



| | | | |
|-------|----|-----------------------|--------|
| 19 ES | 11 | NUMERO | 10 A 1 |
| | 21 | 445.994 | |
| | 22 | FECHA DE PRESENTACION | |

PATENTE DE INVENCION

| | | |
|----------------------|----------------------|----------------|
| 30 PRIORIDADES: | 32 FECHA | 33 PAIS |
| 31 NUMERO 557.550 | 12 de Marzo de 1.975 | Norteamericana |

| | | |
|------------------------|---|--------------------------------------|
| 47 FECHA DE PUBLICIDAD | 51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C/A61K | 62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|------------------------|---|--------------------------------------|

| |
|---|
| 54 TITULO DE LA INVENCION |
| PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE ACIDO PARA -AMINOBENZOICO. |

| |
|---|
| 71 SOLICITANTE (S) |
| AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericada |

| |
|--|
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE |
| Berdan Avenue, Township of Wayne, Estado de New Jersey, EE.UU. de A. |

| |
|---|
| 72 INVENTOR (ES) |
| JAY DONALD ALBRIGHT, THOMAS GARY MINER, ROBERT GORDON SHEPHERD. |

| |
|-----------------|
| 73 TITULAR (ES) |
| |

| |
|------------------------------------|
| 74 REPRESENTANTE |
| D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO |

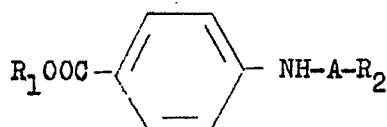
- En años recientes se ha hecho un considerable esfuerzo para obtener sustancias que son útiles en el tratamiento de hiperlipidemia, un estado asociado con niveles elevados de lipido en el suero, por ejemplo, niveles elevados en el suero de colesterol, fosfolípidos y/o triglicérido. Este estado está asociado con un número de enfermedades, siendo una de las más serias la aterosclerosis. Medicamentos utilizados para disminuir el suero, los niveles de colesterol, fosfolípidos y triglicérido son denominados drogas hipolipidémicas o antilipidémicas. Actualmente se encuentran disponibles tres agentes principales reductores de lípidos: clofibrato, D-tiroxina, y ácido nicotínico. [R.I. Levy and D.S. Fredrickson, Post-graduate Medicine, Vol. 47, páginas 130-136 (1970)]. Puede hacerse referencia a la clase de compuestos reductores de lípidos abarcados por la presente invención como derivados de ácido para-aril-(alquil o alquenoil)aminobenzoico.
- 5.
- 10.
- 15.

- La patente estadounidense Nº 3.716.644 da a conocer y reivindica un método para reducir niveles de lípidos en el suero en mamíferos mediante la administración de ciertos ácidos meta y para alcoxibenzoicos, ésteres, sales farmacéuticamente aceptables y composiciones farmacéuticas de los mismos. La patente estadounidense Nº 3.868.416 da a conocer y reivindica ciertos ácidos 4-(monoalquilamino)benzoicos, ésteres, sales farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas de los mismos y un método para reducir los niveles de lípidos en el suero en mamíferos con los mismos. La patente germana Nº 716.668 da a conocer el compuesto ácido p-[(3-fenilpropil)amino]benzoico, sin embargo, no se da en ninguna otra utilidad para el compuesto que
- 20.
- 25.
- 30.

5. su uso en un procedimiento químico. El compuesto ácido p-bencilaminobenzoico se dá a conocer en Chemical Abstracts 42:503b, 43:1345i, 45:2487e, 48:649b, 48:32846c y 49:10886g; etil p-bencilaminobenzoato en Chemical Abstracts 38:P2346², 51:8720g y J. Org. Chem. 26:1437 (1971); ácido p-(p-metoxibencil)amino/benzoico en J. Chem. Soc. 1088 (1970); etil p-(β-fenetilamino)benzoato y ácido p-(-fenetilamino)benzoico en Chemical Abstracts 40:559³; y el compuesto ácido p-(β-(3,4-dimetoxifenil)etilamino/benzoico en Chemical Abstracts 54:13154g.

10. La presente invención se refiere y contemple como compuestos antilipidémicos novedosos aquellos compuestos que pueden denominarse como derivados de ácido para-áril(alquil o alquenil)-amino/benzoico y que pueden representarse por la fórmula:

15.



20.

en donde R₁ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, alquilo inferior, bencilo, dialquilo inferior aminoetilo, y alcoxi inferior etilo; R₂ se selecciona del grupo que comprende arilo y arilo sustituido; A se selecciona del grupo C_nH_{2n}, en donde n = 1-16 (con la condición de que cuando n = 1 ó 2, R₂ debe ser fenilo, monometoxi- o dimetoxifenilo y cuando n = 3 y R₁ = H, R₂ debe ser arilo sustituido) y C_nH_{2n}, en donde n = 3-16; las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos; y cuando R₁ = H, las sales de ácido carboxílico de metal alcalino o base or-

25.

30.

gánica de los mismos.

Grupos de alquilo inferior apropiados contemplados por la presente invención son aquellos que tienen 1-6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo, propilo, t-amino y n-hexilo.

5.

Grupos alqueno inferior apropiados contemplados son alilo, 1, 2 ó 3-butenilo, y pentenilo. Grupos C_nH_{2n} y C_nH_{2n-2} apropiados son de cadena ramificada y recta.

10.

Grupos arilo y arilo sustituido apropiados incluyen, por ejemplo, fenilo, fenilo sustituido tal como 4-halofenilo, 2,4-dihalofenilo, 2,4,6-trihalofenilo, 4-alcoxi inferior fenilo, 2,4-dialcoxi inferior fenilo, 2,4,6-trialcoxi inferior fenilo, 4-benciloxifenilo, 4-alquilo inferior fenilo, 2,4-dialquilo inferior fenilo, 2,4,6-trialquilo inferior fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 2-furoilo, 2-tienilo y bifenilo.

15.

Como un método de reducir los niveles de lípidos en suero en mamíferos, la presente invención contempla y comprende administrar oralmente a dichos mamíferos una cantidad reductora de lípidos efectiva de un derivado de ácido para- $\overline{\text{aril}}(\text{alquilo o alqueno})\text{amino}/\text{benzoico}$ de la fórmula:

20.



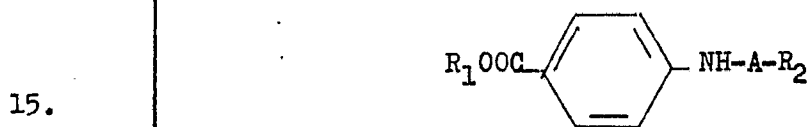
25.

en donde R_1 se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, alquilo inferior, bencilo, dialquilo inferior aminoetilo

30.

5. y alcoxi inferior etilo; R_2 se selecciona del grupo que comprende arilo y arilo sustituido; A se selecciona del grupo C_nH_{2n} , en donde $n = 1-16$ y C_nH_{2n-2} , en donde $n = 3-16$; las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y cuando $R_1 = H$, las sales de ácido carboxílico de metal alcalino o base orgánica de los mismos.

10. La presente invención también contempla una composición terapéutica en forma de unidad de dosis que es útil para reducir los niveles de lípidos en suero en mamíferos que comprende un derivado de ácido para- $\overline{\text{aril}}$ -(alquil o alquenil)amino $\overline{\text{benzoico}}$ de la fórmula:



20. en donde R_1 se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, alquilo inferior, bencilo, dialquilo inferior aminoetilo y alcoxi inferior etilo; R_2 se selecciona del grupo que comprende arilo y arilo sustituido; A se selecciona del grupo C_nH_{2n} , en donde $n = 1-16$ y C_nH_{2n-2} , en donde $n = 3-16$; las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y cuando $R_1 = H$, las sales de ácido carboxílico de metal alcalino o base orgánica de los mismos, en concentración por unidad de dosis para proveer una dosis diaria de aproximadamente 35 mg a aproximadamente 2,8 g, preferiblemente de aproximadamente 140 mg a aproximadamente 2,0 g; y un portador farmacéutico.

30. Los nuevos derivados de ácido para- $\overline{\text{aril}}$ (alquil o

alquenil)amino/benzoico de la presente invención son en general sólidos cristalinos incoloros o de color canela con algunos siendo aceites incoloros o de color canela. Los compuestos son solubles en solventes orgánicos tales como benceno, cloroformo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y alcoholes inferiores. Son bases y pueden convertirse en sus sales de adición no tóxicas con ácido tales como sulfúrico, clorhídrico, fosfórico, succínico, cítrico y similares. Los compuestos en donde R₁ es hidrógeno pueden hacerse reaccionar con bases alcalinas tales como hidróxido de sodio e hidróxido de potasio o con bases orgánicas tales como hidróxido de amonio, piridina, mono-, di-, o tri-alquilaminas inferiores tales como metilamina, dietilamina, trimetilamina, dibutilamina y similares para obtener las correspondientes sales de ácido carboxílico.

Los nuevos derivados de ácido para-aril(alquil o alquenil)amino/benzoico de la presente invención se preparan haciendo reaccionar p-aminobenzoatos de alquilo inferior con agentes alquilantes tales como arilaquil o arilalquenil, haluros, arilacanoles o arilalquenol O-sulfatos, O-tosilatos, O-trifluormetilsulfonatos, O-metanosulfonatos con o sin solvencia a 50°C-150°C. Solventes apropiados son hexametilfosforamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, alcoholes inferiores, cloroformo, dimetilsulfóxido, benceno, xileno, acetonitrilo y similares. La reacción puede llevarse a cabo con un equivalente de base tal como un carbonato o bicarbonato alcalino, o con una cantidad catalítica de polvo de cobre o yoduro de metal alcalino cuando se utilizan arilalquil o arilalquenil haluros como agentes alquilantes.

