasserstoffatom bedeutet, dann R³ und R⁴ nicht

- a) ein Wasserstoffatom bzw. die 2-Methoxygruppe,
- b) ein Wasserstoffatom bzw. die 4-Hydroxygruppe,
- c) die 3-Methoxygruppe bzw. die 4-Hydroxygruppe oder
- d) Wasserstoffatome sind, oder deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze.

Beispiele geeigneter Esterreste für den Rest R¹ sind Alkylester, insbesondere die niederen Alkylester. Bevorzugte Esterreste R¹ sind die Methyl- und Äthylester.

Bedeutet R¹ einen Alkylrest, so kann er zweckmässigerweise 1 bis 10 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispiele derar-

tiger Alkylreste sind die Methyl-, Äthyl-, gerad- oder verzweigt-kettigen Propyl-, Butyl-, Pentyl- und Hexylgruppen, welche auch an beliebiger Stelle durch eine oder mehrere Hydroxylgruppen substituiert sein können.

Zweckmässige Acylreste für den Rest R^1 sind Alkanoylreste, insbesondere die Acetyl-, Propionyl- und Butyrylgruppen.

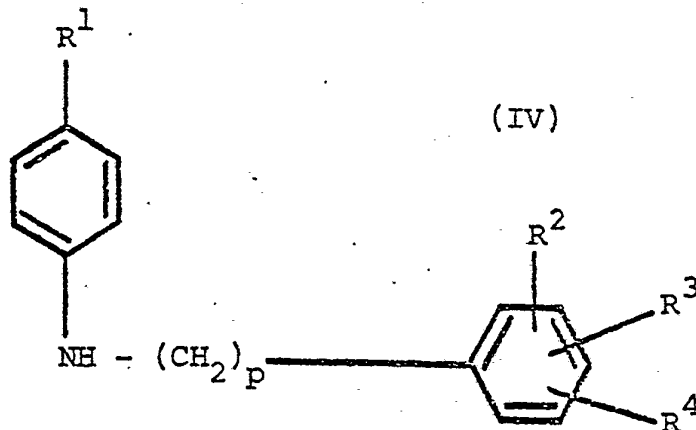
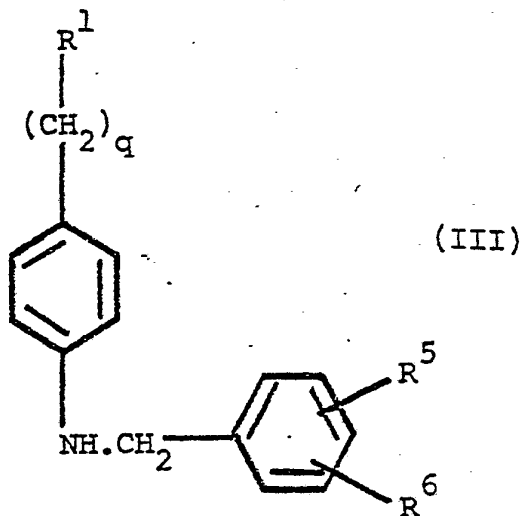
Zweckmässigerweise hat q den Wert 0 oder besitzt den Zahlenwert von 1 bis 6, insbesondere von 1 bis 2.

Der Rest Alk kann zweckmässigerweise ein Alkylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, insbesondere 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, sein, beispielsweise die Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Butylengruppe. Vorzugsweise steht Alk für die Methylengruppe.

Beispiele zweckmässiger Reste für R^2 und R^3 sind Wasserstoff-, Chlor-, Brom- oder Fluoratome, ferner die Methyl-, Äthyl-, *n*- und Isopropyl-, *n*-, Iso-, sek.- und tert.-Butyl-, Pentyl-, Hexyl-, Methoxy-, Äthoxy-, *n*- und Isopropoxy-, *n*-, Iso-, sek.- und tert.-Butoxy-, Pentyloxy- und die Hexyloxygruppe.

Vorzugsweise ist einer der Reste R^2 und R^3 ein Wasserstoffatom.

