



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	463.725	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

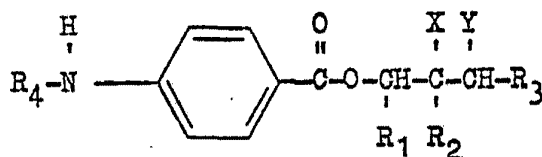
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C, C07D   A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
64 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ESTERES DE ACIDOS 4-ALQUILAMINOBENZOICOS.		
71 SOLICITANTE (ES) AMERICAN CYANAMID COMPANY.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Wayne, New Jersey, EE.UU. de A.		
72 INVENTOR (ES) Robert Gordon Shepherd, Thomas Gary Miner.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO.		

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos ésteres de ácidos 4-alquilamino-benzoicos, que tienen excelentes propiedades biológicas y farmacológicas. No se ha registrado ninguna actividad hipolipémica en la bibliografía para estos compuestos, siendo diferentes en estructura y superior en acción a otros agentes hipolipémicos. Los compuestos obtenidos según la invención reducen las concentraciones de suero-lípido y también disminuyen la deposición de lípidos en la aorta. Esteres tales como aquellos de glicerol y similares están designados para facilitar el proceso absorbente intestinal y para proveer un grado confiable y elevado de absorción después de la administración oral requerida de agentes hipolipidémicos. En el grado en que estos ésteres son hidrolizados en el cuerpo, los mismos tienen la ventaja adicional, con relación a otros ésteres, de producir un compuesto hidroxilado que es inofensivo y que es, en realidad, un componente natural de procesos fisiológicos mamíferos. Los nuevos ésteres obtenidos por la invención son más completa y uniformemente absorbidos desde el tracto gastrointestinal que los ácidos carboxílicos y otros ésteres. También provocan menos irritación gastrointestinal que los correspondientes ácidos carboxílicos.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos ésteres polialquil-substituidos de ácidos 4-alquilaminobenzoicos, de fórmula general:



en donde  $\text{R}_4$  es un grupo alquilo  $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$  no ramificado o ramificado

5 ficado en donde  $n$  es 8 a 19;  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_3$ , hidroxialquileno de  $C_1-C_3$ , e hidroxialquileno de  $C_1-C_3$  carboxaldehído en cuyo caso se forma un anillo de tetrahidrofurano o pirano cuando X es OH, y  $R_2$  ó  $R_3$  combinados con el X ó Y apropiado pueden constituir un átomo de oxígeno de doble enlace; X e Y, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxí, alcanoiilo inferior, 4-alquilaminobenziilo, hidroximetilo, y, cuando se toman juntos X e Y pueden comprender un enlace de carbono-carbono, una ligadura de éter cíclico (-O-), o un acetal o cetal cíclico (-O-CRR'-O- con R y R' seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y fenilo); en donde la porción molecular alquilaminobenziilo y X pueden estar intercambiados; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Una realización preferida de la presente invención consiste en aquellos compuestos en donde  $R_4$  es un grupo alquilo  $C_nH_{2n+1}$  no ramificado o ramificado en donde  $n$  es 8 a 19;  $R_1$  es hidrógeno;  $R_2$  y  $R_3$  son ambos hidrógeno, o uno de estos combinados con el X ó Y apropiado constituye un átomo de oxígeno de enlace doble; X e Y, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan del grupo que consiste en hidroxí o alcanoiilo inferior, y, cuando se toman juntos X e Y pueden comprender un enlace de carbono-carbono, una ligadura de éter cíclico (-O-), o un acetal o cetal cíclico (-O-CRR'-O- con R y R' seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_3$  y fenilo); en donde la porción molecular 4-alquilaminobenziilo y X pueden estar intercambiados; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30 La presente invención contempla un método para redu-

cir lípidos del suero y para disminuir la deposición aortica de lípidos en mamíferos mediante la administración de dichos ésteres.

Los compuestos novedosos de la presente invención son, en general, sólidos cristalinos incoloros que tienen puntos de fusión característicos y propiedades espectrales. También son solubles en solventes orgánicos tales como cloroformo, benceno, diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y alcoholes inferiores. Son generalmente insolubles en agua. Estos compuestos son bases que forman sales farmacéuticamente aceptables con ácidos tales como sulfúrico, clorhídrico, fosfórico, succínico, cítrico y similares.

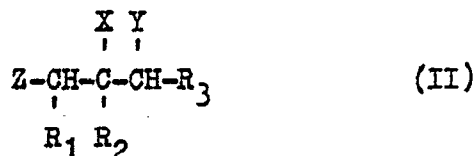
Porciones moleculares de éster apropiada contemplada por la presente invención son glicerol, 2,3-epoxi-1-propanol (glicidol), 1,3- y 1,2-propanodiol, O<sub>2</sub>-acetilglicerol, O<sub>2</sub>,O<sub>3</sub>-diacetilglicerol, O<sub>3</sub>-(4-alquilaminobenzoil)glicerol, eritritol, 1,2,3,5-tetrahidroxipentano, pentaeritritol, ribosa, glucosa, gliceraldehído, dihidroxiacetona, manitol, sorbitol, 1,4-butanodiol, 2,3-isopropilidenglicerol, 2,3-bencilidenglicerol, alcohol alílico, 1,4-butanodiol y similares.