Alternativamente, los arilaquil o arilalquenil amino-

- benzoatos pueden prepararse por reacción de una sal sódica de un p-amino- o p-acetamino-benzoato de alquilo inferior con un arilalquil o arilaquenil haluro, en presencia de un equivalente de hidruro de sodio en un solvente inerte tal como hexametilfosforamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida y xileno a 50°C-150°C. En el caso de arilalquil o arilalquenil cloruros de la alquilación de p-amino-benzoatos de alquilo inferior puede llevarse a cabo en un solvente inerte tal como hexametilfosforamida, N,N-dimetilformamida y N,N-dimetilacetamida con un equivalente de ioduro de sodio o ioduro de potasio seco para promover la reacción.
- 5.
- 10.

- Los ácidos p-arilalquil y p-arilalquenil aminobenzoicos se preparan por hidrólisis de los correspondientes ésteres de benzoato haciendo reaccionar con un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o potasio en un alcohol inferior, agua o un alcohol inferior acuoso a 25°C-100°C. Alternativamente, los ácidos pueden prepararse por hidrólisis de los benzoatos de alquilo inferior con ácidos minerales tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, en agua o alcoholes inferiores acuosos.
- 15.
- 20.

- Los ésteres de ácidos de p-arilalquil- y p-arilalquenil aminobenzoicos pueden prepararse por conversión del ácido apropiado a un cloruro de ácido con reactivos tales como tionil cloruro y oxalil cloruro y luego haciendo reaccionar el intermediario cloruro de ácido con alcoholes inferiores, dialquil inferior aminoetanol, alcoxi inferior etanol y similares.
- 25.

- Alternativamente, los nuevos arilalquilaminobenzoatos pueden prepararse por alquilación reductiva de un alquilo inferior p-aminobenzoato o ácido p-aminobenzoico con un apropiado arilalquil-aldehído o cetona en presencia de metales nobles
- 30.

5. y/o catalizadores de níquel o cobalto o un hidruro de metal apropiado. Por ejemplo, hidrógeno de níquel Raney y un arilalquilaldehído pueden utilizarse para alquilar reductivamente etil p-aminobenzoato. Catalizadores auxiliares tales como cloruro de aluminio, acetato de piperidina o ácidos pueden utilizarse en la alquilación reductiva. Similarmente, pueden prepararse arilalquenilaminobenzoatos por alquilación reductiva de un apropiado arilalquenilaldehído o cetona en presencia de metales nobles y/o catalizadores de níquel o cobalto o un hidruro de metal apropiado.
- 10.

EJEMPLO 1

Preparación de ácido p-(fenetilamino)benzoico

15. Una mezcla de 16,5 g de etil p-aminobenzoato, 10,3 g de (2-bromoetil)benceno y 50 ml de hexametilfosforamida se calentó en un baño de aceite a 115°-120°C durante 17 horas. La mezcla se colocó en hielo y agua y se extrajo con éter. Los extractos de éter se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en vacío hasta un aceite. El aceite se combinó con 200 ml de etanol-agua (9:1) y 20 g de hidróxido de potasio y la mezcla se sometió a reflujo durante
20. 3,5 horas. Luego de enfriar la mezcla se hizo ácida con ácido clorhídrico concentrado, se diluyó con 150 ml de agua, se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con cloroformo. Los extractos de cloroformo se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en vacío hasta una
25. goma. Se agregó etanol, la mezcla se enfrió y se filtró para proporcionar cristales amarillos. Los licores madres se enfriaron a -20°C para proporcionar un segundo cultivo de cristales. Recristalización de los cultivos combinados de cristales a partir de hexano-etanol proporciona cristales amarillos,
- 30.

p.f. 123°-125°C. Recristalización en etanol proporciona cristales de color amarillo pálido, p.f. 124°-126°C.

EJEMPLO 2

Preparación de alcohol p-(deciloxi)bencílico

5. A 100 ml de borano 1,0M en tetrahidrofurano enfriado en un baño de hielo bajo nitrógeno se agrega gota a gota, 27,8 g de ácido p-deciloxibenzoico en 300 ml de tetrahidrofurano durante un periodo de 45 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 6 horas y se vierte en hielo,
10. se diluye con agua y 10 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se filtra y el sólido se lava con agua para proporcionar cristales blancos. Recristalización en etanol proporciona placas blancas, p.f. 57,5°-59°C.

EJEMPLO 3

15. Preparación de o-metanosulfonato de alcohol p-(deciloxi)bencílico

- Una mezcla de 15,9 g de alcohol p-(deciloxi)bencílico (preparado como se describió en el Ejemplo 2) y 9,1 ml de trietilamina en 300 ml de diclorometano se enfría a -15°C en un baño de hielo-sal. A la solución se agrega gota a gota 5,1 ml de metanosulfonil cloruro en 5 ml de diclorometano en un periodo de 10 minutos. La mezcla se agita a -15°C durante 30 minutos y a -8°C durante 10 minutos. La mezcla se lava con 100 ml de agua helada, 100 ml de ácido clorhídrico al 10% frío, 100 ml de bicarbonato de sodio saturado frío y con 100 ml de solución de cloruro de sodio saturada fría. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se elimina en vacío. El residuo se disuelve en diclorometano y se extrae con solución de bicarbonato de sodio saturada. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se
- 20.
- 25.
- 30.

concentra en vacío para proporcionar un aceite de color amarillo.

EJEMPLO 4

Preparación de ácido p- $\left\{ \left[\text{p}(\text{deciloxi})\text{bencil} \right] \text{amino} \right\}$ benzoico

5. Una mezcla de 16,5 g de etil p-aminobenzoato, 15,6 g de O-metanosulfonato de alcohol p-(deciloxi)bencílico (preparado como se describió en el Ejemplo 3) y 50 ml de hexametilfosforamida se calienta a 120°C durante 22 horas. La solución se enfría, se diluye con 10 ml de agua y 50 ml de etanol y se enfría. La filtración proporciona un sólido que se lava con 50 ml de etanol y con agua. Se obtiene un segundo cultivo de filtrado. Los dos cultivos de sólido gomoso se calientan con etanol y el solvente se decanta hasta que se obtiene 200 ml de extracto (permanece cierto sólido insoluble oleoso). Los extractos de etanol se enfrían, se filtran y el sólido se lava una vez con etanol para proporcionar cristales de color canela. Recristalización en etanol proporciona cristales blancuzcos.
- 10.
- 15.

20. El sólido se combina con 50 ml de etanol, 10 ml de agua y 6 g de hidróxido de potasio y la mezcla se somete a reflujo durante 4 horas. La mezcla se diluye con 10 ml, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, se diluye con agua y se enfría. La filtración proporciona un sólido que se lava con agua, se seca y se lava con benceno (50 ml) para proporcionar cristales, p.f. 130-135°C y 158-160°C. Recristalización en etanol y en acetona proporciona cristales blancos, p.f. 131-134°C y 159-161°C.
- 25.

EJEMPLO 5

Preparación de etil p- $\left[\text{(4-bifenilmetil)amino} \right]$ benzoato y p- $\left[\text{(4-bifenilmetil)amino} \right]$ benzoico

30.

5. Una mezcla de 16,5 g de etil p-aminobenzoato, 10,1 g de 4-clorometilbifenil y 50 ml de hexametilfosforamida se calienta a 120°C durante 22 horas. La mezcla se enfría, se diluye con 18 ml de agua, se enfría y se filtra. El sólido se lava con agua y con etanol para proporcionar cristales de color canela. Recristalización en una mezcla de 300 ml de etanol y 75 ml de benceno proporciona cristales de color canela, p.f. 165-168°C. Recristalización en acetona proporciona cristales de color canela, p.f. 164-167°C.
10. Una mezcla de 5 g de etil éster precedente, 5 g de hidróxido de potasio y 100 ml de etanol-agua (9:1) se somete a reflujo durante 3 horas. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, se diluye con 25 ml de agua, se enfría y se filtra para proporcionar cristales de color amarillo pálido, pf. 231-235°C. Recristalización en etanol-benceno proporciona cristales amarillos, p.f. 234-237°C.
- 15.

EJEMPLO 6

Preparación de 11-fenil-1-undecanol

20. A 200 ml de borano 1M en tetrahidrofurano, enfriado en un baño de hielo bajo nitrógeno, se agrega gota a gota en 35 minutos, una solución de 52,5 g de ácido fenilundecanoico y 150 ml de tetrahidrofurano. La solución se deja reposar a temperatura ambiente durante 5,5 horas y se vierte en hielo. A la mezcla se agregan 8 ml de ácido clorhídrico concentrado y la
25. mezcla se diluye con agua hasta 2,2 litros. La mezcla se extrae con éter (casi 500 ml) y los extractos se secan sobre sulfato de magnesio. Concentración en vacío proporciona un aceite incoloro.

EJEMPLO 7

Preparación de O-metanosulfonato de 11-fenil-1-undecanol

5. Una mezcla de 750 ml de diclorometano, 37,2 g de 11-fenil-1-undecanol (preparado como se describió en el ejemplo 6) y 32 ml de trietilamina enfriada en un baño de hielo-sal a -10°C se agrega gota a gota, en 15 minutos, 13,2 ml de metano-sulfonil cloruro. La mezcla se enfría entre -10°C y -15°C durante 30 minutos y luego se lava con 300 ml de agua fría, 300 ml de ácido clorhídrico a 10% frío, 300 ml de carbonato de sodio al 5% frío y con 200 ml de solución de cloruro de sodio saturada fría. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en vacío para proporcionar un aceite de color amarillo pálido.

10.