Eine Verbindung, die eine möglichst grosse Wirkungskraft als Mittel zur Senkung des Fettgehalts im Blut aufweisen soll, muss den Lipoidspiegel im Serum in bedeutender Weise herabsetzen und keine oder nur eine geringe Wirkung auf das Wachstum, das Lebergewicht und die Leberlipide besitzen. Eine Klasse von Verbindungen innerhalb der allgemeinen Formel II mit einer vorteilhaften Kombination dieser Faktoren weist die allgemeine Formel III auf



in der R^1 und q die bei der allgemeinen Formel II angegebenen Bedeutungen besitzen, R^5 ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder ein Alkoxyrest ist und R^6 ein Wasserstoffatom oder die Hydroxygruppe bedeutet. Beispiele von speziellen Verbindungen, die unter die allgemeine Formel III fallen und bei denen q den Wert 0 besitzt, sind:

- 4-(4'-Chlor-benzylamino)-benzoesäure-äthylester,
- 4-(4'-Hexyloxy-benzylamino)-benzoesäure-äthylester,
- 4-(4'-Fluor-benzylamino)-benzoesäure,
- 4-(4'-Chlor-benzylamino)-benzoesäure,
- 4-(3'-Chlor-benzylamino)-benzoesäure-äthylester,
- 4-(2'-Chlor-benzylamino)-benzoesäure-äthylester,
- 4-(4'-Chlor-benzylamino)-benzoesäure-methylester,
- 4-(3'-Brom-benzylamino)-benzoesäure-äthylester,
- 4-(2'-Brom-benzylamino)-benzoesäure-äthylester,
- 4-(4'-Methoxy-benzylamino)-benzoesäure-äthylester,
- 4-(2'-Hydroxy-5'-brom-benzylamino)-benzoesäure-äthylester,
- 4-(4'-Brom-benzylamino)-benzoesäure-äthylester,
- 4-(4'-Fluor-benzylamino)-benzoesäure-äthylester und
- 4-(4'-Fluor-benzylamino)-benzoesäure-methylester.

Beispiele von Verbindungen der allgemeinen Formel III, bei denen

q einen Zahlenwert von 1 bis 6 aufweist, sind:

- 4-(Benzylamino)-phenyllessigsäure,
- 4-[4'-(Benzylamino)-phenyl]-buttersäure,
- 4-(4'-Chlor-benzylamino)-phenyllessigsäure,
- 3-[4'-(Chlor-benzylamino)-phenyl]-propionsäure,
- 3-[4'-(Chlor-benzylamino)-phenyl]-propionsäure-äthylester und
- 3-[4'-(Chlor-benzylamino)-phenyl]-propionsäure-methylester.

Beispiele anderer Verbindungen der allgemeinen Formel II, bei denen q Zahlenwerte von 1 bis 6 aufweist, sind:

- 3-[4'-Fluor-benzylamino)-phenyl]-propionsäure-äthylester,
- 3-[4'-Fluor-benzylamino)-phenyl]-propionsäure-methylester,
- 3-[3'-Trifluormethyl-benzylamino)-phenyl]-propionsäure-äthylester,
- 3-[3'-Trifluormethyl-benzylamino)-phenyl]-propionsäure-methylester,
- 4-(3'-Trifluormethyl-benzylamino)-phenyllessigsäure-äthylester und
- 4-(3'-Trifluormethyl-benzylamino)-phenyllessigsäure-methylester.

Eine andere Gruppe von Verbindungen der Formel II, die in Arzneimitteln zur Senkung des Fettgehaltes im Blut wertvoll sind, werden durch die allgemeine Formel IV veranschaulicht

in der R¹, R², R³ und R⁴ die bei der allgemeinen Formel II angegebenen Bedeutungen besitzen und p Zahlenwerte von 1 bis 6 besitzt.