Grupos alquilo apropiados contemplados por la presente invención son n-hexadecilo, n-pentadecilo, n-heptadecilo, 2-tridecilo y similares. Los derivados de N-alcanoilo inferior de I son activos hasta el grado en que son desacilados en vivo a compuestos de estructura I.

Estos 4-alquilaminobenzoatos polialquil sustituidos novedosos se preparan por reacción de sales de sodio u otras de ácidos 4-alquilaminobenzoicos con los apropiados haluros, sulfatos, tosilatos, trifluormetilsulfonatos polialquilsustituidos o similares (II) en hexametil fosforoamida, acuosa o an

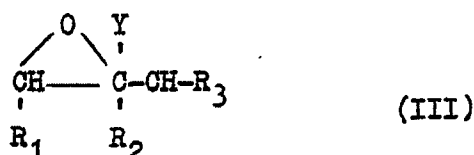
hidra, dimetilformamida, acetonitrilo u otros solventes apropiados a 20° - 160°C. Las sales pueden formarse in situ a partir de ácidos 4-alquilaminobenzoicos y las bases apropiadas.

5



donde Z = los grupos salientes mencionados anteriormente

10

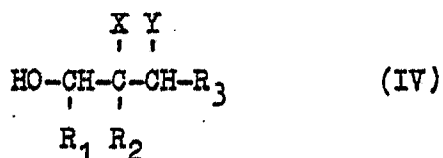


15

Un método similar y químicamente relacionado de preparación es la reacción de los ácidos 4-alquilaminobenzoicos o ciertas de sus sales con óxidos de alquilenos sustituidos (III) a 20° - 160°C.

Los 4-alquilaminobenzoatos polialquil sustituidos de la presente invención son también sintetizados por reacción de los alcoholes polialquil sustituidos (IV)

20



25

con los clorhidratos de 4-alquilaminobenzoil cloruro en presencia de bases, o alternativamente, con los ácidos 4-alquilaminobenzoicos utilizando catalisis ácida con ácido toluensulfónico y similares o con catalizadores ácidos Lewis. Los ésteres polialquil sustituidos también se preparan por transesterificación de metil o etil-4-alquilaminobenzoatos con alcoholes polialquil sustituidos (IV) utilizando catalisis ácida o

30

básica.

Ciertas síntesis de estos 4-alquilaminobenzoatos polialquil sustituidos también pueden involucrar la formación de los grupos X e Y deseados como la etapa final en el procedimiento. Por ejemplo, cuando X y/o Y son alcanciloxi o 4-alquilaminobenzoiloxi en la estructura deseada (I), estas porciones moleculares se producen por acilación de los correspondientes compuestos en donde X y/o Y son grupos hidroxil o tomados juntos representan un grupo epoxil. Similarmente, cuando X e Y tomados juntos forman una porción molecular acetal o cetal cíclica en la estructura deseada (I), tal porción molecular se produce por la reacción catalizada por ácido de la estructura (I) (donde X e Y son ambos hidroxil) con un aldehido o cetona. La reacción inversa en ciertos casos también es utilizada para formar los compuestos dihidroxil de la estructura (I) a partir de los derivados de acetal o cetal. Cuando X y/o Y son grupos halógeno en la estructura (I) los correspondientes compuestos hidroxil se obtienen por tratamiento con nitrito de plata seguido por suave hidrólisis. Los compuestos dihidroxil de la estructura (I) también son obtenidos por abertura hidrolítica suave catalizada por ácido del anillo epóxido en epoxialquil 4-alquilaminobenzoatos. Se obtienen compuestos dihidroxil similares de la estructura (I) a partir de dihidroxilación de alquenil 4-alquilaminobenzoatos.