EJEMPLO 8

15. Preparación de ácido p-[(11-fenilundecil)amino]benzoico

Una mezcla de 16,5 g de etil p-aminobenzoato, 16,3 g de O-metanosulfonato de 11-fenilundecanol (preparado como se describió en el ejemplo 7) y 50 ml de hexametilfosforamida se calientan en un baño de aceite a 120°C durante 20 horas. La mezcla se vierte en hielo y agua y se extrae con cloroformo. Los extractos se lavan con agua, NaOH o, 1N, solución de cloruro de sodio saturada y agua. Luego de secarse sobre sulfato de magnesio el extracto se filtra a través de gel de sílice y el gel de sílice se lava con cloroformo. El filtrado se concentra en vacío hasta un aceite que se combina con 200 ml de etanol-agua (9:1), 15 g de hidróxido de potasio y la mezcla se somete a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, se diluye con 50 ml de agua y se enfría. Dilución con 100 ml de etanol y 25 ml de agua y filtración proporciona un sólido gomoso que se lava con agua.

20.

25.

30.

5. El sólido se disuelve en hexano:éter:acetato de etilo:ácido acético (40:5:5:2) y se filtra a través de gel de sílice G. El soporte se lava con el mismo solvente (dos fracciones). La primera fracción se concentra en vacío hasta un aceite que se cristaliza en hexano para proporcionar cristales de color amarillo pálido, p.f. 50-52°C. Recristalización en éter-hexano (1:1) proporciona cristales blancos, p.f. 52-55°C.

EJEMPLO 9

Preparación de etil p-bencilaminobenzoato

10. Una mezcla de 16,5 g de etil p-aminobenzoato, 8,55 g de bencil bromuro y 45 ml de hexametilfosforamida se calienta en un baño de aceite a 110°C durante 20 horas. La mezcla se diluye con agua, se enfría, se filtra y el sólido se lava con agua para proporcionar cristales de color canela, pf. 90-93°C.
15. Una muestra se recristaliza en etanol para proporcionar cristales de color canela, p.f. 96-97°C.

EJEMPLO 10

Preparación de ácido p-bencilaminobenzoico

20. Una mezcla de 6,0 g de etil p-bencilaminobenzoato (preparado como se describió en el Ejemplo 9), 100 ml de etanol-agua (9:1) y 6,0 g de hidróxido de potasio se somete a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, se diluye con agua, se enfría, se filtra y el sólido se lava con agua para proporcionar cristales de color crema pálido, p.f. 165-168°C. Recristalización en etanol proporciona cristales de color canela, p.f. 167-169°C.
- 25.

EJEMPLO 11

Preparación de etil p-(benciloxi)bencilamino/benzoato

30. Una mezcla de 16,5 g de etil p-aminobenzoato, 11,64 g de p-benciloxibencil cloruro y 50 ml de hexametilfosforamida

5. se calienta en un baño de aceite a 110°C durante 20 horas. La mezcla se enfría, se diluye con 25 ml de agua, se enfría y la masa sólida se diluye con agua adicional de manera de filtrar. El sólido se lava con agua y se recrystaliza en etanol para proporcionar cristales blancuzcos, p.f. 144-146°C. Una muestra se recrystaliza en etanol para proporcionar cristales blancuzcos, p.f. 146-147°C.

EJEMPLO 12

Preparación de ácido p-(benciloxi)bencilamino/benzoico

10. Una mezcla de 10 g de etil p-(benciloxi)bencilamino/benzoato (preparado como se describió en el ejemplo 11) 10 g de hidróxido de potasio y 200 ml de etanol-agua (9:1) se somete a reflujo durante 4,5 horas. Mientras está caliente, la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Dilución con agua y filtración proporciona cristales de color canela que se recrystalizan en ácido acético glacial para proporcionar cristales blancuzcos, p.f. 206-208°C.

15.

EJEMPLO 13

Preparación de ácido p-(fenilhexil)amino/benzoico

20. Una solución de 8,13 g de etil p-(fenilhexil)amino/benzoato y 2,81 g de hidróxido de potasio en 90 ml de etanol al 95% se calienta a reflujo durante 5 horas. Se agregan 5 ml de HCl concentrado a la mezcla de reacción caliente. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se agregan 100 ml de agua y la mezcla se refrigera. El producto se recoge por filtración, se lava con agua, se seca y luego se recrystaliza en etanol absoluto proporcionando agujas de color canela, p.f. 126-129°C.

25.

EJEMPLO 14

Preparación de etil p-(p-metoxibencil)amino/benzoato

30. Una mezcla de 33 g de etil p-aminobenzoato, 100 ml de

5. hexametilfosforamida y 15,7 g de p-(clorometil)anisol se calienta a 100-110°C. durante 22 horas. La solución se enfría, se diluye con 60 ml de agua, se enfría, se filtra y el sólido se lava con etanol y con agua para proporcionar cristales amarillos. Recristalización en etanol proporciona cristales de color amarillo pálido, p.f. 128-130°C.

EJEMPLO 15

Preparación de ácido p-[(p-metoxibencil)amino]benzoico

10. Una mezcla de 15 g de etil p-[(p-metoxibencil)amino]benzoato, (preparado como se describió en el ejemplo 14) 15 g de hidróxido de potasio y 200 ml de etanol-agua (9:1) se somete a reflujo durante 3 horas, se acidifica mientras está caliente con ácido clorhídrico concentrado, se diluye con agua, se enfría, se filtra y el sólido se lava con agua para proporcionar cristales de color canela, p.f. 208-210°C. Recristalización en etanol proporciona cristales blancuzcos, p.f. 209 - 210°C.

EJEMPLO 16

Preparación de p-(benciloxi)fenetanol

20. A 120 ml de borano 1,0M en tetrahidrofurano enfriado en un baño de hielo se agrega gota a gota 14,5 g de ácido (p-benciloxifenil)acético en 100 ml de tetrahidrofurano seco en un periodo de 25 minutos. Luego de 17 horas a temperatura ambiente la mezcla se vierte en hielo. Luego de derretirse el hielo una filtración proporciona cristales blancos, p.f. 72-75°C.

EJEMPLO 17

Preparación de p-(benciloxi)fenetanol O-metanosulfonato

30. A una mezcla de 250 ml de diclorometano, 11,42 g de p-(benciloxi)fenetanol (preparado como se describió en el

5. ejemplo 16) y 10,7 ml de trietilamina enfriada a -10°C se agrega gota a gota en 10 minutos 6,23 g (4,21 ml) de metanosulfonil cloruro en 10 ml de diclorometano. Luego de 45 minutos la mezcla se lava con 100 ml de agua helada, 100 ml de ácido clorhídrico al 10%, 100 ml de solución de bicarbonato de sodio saturada fría, 100 ml de cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se elimina en vacío. El aceite se cristaliza para proporcionar cristales blancos, p.f. $62-65^{\circ}\text{C}$.

10.

EJEMPLO 18

Preparación de etil p-[(p-benciloxifenetil)amino]benzoato

15.

Una mezcla de 16,5 g de etil p-aminobenzoato, 15,3 g de O-metanosulfonato de p-(benciloxi)fenetanol (preparado como se describió en el ejemplo 17) y 50 ml de hexametilfosforamida se hace reaccionar en un baño de aceite a 110°C durante 20 horas. La solución se enfría, se diluye con 30 ml de agua, 10 ml de etanol, se enfría, se filtra y el sólido se lava con etanol acuoso y con agua. El sólido se recristaliza (dos veces) en etanol para proporcionar cristales de color canela, p.f. $94-97^{\circ}\text{C}$. Recristalización en etanol proporciona cristales de color canela, p.f. $95-97^{\circ}\text{C}$.

20.

EJEMPLO 19

Preparación de ácido p-[(p-benciloxifenetil)amino]benzoico

25.

Una mezcla de 6,0 g de etil p-[(p-benciloxifenetil)amino]benzoato (preparado como se describió en el ejemplo 18) 6,0 g de hidróxido de potasio y 100 ml de etanol-agua (9:1) se somete a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla se acidifica mientras está caliente con ácido clorhídrico concentrado, se diluye con agua, se filtra y el sólido se lava con agua para proporcionar cristales de color canela, p.f. $180-185^{\circ}\text{C}$. Recris-

30.

talización en ácido acético glacial proporciona cristales de color canela, p.f. 187-189°C.

EJEMPLO 20

Preparación de alcohol p-trideciloxybenzílico

5. A 200 ml de borano 1,0M en tetrahydrofurano, enfriado en un baño de hielo se agrega gota a gota en 30 minutos 32,0 g de ácido p-trideciloxybenzoico en 450 ml de tetrahydrofurano. Luego de 22 horas a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en hielo. Luego de derretirse en hielo, el sólido se filtra y se lava con agua para proporcionar cristales blancos, p.f. 72-75°C. Recristalización en etanol proporciona cristales blancos, p.f. 74-75°C.
- 10.

EJEMPLO 21

Preparación de O-metanosulfonato de alcohol p-(trideciloxy)benzílico

15. A una mezcla de 19,1 g de alcohol p-(trideciloxy)benzílico (preparado como se describió en el ejemplo 20), 9,1 ml (6,51 g) de trietilamina y 300 ml de diclorometano enfriada a -10°C se agrega gota a gota en 10 minutos, 7,5 g (5,1 ml) de metanosulfonil cloruro en 5 ml de diclorometano. Luego de agitar entre -10°C y -15°C durante 1 hora la mezcla se lava con 100 ml de agua helada, 100 ml de HCl al 10% frío, 100 ml de bicarbonato de sodio saturado frío, 100 ml de solución de cloruro de sodio saturada fría y con 100 ml de solución de bicarbonato de sodio saturada fría. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para proporcionar un sólido ceroso.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 22

Preparación de etil p-[(p-trideciloxybenzil)amino]benzoato

30. Una mezcla de 16,5 g de etil p-aminobenzoato, 19,1 g

5. de 0-metanosulfonato de alcohol p-(trideciloxi)bencílico (preparado como se describió en el ejemplo 21) y 50 ml de hexametilfosforamida se calienta a 110°C durante 20 horas. La solución se enfría, se diluye con 100 ml de etanol-agua (1:1), se filtra y el sólido se lava con etanol-agua (1:1), agua y etanol. El sólido se recristaliza en etanol-benceno (7:3) para proporcionar cristales blancos, p.f. 95-105°C. Recristalización en etanol-benceno (9:1) proporciona cristales blancos, p.f. 100-105°C.