Spezielle Verbindungen der allgemeinen Formel IV, bei denen p den Wert 1 hat, sind:

4-(4'-Methyl-benzylamino)-benzoesäure-äthylester,
 4-(4'-Dimethylamino-benzylamino)-benzoesäure-äthylester,
 4-(4'-Carboxy-benzylamino)-benzoesäure-äthylester,
 4-(1'-Naphthylmethylamino)-benzoesäure-äthylester,
 4-(3',5'-Di-tert.-butyl-4-hydroxy-benzylamino)-benzoesäure-äthylester,
 4-(3',4'-Dichlor-benzylamino)-benzoesäure-äthylester,
 4-(3',4'-Methylenedioxy-benzylamino)-benzoesäure-äthylester,
 4-(3',4'-Dimethoxy-benzylamino)-benzoesäure-äthylester,
 4-(3'-Nitro-benzylamino)-benzoesäure-äthylester,
 4-(3'-Nitro-4'-chlor-benzylamino)-benzoesäure-äthylester,
 4-(3'-Äthoxy-4'-methoxy-benzylamino)-benzoesäure-äthylester und
 4-(3'-Trifluormethyl-benzylamino)-benzoesäure-äthylester.

Eine besondere Verbindung der allgemeinen Formel IV, bei der p einen Zahlwert von 2 bis 6 besitzt, ist 4-[2'-(4''-Chlorphenyl)-äthylamino]-benzoesäure-äthylester.

Eine weitere Klasse von Verbindungen der Formel II, die in Arzneimitteln zur Senkung des Fettgehaltes im Blut wertvoll sind, sind solche, bei denen der Rest R¹ ein Alkylrest, der durch eine oder mehrere Hydroxylgruppen substituiert sein kann, ein Acylrest oder die Cyanogruppe ist. Besonders brauchbar sind solche Verbindungen, bei denen q einen Zahlenwert von 1 bis 12, insbesondere 1 bis 6, aufweist.

Spezielle Verbindungen innerhalb dieser Unterklasse, bei denen q den Wert 0 hat, sind:

N-4-Acetylphenyl-N-4-chlor-benzylamin,
 N-4-Methylphenyl-N-4-chlor-benzylamin und
 N-4-Hydroxymethylphenyl-N-4-chlor-benzylamin.

Des weiteren sind vorteilhafte Verbindungen, bei denen q einen Zahlenwert von 1 bis 6 besitzt, wie:

N-4-Acetylmethylphenyl-N-4-chlor-benzylamin,
 N-4-Acetylmethylphenyl-N-4-fluor-benzylamin,
 N-4-Acetylmethylphenyl-N-3-trifluormethyl-benzylamin,
 N-4-(2'-Acetyläthyl)-phenyl-N-4-chlor-benzylamin,
 N-4-(2'-Acetyläthyl)-phenyl-N-4-fluor-benzylamin und
 N-4-(2'-Acetyläthyl)-phenyl-N-3-trifluormethyl-benzylamin.

Die obengenannten Arzneimittel können zur Verabreichung auf jedem beliebigen Weg formuliert werden, obgleich die orale Verabreichung bevorzugt wird. Die Arzneimittel können in Form von Tabletten, Kapseln, Pulvern, Granulaten, Pastillen oder flüssigen Zubereitungen, wie oralen oder sterilen parenteralen Lösungen oder Suspensionen, vorliegen.

Tabletten oder Kapseln für eine orale Verabreichung können in Form von Einzeldosierungen vorliegen und übliche Exzipientien enthalten, wie Bindemittel, beispielsweise Sirup, Akaziengummi, Gelatine, Sorbit, Tragant oder Polyvinylpyrrolidon, ferner Füllstoffe, wie Lactose, Zucker, Maisstärke, Calciumphosphat, Sorbit oder Glycin, des weiteren Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Talcum, Polyäthylenglykol oder Siliciumdioxid, weiterhin Zerfallhilfsmittel, wie Kartoffelstärke, oder schliesslich pharmakologisch unbedenkliche Netzmittel, wie Natrium-laurylsulfat.

Die Tabletten können nach Methoden, die in der üblichen pharmazeutischen Praxis an sich bekannt sind, überzogen sein. Orale flüssige Zubereitungen können in Form von wässrigen oder öligen Suspensionen. Lösungen, Emulsionen, Sirupen oder Elixieren vorliegen oder können als Trockenprodukte zur Rekonstituierung mit Wasser oder anderen geeigneten Vehikeln vor Gebrauch angeboten werden. Derartige flüssige Zubereitungen können übliche Zusatzstoffe,