Los ésteres de 4-alquilaminobenzoato novedoso de la presente invención se preparan por reacción de 4-aminobenzoatos polialquil sustituidos con agentes alquilantes apropiados tales como alquil haluros, sulfatos, tosilatos, o trifluormetilsulfonatos con o sin solvente a 50° - 150°C. Solventes apropiados son alcoholes inferiores, cloroformo, N,N-dimetil-

formamida, N,N-dimetilacetamida, hexametilfosforamida, digli-  
ma, dimetil sulfóxido, acetonitrilo, tolueno, benceno y simi-  
lares. La reacción puede llevarse a cabo con un equivalente  
5 del éster de 4-aminobenzoato en exceso, utilizándolo como la  
base, o con un equivalente de otra base tal como un carbonato  
o bicarbonato alcalino, o con una cantidad catalítica de co-  
bre en polvo cuando se utilizan haluros alcalinos como el  
agente alquilante. Alternativamente, los ésteres de 4-alkuil-  
aminobenzoato deseado se prepara por reacción del correspon-  
10 diente éster de 4-aminobenzoato con un alkuil haluro de 8 a  
19 átomos de carbono en presencia de un equivalente de hidru-  
ro de sodio en un solvente inerte tal como N,N-dimetilformami-  
da, N,N-dimetilacetamida y diglima a 50° - 150°C. La intro-  
ducción del grupo N-alkuilo en la estructura (I) también es  
15 lograda por alquilación reductiva catalítica de ésteres poli-  
alkuil sustituido de ácido 4-aminobenzoico o con ácido 4-ni-  
trobenzoico con el aldehído o cetona alifática apropiada. Tam-  
bién puede introducirse por reducción catalizada por cromito  
de cobre de 4-alkanoilaminobenzoatos polialkuil sustituidos.

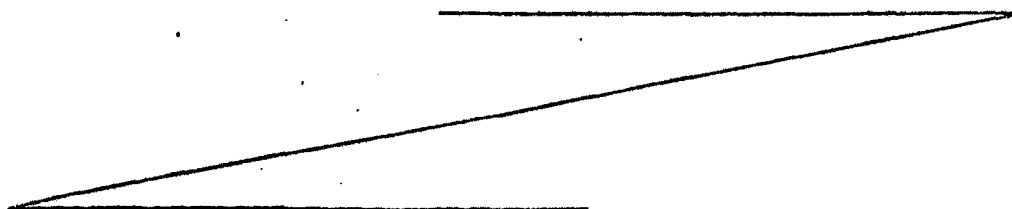
20 Ahora se ha hallado que ciertos miembros de esta  
clase pueden seguramente y efectivamente reducir esteroides de  
suero, y triglicéridos en animales de sangre caliente. Estas  
propiedades hipolipídicas serían sospechadas como útiles en  
el tratamiento de arteriosclerosis. La arteriosclerosis es  
25 una forma de arteriosclerosis donde los materiales de coleste-  
rol y lipoides son depositados en placas en la íntima de arte-  
rias de tamaño grande y mediano. La arteriosclerosis está  
asociada con la degeneración de las paredes arteriales por me-  
canismos no definidos claramente. Sin embargo, existe una co-  
30 rrelación estadística entre hipercolesteremia y la incidencia

de enfermedad cardiovascular, particularmente enfermedad is-  
quémica del corazón. Durante cierto tiempo se ha considera-  
do deseable reducir los niveles elevados de colesterol, tri-  
glicérido, y fosfolípido en mamíferos como una posible medida  
5 preventiva contra la arteriosclerosis. En el pasado, se han  
hecho intentos para reducir los niveles de colesterol en la  
sangre mediante la alimentación oral de diversas sustancias  
que han sido generalmente denominadas en el arte como coadyu-  
vantes hipocolesterémicos. Típicas de tales sustancias son  
10 lecitina, aceite de semilla de algodón y aceite de maíz. Ade-  
más, están disponibles tres agentes sintéticos reductores de  
líquido, esencialmente, clofibrato, D-tiroxina, y ácido nico-  
tínico [R. I. Levy y D.S. Frederickson, Postgraduate Medicine  
Vo. 47, páginas 130-136 (1970)]. Los compuestos de la pre-  
15 sente invención ejercen una acción hipocolesterémica más pode-  
rosa que los coadyuvantes y drogas sintéticas precedentemente  
mencionadas. Además, estos compuestos tienen la capacidad de  
arrestar segura y efectivamente el desarrollo de lesiones ar-  
teromatosas en la aorta de animales de sangre caliente, pro-  
20 porcionando de este modo una manera importante adicional de  
combatir la artereosclerosis. No se sabe como los novedosos  
compuestos o método de tratamiento de la presente invención  
operan en el suero sanguíneo y no se adelanta ninguna teoría  
de la razón por la cual estos compuestos operan de esta mane-  
25 ra. No se desea que la presente invención esté limitada a  
ningún mecanismo particular de su acción.