10.

EJEMPLO 23

Preparación de ácido p-[(p-trideciloxi)encil]amino/benzoico

15. Una mezcla de 7,0 g de etil p-[(p-trideciloxi)encil]amino/benzoato (preparado como se describió en el ejemplo 22), 7,0 g de hidróxido de potasio y 150 ml de etanol-agua (9:1) se somete a reflujo durante 3,5 horas. La solución se acidifica mientras está caliente, se diluye con agua, se filtra y el sólido se lava con agua para proporcionar cristales blancos, p.f. 110-113°C y 145-150°C. El sólido se calienta con 200 ml de ácido acético glacial y la solución se enfría y se filtra para proporcionar cristales, p.f. 110-112°C y 155-160°C.
20. El filtrado se diluye con agua para proporcionar cristales blancos (puros por CCD) p.f. 108-112°C y 150-155°C. El primer cultivo de cristales se suspende en 75 ml de acetona, se filtra y el filtrado se enfría y se filtra. El filtrado se diluye con agua para proporcionar cristales blancos (puros por CCD).
25. Los dos cultivos puros mediante CCD se combinan, se secan en vacío para proporcionar cristales blancos, p.f. 110-112°C y 155-160°C.

EJEMPLO 24

Preparación de etil p-[(cinamil)amino]benzoato

5. Una mezcla de 33 g de etil p-aminobenzoato, 15,3 g de (3-cloropropenil)benceno y 80 ml de hexametilfosforamida se calienta en un baño de aceite a 110°C durante 21 horas. La solución se enfría, se diluye con 25 ml de agua, se enfría, se filtra y el sólido se lava con agua para proporcionar cristales de color crema, p.f. 123-131°C. Recristalización en etanol-benceno (9:1) proporciona cristales de color amarillo pálido, p.f. 135-137°C. Recristalización en benceno proporciona cristales blancos, p.f. 135-137°C.

EJEMPLO 25

Preparación de ácido p-(cinamilamino)benzoico

15. Una mezcla de 10 g de etil p-(cinamilamino)benzoato (preparado como se describió en el ejemplo 24), 10 g de hidróxido de potasio y 200 ml de etanol-agua (9:1) se somete a reflujo durante 3 horas. La solución se acidifica mientras está caliente con ácido clorhídrico concentrado, se diluye con agua, se enfría y se filtra para proporcionar cristales blancuzcos. Recristalización en etanol proporciona cristales de color amarillo pálido, p.f. 200-202°C.

EJEMPLO 26

Preparación de etil p-[(3-fenilpropil)amino]benzoato

25. Una mezcla de 33 g de etil p-aminobenzoato, 19,9 g de (3-bromopropil)benceno y 80 ml de hexametilfosforamida se calienta a 110°C durante 20 horas. La mezcla se enfría, se diluye con 25 ml de agua, se enfría, se diluye con 50 ml de etanol y se filtra. El sólido se lava con etanol-agua fría (1:1) para proporcionar cristales de color canela, p.f. 80-83°C. Dos recristalizaciones en etanol proporcionan cristales
- 30.

de color canela, p.f. 87-89°C.

EJEMPLO 27

Preparación de ácido p-[(3-fenilpropil)amino]benzoico

5. Una mezcla de 10 g de etil p-[(3-fenilpropil)amino]benzoato (preparado como se describió en el ejemplo 26), 10 g de KOH y 200 ml de etanol-agua (9:1) se somete a reflujo durante 4 horas. La mezcla se acidifica mientras está caliente con ácido clorhídrico concentrado, se diluye con agua, se enfría y se filtra para proporcionar cristales blancuzcos. Recristalización en etanol proporciona cristales blancuzcos, p.f. 162-163°C.

EJEMPLO 28

Preparación de etil p-[10-(fenildecil)amino]benzoato

15. Una mezcla de 13,2 g de etil p-aminobenzoato, 10,1 g de 10-fenildecil cloruro, 6,0 g de ioduro de sodio y 50 ml de hexametilfosforamida se agita y se calienta en un baño de aceite a 110°C durante 22 horas. La mezcla se enfría, se diluye con 25 ml de agua, 25 ml de etanol, se enfría y se filtra. El sólido se lava con agua y con dos porciones de 50 ml de etanol para proporcionar cristales de color canela, p.f. 70-73°C. Recristalización en etanol proporciona cristales de color canela, p.f. 74-76°C.

EJEMPLO 29

Preparación de ácido p-[(10-fenildecil)amino]benzoico

25. Una mezcla de 7,0 g de etil p-[(10-fenildecil)amino]benzoato (preparado como se describió en el ejemplo 28), 7 g de hidróxido de potasio y 100 ml de etanol-agua (9:1) se somete a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla se acidifica mientras está caliente con ácido clorhídrico concentrado, se diluye con agua, se enfría y se filtra para proporcionar crista-
- 30.

les blancos, p.f. 96-98°C.

EJEMPLO 30

Preparación de etil p-[(5-fenilpentil)amino]benzoato

5. Una mezcla de 18,2 g de etil p-aminobenzoato, 10,2 g de ioduro de sodio, 10,0 g de 5-fenilpentil cloruro y 60 ml de hexametilfosforamida se agita y se calienta a 110°C en un baño de aceite durante 20 horas. La mezcla se enfría, se diluye con 25 ml de agua y 25 ml de etanol, se enfría y se filtra. El sólido se lava con 50 ml de etanol-agua (1:1), con agua y una vez con etanol frío para proporcionar cristales de color amarillo pálido, p.f. 63-64°C. Recristalización en etanol proporciona cristales blancuzcos, p.f. 73-75°C.

EJEMPLO 31

Preparación de ácido p-[(5-fenilpentil)amino]benzoico

15. Una mezcla de 7 g de etil p-[(5-fenilpentil)amino]benzoato (preparado como se describió en el ejemplo 46), 7 g de hidróxido de potasio y 100 ml de etanol-agua (9:1) se somete a reflujo durante 3 horas. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico concentrado mientras está caliente, se diluye con agua, se enfría y se filtra. El sólido se lava con agua para proporcionar cristales blancos, p.f. 141-143°C. Recristalización en etanol proporciona cristales blancos, p.f. 142-144°C.

EJEMPLO 32

Preparación de etil p-[(8-feniloctil)amino]benzoato

25. Una mezcla de 14,9 g de etil p-aminobenzoato, 50 ml de hexametilfosforamida, 10,1 g de 8-feniloctil cloruro y 6,75 g de ioduro de sodio se agita y se calienta en un baño de aceite a 110°C durante 24 horas. La mezcla se enfría, se diluye con 50 ml de agua y 25 ml de etanol, se enfría y se filtra. El sólido se lava con etanol-agua (1:1) y con agua

para proporcionar cristales, p.f. 61-68°C. Recristalización en etanol proporciona cristales blancos, p.f. 75-76°C.

EJEMPLO 33

Preparación de ácido p-[(8-feniloctil)amino]benzoico

5. Una mezcla de 7 g de etil p-[(8-feniloctil)amino]benzoato (preparado como se describió en el ejemplo 32), 7 g de hidróxido de potasio y 100 ml de etanol-agua (9:1) se somete a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla se acidifica mientras está caliente con ácido clorhídrico concentrado, se diluye con agua, se enfría y se filtra. El sólido se lava para proporcionar cristales blancuzcos, p.f. 113-115°C. Recristalización en etanol proporciona cristales blancos, p.f. 113-115°C.

EJEMPLO 34

Preparación de etil p-[(7-fenilheptil)amino]benzoato)

15. Una mezcla de 8,25 g de etil p-aminobenzoato, 5,06 g de 7-fenilheptil cloruro, 3,6 g de ioduro de sodio y 25 ml de hexametilfosforamida se calienta en un baño de aceite a 110°C durante 20 horas. La mezcla se enfría, se diluye con 30 ml de etanol-agua (1:1) y con agua para proporcionar cristales, p.f. 65-67°C. Recristalización en etanol proporciona cristales blancos, p.f. 66,5-68°C.

EJEMPLO 35

Preparación de ácido p-[(7-fenilheptil)amino]benzoico

25. Una mezcla de 5 g de etil p-[(7-fenilheptil)amino]benzoato (preparado como se describió en el ejemplo 34), 5 g de KOH y 50 ml de etanol-agua (9:1) se somete a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla se acidifica mientras está caliente con ácido clorhídrico concentrado, se diluye con H₂O, se enfría y se filtra. El sólido se lava con H₂O para proporcionar cristales blancuzcos, p.f. 123-126°C. Recristalización en etanol

nol proporciona cristales de color canela, p.f. 123,5-125°C.

EJEMPLO 36

Preparación de ácido p-[8-fenilnonil]amino/benzoico

5. Una mezcla de 13,9 g de etil p-aminobenzoato, 10 g de 9-fenilnonil cloruro, 6,3 g de ioduro de sodio y 50 ml de hexametilfosforamida se calienta a 110°C durante 20 horas. La mezcla se enfría, se diluye con 25 ml de etanol-agua (1:1) y con agua para proporcionar cristales blancuzcos, p.f. 62-65°C.

10. El sólido se combina con 1,7 g de hidróxido de potasio, 25 ml de etanol-agua (9:1) y la mezcla se somete a refluxo durante 3,5 horas. La mezcla se acidifica mientras está caliente con ácido clorhídrico concentrado, se diluye con agua, se filtra y el sólido se lava con agua para proporcionar cristales blancuzcos, p.f. 105-107°C.

15.

EJEMPLO 37

Preparación de 4-(2-tienil)butanol

20. A 240 ml de borano 1M en tetrahidrofurano enfriado en un baño de hielo, se agrega gota a gota, 20,4 g de ácido 4-(2-tienil)butírico en 50 ml de tetrahidrofurano. Luego de la adición la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 17 horas y se vierte sobre hielo. Luego de reposar, la mezcla se extrae con éter, el extracto de éter se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en vacío para proporcionar un aceite de color amarillo pálido.