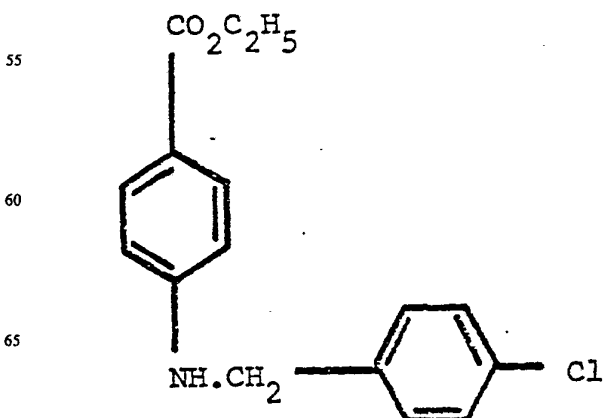
wie Suspensionsmittel, beispielsweise Sorbit, Methylcellulose, Glukosesirup, Gelatine, Hydroxyäthylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel oder gehärtete Speisefette, ferner Emulgiermittel, beispielsweise Lecithin, Sorbitan-monooleat oder Akaziengummi, des weiteren nichtwässrige Vehikel, die Speiseöle umfassen können, beispielsweise Mandelöl, fraktioniertes Kokosnussöl, ölige Ester, wie von Glycerin, Propylenglykol oder Äthanol, ferner Konservierungsmittel, beispielsweise p-Hydroxy-benzoesäure-methylester oder -propylester oder Sorbinsäure, sowie gegebenenfalls übliche Geschmackskorrigentien oder Farbstoffe, enthalten.

Suppositorien enthalten übliche Suppositorien-Grundmassen, wie Kakaobutter oder andere Glyceride.

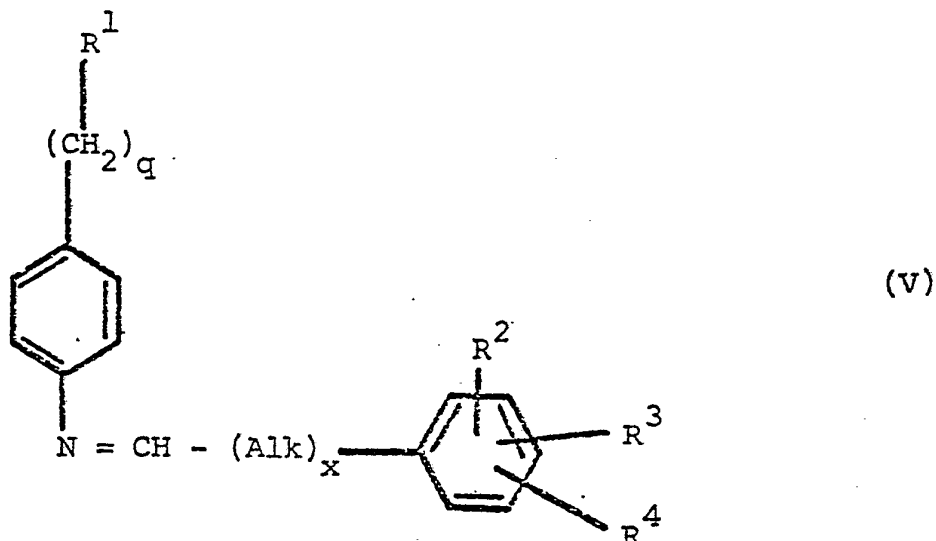
Für eine parenterale Verabreichung werden flüssige Einzeldosen unter Verwendung der Verbindungen und eines sterilen Vehikels hergestellt, wobei Wasser bevorzugt wird. Je nach dem verwendeten Vehikel oder der angewendeten Konzentration kann die Verbindung entweder suspendiert oder dispergiert in dem Vehikel vorliegen. Bei der Herstellung von Lösungen kann die Verbindung in Wasser für Injektionszwecke gelöst und durch Filtrieren sterilisiert werden, bevor ein Abfüllen in geeignete Fläschchen oder Ampullen und ein Verschliessen erfolgt. Vorteilhafterweise können in dem Vehikel Adjuvantien, wie Lokalanästhetika, Konservierungsstoffe und/oder Puffersubstanzen, gelöst sein. Um die Stabilität zu erhöhen, können die Arzneimittel nach dem Abfüllen in Fläschchen oder Ampullen gefroren werden, und das Wasser kann unter vermindertem Druck entfernt werden. Das trockene, lyophilisierte Pulver wird dann in einem Fläschchen oder einer Ampulle eingesiegelt. Parenterale Suspensionen werden praktisch in der gleichen Weise hergestellt, mit der Massgabe, dass die Verbindung in einem Vehikel suspendiert anstatt gelöst wird und dass die Sterilisierung nicht mit einer Filtration verbunden wird. Die Sterilisierung der Verbindung kann durch Einwirkung von Äthylenoxid vor einem Suspendieren in dem sterilen Vehikel erfolgen. Vorzugsweise wird bei den Mitteln zur Erleichterung einer gleichmässigen Verteilung der Verbindung eine ganzflächchenaktive Verbindung oder ein Netzmittel mitverwendet.