Los compuestos de la presente invención son agentes  
hipolipidémicos y demostraron poseer actividad hipolipidémica  
según se determinó mediante experimentos con animales de la  
30 siguiente manera: los compuestos estudiados se administraron

5 oralmente mezclados con la dieta a grupos de 4 ratas macho, es-  
pecie CFE de las granjas Carworth. Un grupo de control de 8  
ratas se mantuvo con solamente la dieta; los grupos de ensayo  
se mantuvieron con la dieta mas el porcentaje en peso indica-  
do del compuesto. Luego de 6 días o 4 semanas los animales se  
sacrificaron y se determinaron las concentraciones de suero-  
sterol en miligramos por 100 mililitros ya sea (1) de acuerdo  
con el método de saponificación y extracción de P. Trinder,  
Analyst 77, 321 (1952) y la determinación colorimétrica de  
10 Zlatkis, y otros, J. Lab. Clin. Med. 44, 486 (1953) o (2) me-  
diante el método de extracción de H. H. Leffler, Amer. J. Clin.  
Path. 31, 310 (1959), y la determinación colorimétrica de  
Slatkis (antes citado), el método general apropiadamente modi-  
ficado para uso con un analizador mecánico automático. Se es-  
15 timaron los triglicéridos del suero mediante el procedimiento  
automatizado de ("Automation in Analytical Chemistry" Skeggs,  
L. T. (Ed.), Mediad Inc., New York, 1965, pág. 341).

En estos ensayos, un compuesto se considera como que  
tiene actividad hipolipidémica si disminuye la concentración  
de suero-esterol por debajo del de los controles, y/o disminu-  
20 ye la concentración de triglicérido por debajo del de los con-  
troles. En la Tabla I se indica varios de los compuestos de  
la presente invención y el grado en que disminuyen los estero-  
les de suero y triglicéridos luego de un periodo de dosifica-  
ción de 6 días y luego de un periodo de dosificación de 4 se-  
25 manas.



T A B L A I

Actividad Hipolipidémica de 4-alkilaminobenzoatos polialquil  
sustituidos en Ratas.

5	Compuesto	% de Com- puesto en la Dieta	Ensayo de 1 Se- mana		Ensayo de 4 se- manas	
			Disminución % de Suero		Disminución % de Suero	
			Este- rol	Trigli- cérido	Este- rol	Trigli- cérido
10	2,3-dihidroxipropil 4-( <u>n</u> -hexadecilami- no)benzoato	0,10	42	57	31	57
		0,071	28	62	28	45
		0,03	29	45	23	23
		0,01	21	24		
15	2,3-epoxipropil-4- -( <u>n</u> -hexadecilamino) benzoato	0,1	25	47		
		0,03	25	40		
		0,01	8	26		
20	Clorhidrato de 2,3- dihidroxipropil 4-( <u>n</u> -hexadecilami- no)benzoato	0,1	31	68		
25	2-acetoxi-3-hidroxi propil 4-( <u>n</u> -hexade- cilamino)benzoato	0,1	15	52		
		0,03	15	29		
25	2,3-(isopropiliden- dioxo)-propil 4-( <u>n</u> - hexadecilamino)ben- zoato	0,1	5	32		
30	2-fenil-1,3-dioxo- lan-4-ilmetil 4-( <u>n</u> - hexadecilamino)ben- zoato	0,1	17	50		
30	2-hidroxipropil 4-( <u>n</u> -hexadecilami- no)benzoato	0,1	17	53		
		0,03	23	33		
		0,01	12	26		

TABLA I (Continuación)

Compuesto	% de Compuesto en la Dieta	Ensayo de 1 Semana <u>Disminución % de Suero</u>	
		Esterol	Triglicérido
2-propenil 4-(n-hexadecilamino)-benzoato	0,1	19	40
	0,03	ninguno	40
3-hidroxiopropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato	0,1	42	62
	0,03	26	19
	0,01	23	28

Para el estudio con ratones, se utilizaron ratones CFE de los laboratorios Roscoe B. Jackson Memorial, Bar Harbor, Maine. Los métodos utilizados para el análisis de lípido fueron iguales a aquellos utilizados para el estudio con ratas. Los resultados obtenidos al utilizar 2,3-dihidroxiopropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato se indican en la Tabla II.

T A B L A II

Actividad Hipolipidémica en Ratas de 4-alkilaminobenzoatos polialquil sustituidos

Compuesto	% de Compuesto en la Dieta	Ensayo de 1 semana, <u>Disminución % de Suero</u>	
		Esterol	Triglicérido
2,3-dihidroxiopropil 4-(n-hexadecilamino)-benzoato	0,1	18	19
	0,03	11	30
	0,01	9	6

Los compuestos de la presente invención demuestran la capacidad de arrestar el desarrollo de lesiones ateromatosas utilizando conejos como el modelo animal. De este modo

combaten la arteriosclerosis por medio de esta capacidad como así también por medio de su capacidad para reducir concentraciones de suero-lípido. Las lesiones ateromatosas fueron inducidas por leve daño mecánico de la superficie de la aorta de los conejos. Luego de alimentar una dieta suplementada con colesterol seguido por una dieta que contiene estos compuestos, se llevaron a cabo análisis histológicos y bioquímicos del tejido aórtico y medición del grado y severidad de las lesiones. Los resultados con 2,3-hidroxiopropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato ilustran el efecto beneficioso de estos compuestos. La cantidad esterol depositada en la aorta de los conejos tratados se redujo en un 40 % en el segmento torácico y en 36 % en el segmento abdominal de la aorta en comparación con los controles no tratados. El grado de formación de lesiones ateromatosas fueron medidos por el porcentaje de la aorta que tiene tales lesiones, se reduce en 95 % en el segmento torácico y en 75 % en el segmento abdominal, en comparación con los controles no tratados.