25.

EJEMPLO 38

Preparación de etil p-[4-(2-tienilbutil)amino]benzoato

30. A una solución de 15,6 g de 4-(2-tienil)butanol y 20,9 ml (15,2 g) de trietilamina en 500 ml de diclorometano,

5. enfriada a -8°C se agrega 8,45 ml (12,5 g) de metanosulfonil cloruro gota a gota en 10 minutos. La mezcla se agita a -8°C durante 25 minutos, se lava con 400 ml de agua helada, 200 ml de HCl al 10% frío, 200 ml de bicarbonato de sodio saturado y 200 ml de solución de cloruro de sodio saturada fría. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra en vacío hasta un aceite. El aceite se combina con 33 g de etil p-aminobenzoato y 80 ml de hexametilfosforamida y la mezcla se calienta en un baño de aceite a $105-110^{\circ}\text{C}$ durante 19 horas. La solución se enfría, se diluye con 35 ml de agua, se enfría, se agregan 20 ml de etanol y la mezcla se filtra. El sólido se lava con etanol-agua (1:1) y con agua y el sólido húmedo se recrystaliza en 150 ml de etanol para proporcionar cristales de color canela, p.f. $63-65^{\circ}\text{C}$. Recrystalización en etanol proporciona cristales de color canela, p.f. $65-67^{\circ}\text{C}$.
- 10.
- 15.

EJEMPLO 39

Preparación de ácido p-[4-(2-tienilbutil)amino]benzoico

- Una mezcla de 7,5 g de etil p-[4-(2-tienilbutil)amino]benzoato (preparado como se describió en el ejemplo 38), 7,6 g de hidróxido de potasio y 150 ml de etanol-agua (9:1) se somete a reflujo durante 4 horas. La mezcla se acidifica mientras está caliente con ácido clorhídrico concentrado, se diluye con agua, se enfría y se filtra. El sólido se lava con agua para proporcionar cristales de color canela, p.f. $137-140^{\circ}\text{C}$. Recrystalización en etanol proporciona cristales de color canela, p.f. $139-141^{\circ}\text{C}$.
- 20.
- 25.

EJEMPLO 40

Preparación de ácido p-[p-fluorfenetil]amino]benzoico

- Una mezcla de 15,8 g de 1-(2-cloretil)-4-fluorbenzeno, 33 g de etil p-aminobenzoato, 16,6 g de ioduro de pota-
- 30.

5. sio y 100 ml de hexametilfosforamida se calienta a 95°C durante 15 horas. La mezcla se vierte en agua y se extrae con éter. Los extractos de éter se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío hasta un aceite. Al aceite se agregan 200 ml de etanol-agua (9:1) y 21 g de hidróxido de potasio y la mezcla se somete a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla se acidifica con ácido clorhídrico concentrado, se diluye con agua, se enfría y se filtra para proporcionar cristales de color gris. Recristalización en etanol proporciona cristales de color gris claro, p.f. 161-163°C.
- 10.

EJEMPLO 41

Preparación de etil p-3-(o-metoxifenil)propilaminobenzoato

15. Una mezcla de 14,5 g de etil p-aminobenzoato, 10 g de 1-bromo-3-(o-metoxifenil)propano y 50 ml de hexametilfosforamida se calienta a 130°C durante 15 horas, se enfría y se diluye con 20 ml de agua. La mezcla se enfría, se diluye con 50 ml de etanol frío: H₂O (1:1) y se filtra. El sólido se lava con tres porciones de 50 ml de etanol frío-agua (1:1) y con agua para proporcionar cristales, p.f. 106-109°C. Recristalización en etanol (100 ml) proporciona cristales de color amarillo, p.f. 111-113°C.
- 20.

EJEMPLO 42

Preparación de ácido p-3-(o-metoxifenil)propilaminobenzoico

25. Una mezcla de 7,0 g de etil p-3-(o-metoxifenil)propilaminobenzoato (preparado como se describió en el ejemplo 41), 7,0 g de hidróxido de potasio y 100 ml de etanol-agua (9:1) se somete a reflujo durante 3,5 horas, se acidifica mientras está caliente con ácido clorhídrico concentrado, se diluye con agua y se enfría. La mezcla se filtra y el sólido se lava con agua para proporcionar cristales blancuz-
- 30.

cos, p.f. 156-158°C.

EJEMPLO 43

Preparación de O-metanosulfonato de 3- \overline{p} -(benciloxi)fenil/
propanol

5. A una solución de 11,0 g de 3- \overline{p} -(benciloxi)fenil/
propanol y 10,4 ml de trietilamina en 175 ml de diclorometano.
enfriada a -10°C se agrega gota a gota, en 10 minutos, una so-
lución de 3,89 ml de metanosulfonil cloruro en 10 ml de diclo-
rometano. La solución se agita a -10°C durante 30 minutos, se
10. lava con 150 ml de agua helada, 75 ml de HCl al 10% frío,
75 ml de bicarbonato de sodio saturado, 75 ml de solución
de cloruro de sodio saturada fría y se seca sobre sulfato de
magnesio. El solvente se elimina en vacío para proporcionar
cristales blancuzcos, p.f. 65-69°C.

EJEMPLO 44

15. Preparación de etil p- { 3- \overline{p} -(benciloxi)fenil/propil } -ami-
no } benzoato

20. Una mezcla de 12,8 g de O-metanosulfonato de 3- \overline{p} -(
benciloxi)fenil/propanol (preparado como se describió en el
ejemplo 43), 50 ml de hexametilfosforamida y 16,5 g de etil
p-aminobenzoato se calienta a 100-105°C durante 17,5 horas.
La mezcla se enfría, se diluye con 15 ml de agua, 30 ml de eta-
nol y se enfría. De manera de filtrar, se agregan 100 ml de
etanol-agua (1:1) y el sólido se filtra y se lava con etanol-
25. agua (1:1) y con agua para proporcionar cristales de color
canela, p.f. 98-107°C. Recristalización en etanol proporciona
cristales de color canela, p.f. 114-116°C.

EJEMPLO 45

Preparación de ácido p- { 3- \bar{p} -benciloxifenil/propil } amino benzoico

5. Una mezcla de 8,0 g de etil p- { 3- \bar{p} -(benciloxi) fenil/propil } amino benzoato (preparado como se describió en el ejemplo 44), 8 g de KOH y 100 ml de etanol-agua (9:1) se somete a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla se acidifica mientras está caliente con ácido clorhídrico concentrado, se diluye con agua, se enfría, se filtra y el sólido se lava con agua para proporcionar cristales de color canela, p.f. 170-172°C. Recristalización en etanol proporciona cristales blancuzcos, p.f. 171-172°C.

EJEMPLO 46

Preparación de 6-fenilhexanol

15. A 100 ml de borano 1 molar en tetrahidrofurano enfriado en un baño de hielo se agregan 19,2 g de ácido 6-fenilhexanoico en un periodo de 30 minutos. La solución se agita durante 1,5 horas y se agregan 100 ml adicionales de borano 1 molar en tetrahidrofurano. Luego de agitar durante la noche a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vierte en 500 g de hielo. La mezcla se extrae con éter, los extractos se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran bajo presión reducida para proporcionar 6-fenilhexanol como un líquido amarillo pálido.

EJEMPLO 47

Preparación de O-metanosulfonato de 6-fenilhexanol

25. A una solución enfriada (-4°C) de 19,4 g de 6-fenilhexanol (preparado como se describió en el ejemplo 46) y 15,1 g de trietilamina en 500 ml de diclorometano se agrega gota a gota, en 5 minutos, 12,6 g de metanosulfonil cloruro.
- 30.

5. La mezcla se agita a -10°C durante 30 minutos y la solución se lava sucesivamente con 200 ml de agua fría, 200 ml de ácido clorhídrico al 10% frío, 200 ml de bicarbonato de sodio saturado frío y 200 ml de solución de cloruro de sodio saturada fría. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se elimina bajo presión reducida para proporcionar 0-metanosulfonato de 6-fenilhexanol como un aceite.

EJEMPLO 48

10. Preparación de etil 4-/6-(fenilhexil)amino/benzoato

- Una solución de 34,9 g de etil p-aminobenzoato, 26,9 g de 0-metanosulfonato de 6-fenilhexanol (preparado como se describió en el ejemplo 47) y 200 ml de hexanetilfosforamida se calienta a 110°C en un baño de aceite durante 20 horas. La mezcla se enfría, se diluye con 100 ml de agua y se filtra. El sólido se lava con 60 ml de etanol-agua (1:1) para proporcionar etil 4-(6-fenilhexilamino)benzoato crudo. Purificación proporciona el producto como cristales, p.f. $69,5-72,5^{\circ}\text{C}$.

- 20.

EJEMPLO 49

Preparación de 0-metanosulfonato de 2-(2-tienil)etanol

- Una mezcla de 12,8 g de 2-(2-tienil)etanol, 450 ml de diclorometano y 20,2 g de trietilamina se enfría a -10°C y se agrega gota a gota en 30 minutos 12,8 g de metanosulfonil cloruro frío. Luego de agitar durante 1 hora, la mezcla se lava con 300 ml de agua fría, 300 ml de ácido clorhídrico al 10% frío, 300 ml de bicarbonato de sodio saturado frío, y 300 ml de solución de cloruro de sodio saturada fría. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo vacío para proporcionar un producto
- 25.
- 30.

como un aceite.