Die Arzneimittel können 0,1 bis 99 Gewichtsprozent, vorzugsweise 10 bis 60 Gewichtsprozent, Aktivsubstanz je nach der Verabreichungsmethode enthalten. Wenn die Arzneimittel aus Einzeldosierungen bestehen, enthält jede Dosis vorzugsweise 250 mg bis 3 g Aktivsubstanz. Bei einer Behandlung von erwachsenen Menschen liegt die angewendete Tagesdosis bei 1 bis 10 g, beispielsweise 3 g, je nach dem Verabreichungsweg und der Häufigkeit der Verabreichung.

Eine bevorzugte neue Verbindung ist der 4-(4'-Chlor-benzylamino)-benzoesäure-äthylester der nachstehenden Formel



Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel V



in der R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , q und x die bei der allgemeinen Formel II angegebenen Bedeutungen besitzen, reduziert.

Ein geeignetes Reagens zur Reduktion ist ein Metallhydrid, wie Natriumborhydrid, in einem alkoholischen Lösungsmittel, insbesondere Äthanol. Gegebenenfalls kann man eine katalytische Hydrierung anwenden, beispielsweise unter Verwendung eines Platinoxid-Katalysators.

Weitere Verfahren zur Herstellung von Verbindungen, in denen R^1 eine veresterte Carboxylgruppe ist, sind dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel II, in der R^1 die Carboxylgruppe oder eine in Salzform vorliegende Carboxylgruppe ist, verestert oder eine Verbindung der allgemeinen Formel II, in der R^1 eine andere veresterte Carboxylgruppe ist, umestert. Die Veresterung kann nach üblichen Verfahren erfolgen, beispielsweise durch Umsetzen der freien Säure mit einem geeigneten Alkohol in Gegenwart eines Katalysators, wie einer starken Säure, wasserfreiem Chlorwasserstoff oder mit *p*-Toluolsulfonsäure.

Die Bildung von Verbindungen der allgemeinen Formel II, bei denen R^1 eine veresterte Carboxylgruppe ist, kann auch mittels üblicher Umesterungsverfahren durchgeführt werden, beispielsweise durch die Umsetzung eines Esters mit einem geeigneten zweiten Alkohol in Gegenwart eines Katalysators, wie dem Natriumsalz eines Alkohols oder mit wasserfreiem Chlorwasserstoff, mit *p*-Toluolsulfonsäure oder mit Kaliumcyanid.

Verbindungen, bei denen R^1 die Carboxylgruppe ist, können auch durch eine mittels Säure oder Base katalysierte Hydrolyse einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel II hergestellt werden, in der R^1 einer der nachstehenden Reste ist:

- b) die Cyanogruppe ($-C\equiv N$) oder
- c) eine veresterte Carbonsäuregruppe.

Bei der Hydrolyse einer Verbindung, bei der R^1 die Cyanogruppe ist, wird Ammoniak freigesetzt, und demzufolge ist ein bevorzugter Katalysator eine Säure, die Ammoniak bindet, beispielsweise eine Halogenwasserstoffsäure, wie Chlor- oder Bromwasserstoffsäure. Wenn eine basisch katalysierte Hydrolyse angewendet wird, wird ebenfalls Ammoniak freigesetzt, und die Säure wird als Alkalisalz oder nach einer Neutralisierung als freie Säure erhalten.