Utilizando el mono como el modelo animal y radiorrotulando con propósitos analíticos, el 2,3-dihidroxiopropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato demostró ser absorbido mucho mejor que el correspondiente ácido de la patente Estadounidense Nº 3.868.416, luego de la dosificación oral requerida para un agente hipolipidémico. La capacidad de reducir lípidos de suero y de disminuir la deposición de lípidos en las paredes aórticas es directamente aumentada en proporción al grado de absorción desde el intestino. La concentración de droga radiorrotulada en la corriente sanguínea demostró ser cuatro veces tan elevada con 2,3-dihidroxiopropil 3-(n-hexadecilamino)benzoato que con el ácido correspondiente.

La dosis clínicamente utilizada de clofibrato es 2 g/día y su dosis efectiva en ratas es 0,3 % de la dieta. Los compuestos de la presente invención demuestran un efecto comparable sobre lípidos de suero en ratas a dosis de solamente 0,1 % a 0,01 %. Por lo tanto, la gama de dosis debe estar entre aproximadamente 50 mg a 1 g/día en dosis únicas o divididas utilizando un ser humano de 50 kg como modelo. La gama efectiva de los compuestos de la presente invención sería de entre aproximadamente 0,5 y 40 mg/kg/día.

Los agentes reductores de lípidos 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 una administración terapéutica oral, los compuestos activos de la presente invención pueden incorporarse con excipientes y utilizarse en la forma de tabletas, sellos, cápsulas, tónicos, suspensiones, jarabes, gráseas, 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 pueden naturalmente, variarse, y puede convenientemente estar entre aproximadamente 5 % a aproximadamente 75 % más del peso de la unidad. La cantidad del compuesto activo en tales composiciones o preparaciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Composiciones o preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención se preparan de manera que una forma de unidad de dosificación oral contiene entre aproximadamente 10 y 500 miligramos del compuesto activo.

Las tabletas, grágeas, píldoras y similares también pueden contener lo siguiente: un aglutinante tal como tragacanto de goma, acacia, almidón de maiz o gelatina; un excipiente tal como fosfato de dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y puede agregarse un agente edulcorante tal como sucrosa, lactosa o sacarina o un agente aromatizante tal como menta, aceite de pirola, o aromatizante de cereza. Cuando la forma de unidad de dosificación es una cápsula, puede contener además de los materiales del tipo precedente, un portador líquido tal como un aceite graso. Pueden estar presentes varios otros materiales como recubrimiento o para modificar de otra manera la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, tabletas, píldoras o cápsulas pueden ser recubiertas con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o tónico puede contener los compuestos activos, sucrosa como un agente edulcorante, metil y propil parabenos, preservantes, un colorante y un aromatizante tal como aromatizantes de cereza o naranja. Naturalmente, cualquier material utilizado para preparar cualquier forma de unidad de dosificación debe ser farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas.

Además, los ingredientes activos pueden incorporarse en preparaciones de liberación prolongada. Las preparaciones de este tipo deben contener cantidades mayores de los ingredientes activos.

#### EJEMPLO 1

#### 2,3-Dihidroxi 4-(n-hexadecilamino)benzoato

Una solución de 7,34 g de ácido 4-(n-hexadecilamino)benzoico, 4,80 g de hidróxido de sodio acuoso al 25 % y 12,6 g

de 3-iodo-1,2-propanodiol en 50 ml de hexametilfosforamida se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, se diluye con 100 ml de éter y se agita durante 5 días a temperatura ambiente. La mezcla se trata con agua y se extrae con éter. Los extractos secos se evaporan para proporcionar 2,3-dihidroxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato, p.f. 112°C.

EJEMPLO 2

2,3-Dihidroxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

Una solución de 7,20 g de ácido 4-(n-hexadecilamino)benzoico en 25 ml de hexametilfosforamida se agrega a una mezcla agitada de 0,800 g de hidruro de sodio (57 % en aceite mineral) y 25 ml de hexametilfosforamida. La solución que se forma luego de una hora se trata con 11,0 g de 1-cloro-2,3-propanodiol y luego se agita a 60°C durante 18 horas. Dilución con agua seguida por filtración proporciona un sólido blanco que se cristaliza en etanol para proporcionar 2,3-dihidroxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato que funde a 112°C-113°C.