EJEMPLO 50

Preparación de etil 4- \overline{Z} -(2-tienil)etilamino \overline{Z} benzoato

5. Una mezcla de 33,0 g de etil p-aminobenzoato, 21,8 g de O-metanosulfonato de 2-(2-tienil)etanol (preparado como se describió en el ejemplo 49) y 100 ml de hexametilfosforamida se calienta en un baño de aceite a 125°C durante 16 horas. La mezcla se enfría, se diluye con 15 ml de etanol y 150 ml de agua. La mezcla se extrae con éter y los
10. extractos de éter se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío para proporcionar un aceite crudo. Una muestra de este aceite se cromatografía sobre gel de sílice y las fracciones que contienen el producto se combinan y se recristalizan en hexano para proporcionar
15. 4- \overline{Z} -(2-tienil)etilamino \overline{Z} benzoato como cristales de color amarillo-canela, p.f. 93-95°C.

EJEMPLO 51

Preparación de ácido 4- \overline{Z} -(2-tienil)etilamino \overline{Z} benzoico

20. Una mezcla de 29,7 g de etil 4- \overline{Z} -(2-tienil)etilamino \overline{Z} benzoato crudo, 29 g de hidróxido de potasio y 200 ml de etanol al 95% se somete a reflujo durante 3 horas. La solución se diluye con 100 ml de agua y se regula a pH 6 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se enfría, se filtra y el sólido se lava con etanol-agua (1:1) para proporcionar un sólido. El sólido se calienta con 200 ml de
25. etanol, se filtra y el filtrado se concentra. Una purificación proporciona el producto, p.f. 163-165°C.

EJEMPLO 52

Preparación de alcohol p-heptiloxibencílico

30. A una solución de 125 ml de borano 1 molar en te-

5. trahidrofurano enfriada en un baño de hielo se agregan 19,3 g de ácido p-heptiloxibenzoico en 160 ml de tetrahidrofurano en un periodo de 45 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5,5 horas, se vierte sobre hielo y agua y se agregan 30 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se filtra y el sólido se lava con agua para proporcionar el producto como un sólido ceroso blanco.

EJEMPLO 53

10. Preparación de O-metanosulfonato de alcohol p-heptiloxibencílico

15. Una mezcla de 17,7 g de alcohol p-heptiloxibencílico (preparado como se describió en el ejemplo 52), 16,7 ml de trietilamina y 380 ml de diclorometano seco se enfría a -9°C y se agrega gota a gota en 5 minutos, 6,81 ml de metanosulfonil cloruro. La mezcla se agita a -9°C durante 30 minutos y la solución se lava sucesivamente con 250 ml de agua fría, 200 ml de agua fría, 200 ml de ácido clorhídrico al 10% frío, 250 ml de bicarbonato de sodio saturado y 200 ml de solución de cloruro de sodio fría. La capa orgánica se
20. seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se elimina bajo presión reducida para proporcionar el producto como un aceite de color amarillo.

EJEMPLO 54

25. Preparación de etil p- { /p-(heptiloxi)bencil/amino } benzoato
30. Una mezcla de 13,5 g de O-metanosulfonato de alcohol p-(heptiloxi)bencílico (preparado como se describió en el ejemplo 53), 14,9 g de etil p-aminobenzoato y 50 ml de hexametilfosforamida se calienta a 120°C durante 24 horas. La mezcla se enfría, se diluye con 40 ml de etanol-agua (1:1) y se enfría. La filtración proporciona un producto

crudo que se recristaliza en etanol al 95% y en etanol para proporcionar cristales blancos, p.f. 111-113°C.

EJEMPLO 55

Preparación de ácido p- $\left\{ \begin{array}{l} \text{p}-(\text{heptiloxi})\text{bencil} \\ \text{amino} \end{array} \right\}$ benzoico

5. Una mezcla de 5 g de etil p- $\left\{ \begin{array}{l} \text{p}-(\text{heptiloxi})\text{-bencil} \\ \text{amino} \end{array} \right\}$ benzoato (preparado como se describió en el ejemplo 54), 1,51 g de hidróxido de potasio y 50 ml de etanol al 95% se somete a reflujo durante 5 horas. Se agrega ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se diluye con 150 ml de agua.
10. Un enfriamiento y una filtración proporcionan cristales que se recristalizan en etanol para proporcionar cristales blancos, p.f. 148-152,5°C.

EJEMPLO 56

Preparación de alcohol p-decilbencílico

15. A 69,5 ml de borano 1 molar en tetrahidrofurano enfriado en un baño de hielo se agrega gota a gota en 40 minutos una solución de 17,2 g de ácido p-decilbenzoico en 150 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla se somete a reflujo durante 3,5 horas, se enfría, se agregan 5 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se vierte sobre hielo. La
20. mezcla se filtra y el sólido se lava con agua para proporcionar cristales blancos.

EJEMPLO 57

Preparación de O-metanosulfonato de alcohol p-decilbencílico

25. Una solución de 17,0 g de alcohol p-decilbencílico (preparado como se describió en el ejemplo 56) y 14,3 ml de trietilamina en 330 ml de diclorometano seco se enfría entre -5°C y -9°C y se agrega gota a gota con agitación en 7 minutos 5,85 ml de metanosulfonil cloruro. La mezcla se
30. agita a -10°C durante 30 minutos y luego se lava sucesiva-

5. mente con 250 ml de agua fría, 200 ml de ácido clorhídrico al 10% frío, 200 ml de bicarbonato de sodio saturado frío y 200 ml de solución de cloruro de sodio saturada fría. El extracto se seca sobre sulfato de magnesio y el solvente se elimina bajo presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo pálido que se solidifica al reposar.

EJEMPLO 58

Preparación de etil p- { [(p-decil)encil]amino } benzoato

10. Una mezcla de 20,7 g de 0-metanosulfonato de alcohol p-decilbenzílico (preparado como se describió en el ejemplo 57) y 20,5 g de etil p-aminobenzoato en 65 ml de hexametilfosforamida se calienta a 115-124°C en un baño de aceite durante 24 horas. La mezcla se enfría y se diluye con 60 ml de etanol-agua (1:1), se enfría y se filtra para proporcionar cristales de color crema, p.f. 87-90°C.

EJEMPLO 59

Preparación de ácido p- { [(p-decil)encil]amino } benzoico

20. Una mezcla de 10 g de etil p- { [(p-decil)encil]amino } benzoato (preparado como se describió en el ejemplo 58) y 2,84 g de hidróxido de potasio en 90 ml de etanol al 95% se somete a reflujo durante 5 horas. Se agrega ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se diluye con 100 ml de agua. Una filtración proporciona cristales que se lavan con agua para proporcionar un producto crudo. Recristalización en etanol proporciona cristales blancos, p.f. 135-136°C.

EJEMPLO 60

Preparación de etil 4- [2-(α-naftil)etilamino] benzoato

30. Una solución de 4,7 g de 2-(2-naftil)etil bromuro y 6,6 g de etil p-aminobenzoato en 50 ml de hexametilfosforamida se agita y se calienta a 110°C durante 16 horas. La mez-

cla se enfría, se diluye con 50 ml de agua y se filtra para proporcionar un producto crudo, que se recristaliza en etanol. Recristalización proporciona etil 3- β -(α -naftil)etilamino γ benzoato como cristales blancos, p.f. 104-106°C.

5.

EJEMPLO 61

O-mesilato de 3-(p-clorofenil)propanol

Una solución de 27,6 g de ácido 3-(p-clorofenil)propiónico en 50 ml de tetrahidrofurano seco se agrega gota a gota a 180 ml de bórano 1 molar en tetrahidrofurano enfriado en un baño de hielo. Luego de la adición la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente y se vierte sobre 1 litro de hielo y agua. La mezcla se extrae con éter y el extracto de éter se concentra para proporcionar 27 g de producto. Este producto se disuelve en 600 ml de diclorometano y 30,3 g de trietilamina son agregados. A la solución enfriada (-8°C) se agrega gota a gota 19,0 g de metanosulfonil cloruro en 1 hora. Luego de agitar 30 minutos la solución se lava con 400 ml de cada una de las siguientes soluciones frías; ácido clorhídrico al 10%, bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para proporcionar 35 g de O-mesilato de 3-(p-clorofenil)propanol.

10.

15.

20.

EJEMPLO 62

Etil 4- β -(p-clorofenil)propilamino γ benzoato

25.

Una solución de 49,5 g de etil 4-aminobenzoato, 34,9 g de O-mesilato de 3-(p-clorofenil)propanol en 100 ml de hexametilfosforamida se calienta a 125-130°C durante 16 horas. La solución se diluye con 50 ml de tetrahidrofurano y con 150 ml de agua. Un enfriamiento y una filtración proporcionan cristales que se lavan con agua y se recristalizan en etanol para

30.

proporcionar 28,3 g de cristales de color amarillo claro, re-cristalización proporciona el producto como cristales, p.f. 122-124°C.