Bei der Hydrolyse einer veresterten Carboxylgruppe erfolgt das Verfahren vorzugsweise mittels einer Hydrolyse mittels einer starken Base, wie Natriumhydroxid. Die veresterte Carboxylgruppe R^1 kann beispielsweise eine niedere

Alkoxycarbonylgruppe, wie die Methoxycarbonyl- oder die tert.-Butoxycarbonylgruppe sein. Die früheren Ausführungen hinsichtlich der Salze der erhaltenen freien Säure sind auch in diesem Falle anwendbar.

Die Verbindungen der Formel II können allein oder in Kombination mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Trägermaterialien und/oder Verdünnungsmitteln oder als Teil einer Gesamtnahrung verabreicht werden. In letzterem Falle kann die Menge der verwendeten Verbindung unter 1 Gewichtsprozent und vorzugsweise nicht über 0,5 Gewichtsprozent der Nahrung ausmachen. Die Nahrung für Menschen kann aus normalen Lebensmitteln bestehen, denen ein Ester zugesetzt wird, und in gleicher Weise kann die Nahrung für Tiere aus Futtermitteln bestehen, wobei die Verbindung allein oder mit einer Vormischung zugegeben werden kann.

Die Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

4-(4'-Chlor-benzylamino)-benzoesäure-äthylester
16,5 g (0,1 Mol) 4-Aminobenzoesäure-äthylester und 14,0 g (0,1 Mol) 4-Chlor-benzaldehyd werden in 100 ml wasserfreiem Alkohol miteinander vermischt und 10 Minuten auf einem Dampfbad erhitzt. Beim Abkühlen kristallisiert die gewünschte Verbindung aus der heissen Lösung aus, die abfiltriert und getrocknet wird. Man erhält 27,5 g 4-Chlor-benzal-amino-benzoesäure-äthylester.

Diese Verbindung wird in 200 ml heissem Äthanol gelöst und absatzweise mit insgesamt 4 g Natriumborhydrid unter Rühren behandelt. Das Gemisch wird 3 Stunden unter Rühren unter Rückfluss erhitzt, dann gekühlt und in Eiswasser gegossen. Die feste Verbindung wird abfiltriert und getrocknet. Man erhält 16,3 g 4-(4'-Chlor-benzylamino)-benzoesäure-äthylester vom Fp. 151 °C.

Beispiel 2 bis 8

Nach dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren werden die nachstehenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel	Verbindung	Fp. (°C)
2	4-(4'-Hexyloxy-benzylamino)-benzoesäure-äthylester	121-122
3	4-(4'-Fluor-benzylamino)-benzoesäure	180-181
4	4-(4'-Chlor-benzylamino)-benzoesäure	206-208

Beispiel	Verbindung	Fp. (°C)
5	4-(4'-Methyl-benzylamino)-benzoesäure-äthylester	118-119
6	4-(4'-Dimethylamino-benzylamino)-benzoesäure-äthylester	141-142
7	4-(4'-Carboxy-benzylamino)-benzoesäure-äthylester	240-245
8	4-(1'-Naphtylmethylamino)-benzoesäure-äthylester	88

Beispiel 9

4-(4'-Fluor-benzylamino)-benzoesäure-äthylester
9,92 g (0,08 Mol) 4-Fluor-Benzaldehyd und 13,2 g (0,08 Mol) 4-Aminobenzoesäure-äthylester werden in 80 ml wasserfreiem Äthanol 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Dann lässt man das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Die ausgefallenen Kristalle werden nacheinander mit 40 ml kaltem Äthanol und 80 ml Petroläther vom Siedebereich 40 bis 60 °C gewaschen und bei 40 °C unter vermindertem Druck getrocknet. Man erhält in einer Ausbeute von 16,26 g den 4-(4'-Fluor-benzylamino)-benzoesäure-äthylester.

Diese Verbindung wird in 100 ml heissem Äthanol gelöst und anteilsweise mit insgesamt 4,0 g (0,106 Mol) Natriumborhydrid behandelt.

Nach Beendigung der Zugabe wird das Reaktionsgemisch 30 Minuten zum Sieden erhitzt und dann mit 400 ml eiskaltem Wasser versetzt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, bei 70 °C unter vermindertem Druck getrocknet und schliesslich aus wasserfreiem Äthanol umkristallisiert. Man erhält in einer Ausbeute von 12,28 g (= 56% der Theorie) 4-(4'-Fluor-benzylamino)-benzoesäure-äthylester vom Fp. 109 bis 110,5 °C.