EJEMPLO 3

2,3-Dihidroxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

Una solución de 7,35 g de ácido 4-(n-hexadecilamino)benzoico en 50 ml de hexametilfosforamida se trata con 4,80 g de hidróxido de sodio acuoso al 25 % seguido por 11,0 g de 3-cloro-1,2-propanodiol y luego se calienta a 140°C durante 6 horas. La mezcla se diluye con agua y éter y se filtra para proporcionar un sólido blanco. Recristalización en acetonitrilo y luego en tetracloruro de carbono proporciona 2,3-dihidroxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato analíticamente puro, p.f. 112°C-113°C.

EJEMPLO 4

2,3-Dihidroxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

Una solución de 57,5 g de 4-(n-hexadecilamino)benzoato sódico y 55,0 g de 3-cloro-1,2-propanodiol en 350 ml de hexametilfosforamida se trata de la manera descrita en el Ejemplo 3 para proporcionar 2,3-dihidroxiopropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato que funde 112°-113°C.

EJEMPLO 5

2,3-Dihidroxiopropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

Una mezcla de 100 mg de 2,3-epoxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato, 0,2 ml de ácido sulfúrico 1N, y 1,0 ml de 1,2-dimetoxietano se calienta bajo reflujo durante una hora, se diluye con agua, y se filtra para proporcionar 2,3-dihidroxiopropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato como un sólido blanco p.f. 112°C.

EJEMPLO 6

2,3-Dihidroxiopropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

Una mezcla de 2,25 g de metil 4-(n-hexadecilamino)benzoato, 280 mg de glicerol y 1,37 g de ácido p-tolueno sulfónico se calienta a 180°C durante 18 horas y luego se divide entre éter y solución de carbonato de sodio acuosa al 3%. La capa de éter se separa, se seca, y se evapora para proporcionar 2,3-dihidroxiopropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato.

EJEMPLO 7

2,3-Dihidroxiopropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

Una mezcla de 722 mg de ácido 4-(n-hexadecilamino)benzoico, 736 mg de glicerol, y 412 mg de ácido p-tolueno sulfónico se calienta durante 4 horas a 120°C, se deja enfriar y luego se trata con éter y solución de carbonato de sodio acuoso al 2%. Una filtración proporciona un sólido blanco que se recristaliza en cloroformo para proporcionar 2,3-dihidroxiopropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato, p.f. 112°C.

EJEMPLO 8

2,3-Dihidroxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

5 Una solución de 11,8 g de ácido 4-(n-hexadecilamino)benzoico, 1,00 g de glicerol, y 5,35 ml de etarato de trifluoruro de boro en 200 ml de tolueno se agita bajo reflujo durante 48 horas. La solución se trata con 5,35 ml de adicionales de etarato de trifluoruro de boro y el reflujo se continúa durante 120 horas. Una dilución con agua y cloruro de metileno seguido por filtración proporciona 2,3-dihidroxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato como un sólido blanco.

EJEMPLO 9

Clorhidrato de 2,3-Dihidroxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

15 Una solución de 15,0 g de 2,3-dihidroxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato en 700 ml de tetracloruro de carbono se agita bajo reflujo y se trata con cloruro de hidrógeno anhidro. La mezcla se deja enfriar y se filtra para proporcionar clorhidrato de 2,3-dihidroxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato como un sólido blanco, p.f. 126°-130°C.

EJEMPLO 10

Metil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

20 Una solución de 50,5 g de ácido 4-(n-hexadecilamino)benzoico y 34,4 ml de etarato de trifluoro de boro en 200 ml de metanol se agita durante 44 horas bajo reflujo, se deja enfriar, y se vierte en 1,20 litros de solución de carbonato de sodio acuosa al 5 % helada. El sólido blanco se recoge por filtración y se recristaliza en benceno-etanol para proporcionar metil 4-(n-hexadecilamino)benzoato, p.f. 92°-93°C.

EJEMPLO 11

30 2,3-Epoxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

Una mezcla de 89,0 g de epíclorhidrina, 92,0 g de 4-(n-hexadecilamino)benzoato sódico, y 350 ml de hexametilfosforamida se agita a 105°C durante 5 horas, se deja enfriar, y se vierte en 1,0 litro de agua. El sólido blanco se recoge por filtración, se recristaliza en aceto nitrilo y luego en hexano-cloruro de metileno para proporcionar 2,3-epoxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato, p.f. 86°-89°C.

EJEMPLO 12

2,3-(Isopropilidendioxi)propil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

Una mezcla de 8,70 g de 2,3-dihidroxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato, 1,10 g de cloruro de hidrógeno anhidro, 3,90 g de sulfato de sodio, y 550 ml de acetona se agita bajo reflujo durante 2 horas y luego se filtra en caliente. El filtrado se enfría y el precipitado se recoge por filtración. Una mezcla del sólido, 200 ml de cloroformo, 8,0 ml de metanol, y 14 g de carbonato de sodio se agita durante 18 horas y se filtra. El filtrado se evapora y el sólido blanco residual se recristaliza en alcohol isopropílico para proporcionar 2,3-(isopropilidendioxi)propil 4-(n-hexadecilamino)benzoato, p.f. 87°-88°C.