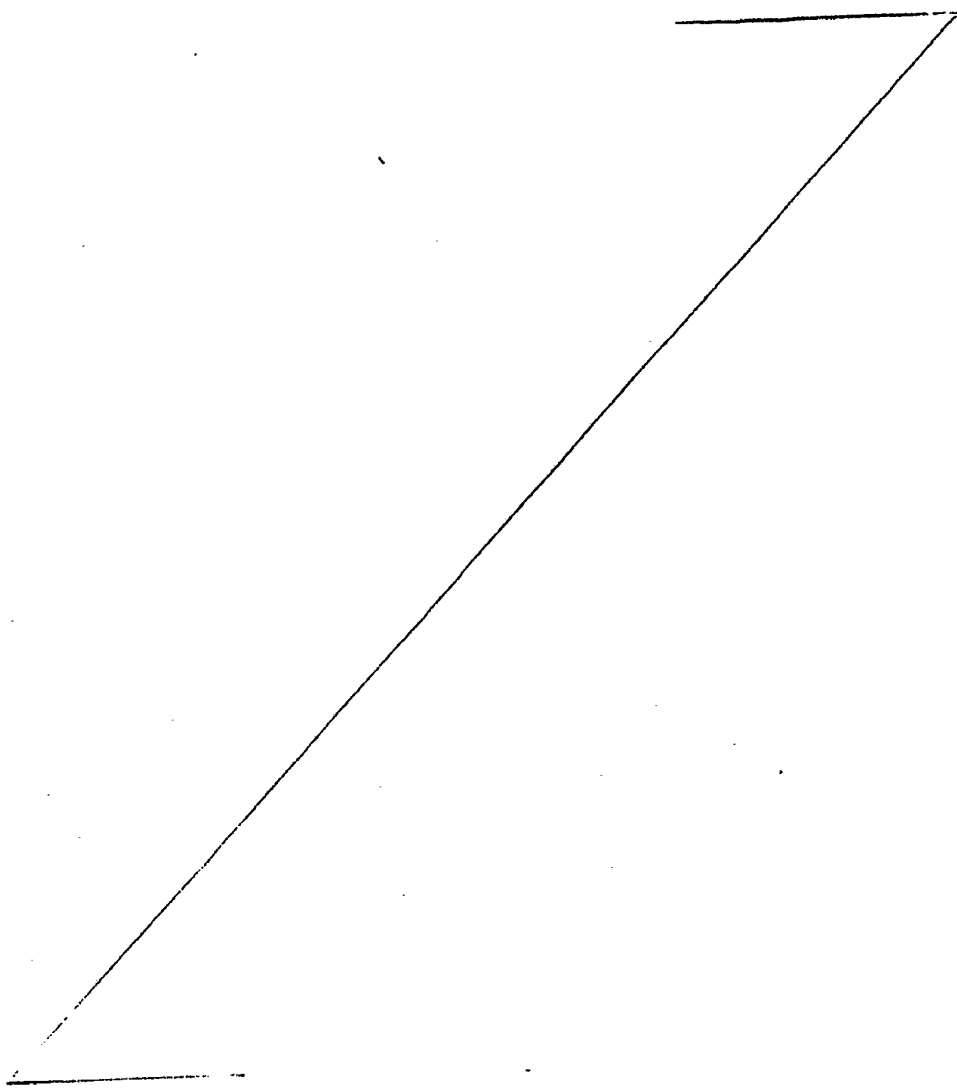
EJEMPLO 63

5. Acido 4- β -(p-clorofenil)propilamino γ benzoico

Una mezcla de 16,3 g de etil 4- β -(p-clorofenil)propilamino γ benzoato, 16,3 g de hidróxido de potasio y 200 ml de etanol al 95% se somete a reflujo durante 3 horas. La mezcla se diluye con 100 ml de agua y se lleva hasta pH 6 con ácido clorhídrico concentrado. Enfriamiento y filtración proporcionan 15 g de cristales blancos. Recristalización en etanol proporciona 8,6 g de cristales blancos, p.f. 191-192°C.

Los compuestos de la presente invención demuestran actividad hipolipidémica en mamíferos, específicamente animales de sangre caliente. La actividad hipolipidémica es determinada por experimentos en animales de la siguiente manera: los compuestos se administran oralmente mezclados con la dieta a grupos de 4-6 ratas macho, especie CFE de las granjas Carworth. Un grupo de control de 6-8 ratas se mantuvo con solamente la dieta; los grupos de ensayo se mantuvieron con la dieta más el porcentaje en peso indicado del compuesto. Luego de 6 días de tratamiento se determinaron las concentraciones de esterol en suero ya sea (1) de acuerdo con el método de saponificación y extracción de P. Trinder, *Analyst* 77, 321 (1952) y la determinación colorimétrica de Zlatkis, y otros, *J. Lab. Clin. Med.* 44, 486 (1953) ó (2) por el método de extracción de H. H. Leffler, *Amer. J. Clin. Path.* 31, 310 (1959), el método total modificado apropiadamente para uso con un analizador mecánico automático. Los triglicéridos en suero se estimaron mediante el procedimiento automatizado de Kessler y

5. Lederer [“Automation in Analytical Chemistry”, Skeggs, I. T., (Ed.), Mediad, Inc., New York, 1965, p. 341]. En estos ensayos un compuesto se consideró como que poseía actividad hipolipidémica si reducía los niveles de esteroles en el suero 15% o más por debajo de los controles, y/o reducía los niveles de triglicérido en 25% o más por debajo de los controles. La Tabla I indica compuestos representativos de la presente invención y el grado al cual redujeron los niveles de esteroides y triglicérido en suero luego de un periodo de dosificación de una semana.
- 10.



T A B L A I

| Compuesto | Inmación) | % de Compuesto en la dieta | Reducción de suero | |
|--|-----------|----------------------------|--------------------|-------------------|
| | | | Esterol | Triglice- rido |
| Acido p-(fenetilamino)benzoico | | 0,1 0,05 | 19 26 | 37 49 |
| Acido p- [p-(deciloxi)encil]amino benzoico | | 0,1 | 15 | 40 |
| Acido p-[4-bifenilmetil]amino/benzoico | | 0,1 | 21 | 43 |
| Etil p-[4-bifenilmetil]amino/benzoato | | 0,1 0,05 | 11 15 | 23 42 |
| Acido p-[11-fenilundecil]amino/benzoico. | | 0,1 0,05 | 10 15 | 38 34 |
| Acido p-bencilaminobenzoico | | 0,1 | 23 | 10 |
| Acido p-[6-(fenilhexil)amino]benzoico | | 0,1 | 11 | 46 |
| Etil p-[p-metoxibencil]amino/benzoato | | 0,1 0,05 | 19 17 | 57 55 |
| Acido p-[p-trideciloencil]amino/benzoico | | 0,1 | 15 | 31 |
| Acido p-(cinamilamino)benzoico | | 0,1 0,05 | 17 17 | 28 30 |
| | | 0,1 0,05 | 4 14 | 45 54 |

udio de cuatro semanas.

T A B L A I

| Compuesto | Inclusión % de C en la |
|---|------------------------------|
| Acido p-(fenetilamino)benzoico | |
| Acido p- [p-(deciloxi)bencil]amino benzoico | 0, 0, |
| Acido p-[4-bifenilmetil]amino]benzoico | 0, |
| Etil p-[4-bifenilmetil]amino]benzoato | 0, |
| Acido p-[11-fenilundecil]amino]benzoico | 0 0 |
| Acido p-bencilaminobenzoico | 0 0 |
| Acido p-[6-(fenilhexil)amino]benzoico | 0 0 |
| Etil p-[p-metoxibencil]amino]benzoato | 0 0 |
| Acido p-[p-trideciloxibencil]amino]benzoico | 0 |
| Acido p-(cinamilamino)benzoico | 0 C C |
| | C C |
| | C C |
| | C |

udio de

T A B L A I

(continuación)

| | % de Compuesto en la dieta | Reducción de suero | |
|--------------------------|-------------------------------|--------------------|-------------------|
| | | Esterol | Triglice- rido |
| benzoico | | | |
|)bencil/ amino benzoico | 0,1 | 19 | 37 |
| | 0,05 | 26 | 49 |
| il) amino/ benzoico | 0,1 | 15 | 40 |
| l) amino/ benzoato | 0,1 | 21 | 43 |
| cil) amino/ benzoico | 0,1 | 11 | 23 |
| | 0,05 | 15 | 42 |
| zoico | 0,1 | 10 | 38 |
| | 0,05 | 15 | 34 |
|) amino/ benzoico | 0,1 | 23 | 10 |
| | 0,1 | 11 | 46 |
| l) amino/ benzoato | 0,1 | 19 | 57 |
| | 0,05 | 17 | 55 |
| .bencil) amino/ benzoico | 0,1 | 15 | 31 |
| benzoico | 0,1 | 17 | 28 |
| | 0,05 | 17 | 30 |
| | 0,1 | 4 | 45 |
| | 0,05 | 14 | 54 |

udio de cuatro semanas.

T A B L A I (cont)

| Compuesto | % de Compuesto en la dieta | Reducción de suero | |
|--|----------------------------|---------------------|---------------------|
| | | Esterol | Triglicérido |
| Acido p-[(3-fenilpropil)amino]benzoico | 0,1 | 12 | 51 |
| Trans-etil-p-[(cinamil)amino]benzoato | 0,1 | 18 | 63 |
| Etil p-[(3-fenilpropil)amino]benzoato | 0,1 | 10 | 61 |
| Etil p-[(10-fenildecil)amino]benzoato | 0,1 | 6 | 52 |
| Etil p-[(5-fenilpentil)amino]benzoato | 0,1 0,05 | 16 22 | 26 31 |
| Acido p-[(4-(2-tienilbutil)amino]benzoico | 0,1 | 13 | 35 |
| Acido p-[(p-fluorfenetil)amino]benzoico | 0,1 | 16, 15 ^M | 60, 52 ^M |
| Etil 4-[(6-(fenilhexil)amino]benzoato | 0,05 | 16 | 54 |
| Etil 4-[(2-(2-tienil)etilamino]benzoato | 0,1 | 16 | 52 |
| Acido p-[(p-(heptiloxi)encil]amino benzoico | 0,1 | 10 | 49 |
| Etil p-3-[(p-(enciloxi)fenil]propil amino benzoato | 0,1 0,05 | 15 29 | 52 51 |

^M Los resultados 15 y 52 fueron obtenidos en un est

T A B L A I (cont)

| Compuesto | % de C en la |
|--|-----------------|
| Acido p-[(3-fenilpropil)amino]benzoico | 0 |
| Trans-etil-p-[(cinamil)amino]benzoato | 0 |
| Etil p-[(3-fenilpropil)amino]benzoato | 0 |
| Etil p-[(10-fenildecil)amino]benzoato | 0 |
| Etil p-[(5-fenilpentil)amino]benzoato | 0 |
| Acido p-[(4-(2-tienilbutil)amino]benzoico | 0 |
| Acido p-[(p-fluorfenetil)amino]benzoico | 0 |
| Etil 4-[(6-(fenilhexil)amino]benzoato | 0 |
| Etil 4-[(2-(2-tienil)etilamino]benzoato | 0 |
| Acido p-[(p-(heptiloxi)bencil]amino benzoico | 0 |
| Etil p- 3-[(p-(benciloxi)fenil]propil amino benzoato | 0 |