Beispiele 10 bis 24

Nach dem in Beispiel 9 beschriebenen Verfahren werden die nachstehenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel	Verbindung	Fp. (°C)
10	4-(3',4'-Dichlor-benzylamino)-benzoesäure-äthylester	135
11	4-(3',4'-Methylenedioxy-benzylamino)-benzoesäure-äthylester	124-125
12	4-(3'-Chlor-benzylamino)-benzoesäure-äthylester	94- 95
13	4-(3'-Chlor-benzylamino)-benzoesäure-äthylester	117-118
14	4-(3',4'-Dimethoxy-benzylamino)-benzoesäure-äthylester	131-133
15	4-(3'-Brom-benzylamino)-benzoesäure-äthylester	98- 99
16	4-(2'-Brom-benzylamino)-benzoesäure-äthylester	126-127
17	4-(4'-Methoxy-benzylamino)-benzoesäure-äthylester	128-129
18	4-(2'-Hydroxy-5'-brom-benzylamino)-benzoesäure-äthylester	162
19	4-(4'-Acetamido-benzylamino)-benzoesäure-äthylester	195-196
20	4-(3'-Nitro-4'-chlor-benzylamino)-benzoesäure-äthylester	117

Beispiel	Verbindung	Fp. (°C)
21	4-(3'-Nitro-benzylamino)-benzoesäure-äthylester	113-115
22	4-(4'-Brom-benzylamino)-benzoesäure-äthylester	148
23	4-(3'-Äthoxy-4'-methoxy-benzylamino)-benzoesäure-äthylester	155-156
24	4-(4'-Chlor-benzylamino)-phenyllessigsäure	155

Beispiel 25

4-(4'-Chlor-benzylamino)-benzoesäure-isopropylester
15 7,0 g (0,024 Mol) 4-(4'-Chlor-benzylamino)-benzoesäure-äthylester werden zu einer Lösung von 0,5 g (0,022 Mol) Natrium in 70 ml Isopropanol gegeben. Das Gemisch wird 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und mit eiskaltem Wasser versetzt. Der Feststoff wird abfiltriert, getrocknet und aus Isopropanol umkristallisiert. Man erhält in einer Ausbeute von 5,38 g (= 74% der Theorie) den 4-(4'-Chlor-benzylamino)-benzoesäure-isopropylester vom ungefähren Schmelzpunkt 115 °C.

Biologische Daten

Die erniedrigenden Wirkungen von mehreren Verbindungen vorliegender Erfindung auf den Cholesterinspiegel und/oder Triglycerinspiegel werden in dem nachstehenden Versuch gezeigt:

30 Gruppen von 8 männlichen Albino-Ratten (C. F. Y.-Stamm), die jeweils etwa 150 g wiegen, wird eine pulverförmige, im Handel erhältliche Diätfütterung («Oxid») verabreicht, der die betreffenden Verbindungen in einer Höhe von 0,25% zugemischt waren. Dieses Diätfutter wurde 7 Tage lang verfüttert. Dann werden die Ratten getötet. Im Serum wurde der Gesamtgehalt an Cholesterin und Triglyceriden mittels des «Technicon-Autoanalysers» gemessen.

In der nachstehenden Tabelle sind die Ergebnisse aufgeführt, die in Prozent die Erniedrigung des Cholesterins bzw. 40 Triglycerids im Vergleich zu den Kontrollgruppen zeigen.

Tabelle
(N.S. = nicht signifikant)

Verbindung des Beispiels	prozentuale Erniedrigung des Cholesteringehalts	Triglyceridgehalts
1.	27	46
2.	24	36
3.	36	57
4.	31	61
5.	N.S.	27
6.	5	17
7.	N.S.	24
8.	26	30
10	13	N.S.
11.	41	N.S.
12.	32	29
13.	14	N.S.
15.	22	62
17.	N.S.	20
19.	33	36
21.	N.S.	34
22.	21	39
23.	21	25
24.	23	N.S.