EJEMPLO 13

2-Acetoxi-3-hidroxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

Una mezcla de 8,35 g de 2,3-epoxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato y 7,0 ml de ácido acético se calienta a 100°C durante 4 horas, se deja enfriar, se diluye con agua. Una filtración proporciona 2-acetoxi-3-hidroxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato p.f. 67°C sin cambio por recristalización.

EJEMPLO 14

2,3-Diacetoxipropil N-acetil-4-(n-hexadecilamino)benzoato

Una solución de 6,53 g de 2,3-dihidroxipropil 4-(n-he

5 xadecilamino)benzoato en 100 ml de cloroformo se agita bajo  
reflujo mientras se agrega 9,0 ml de anhídrido acético y luego  
durante 6 horas. La solución se extrae con solución de carbo-  
nato de sodio acuoso al 2 % y agua, se seca, y se evapora para  
proporcionar 2,3-diacetoxipropil N-acetil-4-(n-hexadecilamino)  
benzoato como un aceite amarillo.

EJEMPLO 15

Clorhidrato de ácido 4-(n-hexadecilamino)benzoico

10 Una solución de 2,00 g de ácido 4-(n-hexadecilami-  
no)benzoico en 80 ml de cloruro de metileno se agita a 35°C y  
se trata con cloruro de hidrógeno anhidro. La mezcla resultan-  
te se enfría y se filtra para proporcionar clorhidrato de áci-  
do 4-(n-hexadecilamino)benzoico como un sólido blanco.

EJEMPLO 16

15 Clorhidrato de 4-(n-hexadecilamino)benzoil cloruro

Una mezcla de 1,00 g de clorhidrato de ácido 4-(n-  
hexadecilamino)benzoico y 5,00 ml de tionil cloruro se deja  
reposar a temperatura ambiente durante 20 horas y luego se con-  
centra en vacío para proporcionar clorhidrato de 4-(n-hexade-  
cila-  
20 cilamino)benzoil cloruro como sólido color naranja.

EJEMPLO 17

2-Fenil-1,3-dioxan-5-il 4-(n-hexadecilamino)benzoato

25 Una solución de 450 mg de 1,3-bencilidenglicerol y  
1,22 g de 4-dimetilaminopiridina en 10 ml de cloruro de meti-  
leno se trata con 1,16 g de clorhidrato de 4-(n-hexadecilami-  
no)benzoico y luego de 15 minutos la solución se lava con agua  
y se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, y se evapora. El  
2-fenil-1,3-dioxan-5-il 4-(n-hexadecilamino)benzoato, p.f.  
115°-117°C, se separa del residuo por cromatografía utilizando  
30 gel de sílice como el adsorbente.

EJEMPLO 18

1,3-Dihidroxi-2-propil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

Una mezcla de 2-fenil-1,3-dioxan-5-il: 4-(n-hexadecilamino)benzoato, negro de paladio, y ácido acético se agita bajo una atmósfera de nitrógeno hasta que cesa la absorción de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración y el solvente se evapora. Una cristalización en aceto-nitrilo proporciona 1,3-dihidroxi-2-propil 4-(n-hexadecilamino)benzoato como un sólido blanco.

EJEMPLO 19

4-Hidroxibutil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

Una mezcla de 7,66 g de 4-(n-hexadecilamino)benzoato sódico, 7,55 g de 4-cloro-1-butanol, y 20,0 ml de hexametilfosforamida se agita a 150°C durante 2 horas, se deja enfriar y se vierte en agua. El sólido se recoge por filtración y luego se disuelve en cloruro de metileno. La solución se lava con agua, se seca y se evapora y el sólido residual se cristaliza en hexano para proporcionar 4-hidroxibutil 4-(n-hexadecilamino)benzoato como un sólido blanco, p.f. 61°-63°C.

EJEMPLO 20

3-Hidropropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

De la manera descrita en el Ejemplo 19, tratamiento de 3-bromopropanol con 4-(n-hexadecilamino)benzoato sódico proporciona 3-hidroxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato, p.f. 67°-69°C.

EJEMPLO 21

1,2,3-Tris(4-n-hexadecilaminobenzoiloxi)propano

Una mezcla de 3,25 g de ácido 4-(n-hexadecilamino)benzoico, 0,276 g de glicerina, y 2,17 g de ácido p-tolueno sulfónico se calienta a 140°C durante la noche y luego se di-

luye con 20 ml de solución de carbonato de sodio al 10 % y 20 ml de cloroformo. La separación de la capa orgánica y concentración proporciona un sólido que se cromatografía sobre gel de sílice, que a su vez proporciona un sólido blanco. Una cristalización en una mezcla de cloruro de metileno y hexano proporciona 1,2,3-tris(4-n-hexadecilaminobenciloxi)propano como un sólido, p.f. 117°-118°C.