‡ Los resultados 15 y 52 fueron obtenidos en un est

T A B L A I (cont.)

| Compuesto | % de Compuesto en la dieta | Reducción de suero | |
|---|-------------------------------|---------------------|---------------------|
| | | Esterol | Triglice- rido |
| γ -(3-fenilpropil)amino/benzoico | 0,1 | 12 | 51 |
| 11-p- γ -(cinamil)amino/benzoato | 0,1 | 18 | 63 |
| γ -(3-fenilpropil)amino/benzoato | 0,1 | 10 | 61 |
| γ -(10-fenildecil)amino/benzoato | 0,1 | 6 | 52 |
| γ -(5-fenilpentil)amino/benzoato | 0,1 0,05 | 16 22 | 26 31 |
| γ -(4-(2-tienilbutil)amino/benzoico | 0,1 | 13 | 35 |
| γ -(p-fluorfenetil)amino/benzoico | 0,1 | 16, 15 ^K | 60, 52 ^K |
| γ -(6-fenilhexil)amino/benzoato | 0,05 | 16 | 54 |
| γ -(2-tienil)etilamino/benzoato | 0,1 | 16 | 52 |
| γ -(p-(heptiloxi)bencil)amino benzoico | 0,1 | 10 | 49 |
| 3- γ -(p-(benciloxi)fenil)propil amino | 0,1 0,05 | 15 29 | 52 51 |

ultados 15 y 52 fueron obtenidos en un est

5. Los compuestos de la presente invención son útiles como agentes hipolipidémicos en mamíferos cuando se administran en cantidades que varían de aproximadamente 0,5 mg por kg a aproximadamente 40 mg por kg del peso del cuerpo por día. Un régimen de dosificación preferido para resultados óptimos sería de aproximadamente 2 mg por kg a aproximadamente 29 mg por kg del peso del cuerpo por día. Así la dosificación diaria empleada para un sujeto de aproximadamente 70 kg es aproximadamente 35 mg a aproximadamente 2,8 g y preferiblemente aproximadamente 140 mg a aproximadamente 2,0 g.

10. Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un portador comestible asimilable, o pueden encerrarse en cápsulas de gelatina dura o blanda, o pueden comprimirse en tabletas, o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta. Para administración terapéutica oral, los compuestos activos de la presente invención pueden incorporarse con excipientes y utilizarse en la forma de tabletas, grageas, cápsulas, tónicos, suspensiones, jarabes, sellos, goma de mascar y similares. Tales composiciones y preparaciones deben contener por lo menos 0,1% del compuesto activo. El porcentaje en las composiciones y preparaciones puede, naturalmente, variarse y puede convenientemente estar entre aproximadamente 5% y 75% o más del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones o preparaciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación apropiada. Composiciones o preparaciones preferidas se preparan de manera que la unidad de dosificación oral contiene entre aproximadamente 10 mg y 500 mg de compuesto activo.

20. Las tabletas, grageas, píldoras, cápsulas y simila-

25.

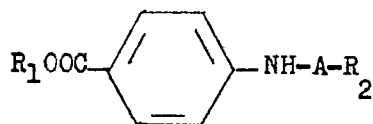
30.

- res pueden también contener lo siguiente: un aglutinante tal como tragacanto de goma, acacia, almidón de maíz o gelatina; un excipiente tal como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato demagnesio; y puede agregarse un agente edulcorante tal como sucrosa, lactosa o sacarina o un aromatizante. Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener además de los materiales del tipo precedente un portador
5. líquido tal como un aceite graso. Pueden estar presentes diversos otros materiales como recubrimientos o para modificar de otra manera la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, las tabletas, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambas. Un jarabe o tónico puede contener los compuestos activos, sucrosa como un agente edulcorante, metil y propil parabenos como preservativos, un colorante y un aromatizante tal como aromatizador de cereza o naranja. Cualquier material utilizado para preparar una forma de unidad de dosificación debe ser farmacéuticamente puro y
10. substancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, los ingredientes activos pueden incorporarse en preparaciones de liberación prolongada.
- 15.
- 20.

EJEMPLO 64

4- β -(4-clorofenil)propilaminobenzoato

25.



30.

Una solución de 40,3 g (0,139 moles) de ácido 4- β -

5. (4-clorofenil)propilaminobenzóico, 6,23 g (0,156 moles) de hidróxido sódico, y 400 ml de etanol absoluto se calentaron hasta la ebullición. Se añadió suficiente agua para disolver los sólidos suspendidos (12 ml). Se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente, se filtró, y se semilló. Se aisló una primera producción de 21,6 g de después de filtración y secado en vacío. Se aislaron tres producciones más de producto mediante evaporación sucesiva de los licores madre a la mitad del volumen original, enfriado, filtrado y semilla para proporcionar un total de 38,1 g (0,122 moles, 88%) de sal sódica.

10. Para análisis, se cristalizó una muestra dos veces más a partir de etanol absoluto. La muestra no poseía ningún punto de fusión distinto, pero descoloró a lo largo de una amplia gama, y se descompuso rápidamente con evolución de gas a 360°. Aunque una muestra que se secó sobre P_2O_5 in vacuo mostró en análisis no tener nada de contenido de agua, la muestra rápidamente absorbió agua atmosférica.

15. Calculado para $C_{16}H_{15}NO_2ClNa$: C=61,65; H=4,85; N=4,48; O=10,26; Cl=11,37; Na=7.

Hallado: C=61,57; H=5,05; N=4,35; Cl=11,41.

Calculado para $C_{16}H_{15}NO_2ClNa$ 11/2 H_2O : C=56,73; H=5,36; N=4,13; O=16,53; Cl=10,46; Na=6,1.

Hallado: C=56,79; H=4,83; N=4,02; Cl=10,59.

20. EJEMPLO 65

Acido 4- β -(p-clorofenil)propilamino β benzóico

25. Una solución de 0,2 mol de 4-aminobenzonitrilo y 0,1 mol de o-metanosulfonato de β -(p-clorofenil)propanol en 50 ml de hexametilfosforamida se calentó a 125°C durante 16 horas. El producto se aisló e hidrolizó con hidróxido potási-
- 30.

5 co. en etanol al 95%; se diluyó la mezcla con agua y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Se enfrió la mezcla, se filtró y se lavaron los sólidos con agua para proporcionar ácido 4- β -(p-clorofenil)propilamino/benzóico como cristales pequeños. La purificación por recristalización proporcionó el producto como cristales blancos, p.f. 192-193°C.

EJEMPLO 66

Acido 4- β -p-clorofenil)propilamino/benzóico

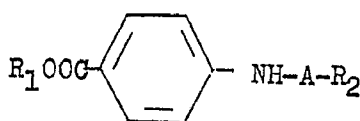
10 Una solución de 0,2 mol de etil-p-(N-acetilamino) benzoato en 75 ml de hexametilfosforamida se enfrió y se añadió 0,2 mol de hidrido sódico. A la mezcla se añadió 0,2 mol de o-metanosulfonato de 3-(p-clorofenil)propanol. Se calentó la mezcla a 100°C durante 18 horas. Se aisló el producto y se hidrolizó por mezcla con hidróxido potásico en 95% de etanol y la mezcla
15 se sometió a reflujo durante 4 horas. Se diluyó la mezcla con agua y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. El enfriado y filtrado proporcionó ácido 4- β -(p-clorofenil)propilamino/benzóico con cristales blancos.

20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizar se en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

=====

1.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido para-aminobenzoico, de fórmula:

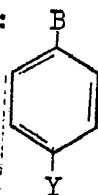


5 en donde R₁ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno y alquilo inferior C₁ - C₄; R₂ se selecciona del grupo que comprende fenilo, clorofenilo, fluorfenilo, metoxifenilo, benciloxifenilo, heptiloxifenilo, trideciloxifenilo, decilfenilo, bifenilo y naftilo; A se selecciona del grupo C_nH_{2n}, en el que n es igual a 3 - 12 (con la condición de que cuando n = 3, R₂ debe ser fenilo sustituido) y C_nH_{2n-2}, en donde n = 3 - 6; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

10



15 en la que R₂ y A se definen como anteriormente y Z es CH₂X en donde X es halógeno, hidroxilo, alquilo o éster de arilsulfonato, con un compuesto de fórmula:



en la que B es amino ó acilamino inferior C₁-C₄ e Y es CO₂ R₁ o el grupo CN convertible en éste.

25 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 3-(p-clorofenil) propil-O-metanosulfonato p-aminobenzoato etílico.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 3-(p-clorofenil) propil-

O-metanosulfonato con p-aminobenzonitrilo, seguido por hidrólisis.

5 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 3-(p-clorofenil) propa-
nol con 4-aminobenzoato etílico en presencia de un catalizador
tal como níquel, Raney.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar bromuro de 3-(p-clorofe-
nil) propilo con la sal sódica de 4-acetilaminobenzoato, seguido
por hidrólisis.

10 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar bromuro de 6-(p-clorofe-
nil) hexilo con 4-aminobenzonitrilo, seguido por hidrólisis.

15 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar bromuro de 6-(p-clorofe-
nil) hexilo con la sal sódica de 4-acetilaminobenzoato etílico,
seguido por hidrólisis.

8.- Procedimiento para la obtención de deriva-
dos del ácido para-aminobenzoico, tal y como queda sustancialmente
descrito en la presente Memoria.

20 Esta Memoria consta de 43 hojas escritas
ha maquina por una sola cara.

Madrid, 13 MAYO 1977

AMERICAN CYANAMID COMPANY-

J. M. FERNÁNDEZ AGUIRRE / FERNÁNDEZ

Dr. D. Firmado: L. García Fernández