EJEMPLO 22

1,2-Bis(4-hexadecilaminobenciloxi)propan-3-ol y 1,3-bis(4-n-hexadecilaminobenciloxi)propan-2-ol

Una mezcla 4,34 g de ácido 4-(n-hexadecilamino)benzoico que se funde bajo nitrógeno a 95°-100°C, y 4,17 g de 2,3-epoxipropil-4-(n-hexadecilamino)benzoato, y luego se calienta a 115°C durante 24 horas. La solución luego se enfría, se diluye con 50 cc de cloroformo, se cromatografía sobre alúmina con cloroformo y etanol. El sólido blanco de la evaporación de los eluados se recrystaliza en acetonitrilo y luego en tetracloruro de carbono. Los 1,2 y 1,3-bis(4-n-hexadecilaminobenciloxi)isómeros se separan por cromatografía de capa delgada preparativa, p.f. 101°-103°C.

EJEMPLO 23

2-Hidroxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

Se agita juntamente bajo nitrógeno en una solución a 115°C, durante 19 horas 7,2 g de ácido 4-n-hexadecilamino benzoico, 15,2 g de 1,2-dihidroxipropano y 3,9 ml de eterato de trifluoruro de boro. La solución se enfría, y se diluye con cloruro de metileno, y se coloca en un refrigerador durante la noche. El sólido se recoge, y se lava con hexano y se seca en horno para proporcionar un sólido blanco. El sólido se recrystaliza en hexano y se cromatografía sobre alúmina en

cloroformo. Este procedimiento proporciona 2-hidroxi-  
propil 4-(n-hexadecilamino)benzoato como un sólido blanco, p.f. 91°-  
93°C.

5 Se obtiene el mismo producto cuando se utiliza 5,16  
g de ácido p-tolueno sulfónico como catalizador en lugar de  
eterato de trifluoruro de boro.

EJEMPLO 24

2,3-Dihidroxi-propil 4-(N-acetil-n-hexadecilamino)benzoato

10 Una solución de 3,26 g de 2,3-dihidroxi-propil-4-(n-  
-hexadecilamino)benzoato y 0,85 ml de anhídrido acético en 50  
ml de cloroformo se calienta a reflujo durante 1 hora y luego  
se enfría. La mezcla se lava con 90 ml de agua y el sólido  
en la interfase se filtra. La concentración de la capa de  
15 cloroformo en vacío proporciona un residuo que por tritura-  
ción con cloruro de metileno proporciona un sólido blanco (ma-  
terial de partida) luego de filtración. Al concentrarse el  
filtrado en vacío se obtiene un aceite de color amarillo pálido.  
El aceite se agita durante la noche con agua, y se ex-  
trae con cloroformo y se azeotropa libre de ácido acético con  
20 benceno. El aceite de color amarillo pálido obtenido por eva-  
poración en elevado vacío luego se cromatografía para elimi-  
nar un vestigio de material N,O-diacetilado. El producto lí-  
quido se caracteriza por análisis elemental, espectro de in-  
frarrojo y resonancia magnética nuclear.

25

EJEMPLO 25

2,3-Diacetoxi-propil 4-(N-acetil-n-hexadecilamino)benzoato y  
3-Acetoxi-2-hidroxi-propil 4-(N-acetil-n-hexadecilamino)benzoa-  
to

30

Una solución de 6,525 g de 2,3-dihidroxi-propil-4-(n-  
hexadecilamino)benzoato y 21 ml de anhídrido acético en 100 ml

de cloroformo se calienta a reflujo durante 3 1/2 horas, se enfría a temperatura ambiente y se concentra en vacío para proporcionar un líquido de color amarillo pálido. Luego de agregar 50 ml de agua y 50 ml de cloroformo al líquido, la capa de cloroformo se separa y se lava con agua y se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra. La concentración del filtrado en vacío proporciona un líquido de color amarillo pálido. El líquido se cromatografía sobre el de sílice utilizando una mezcla de hexano-acetato de etilo 1:2 como el solvente eluyente. La primera fracción demuestra ser por análisis elemental espectro de infrarrojo y resonancia magnética nuclear 2,3-diacetoxipropil 4-(N-acetil-n-hexadecilamino)benzoato. La segunda fracción demuestra ser 3-acetoxi-2-hidroxipropil 4-(N-acetil-n-hexadecilamino)benzoato.

15

EJEMPLO 26

2,3-Dihidroxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

Una solución de 3,8 g de 4-(n-hexadecilamino)benzoato sódico, 3,7 g de epiclorhidrina, y 0,7 ml de agua en hexametilfosforeamida se calienta a 90°C durante 5 horas. Se agrega 0,7 ml adicionales de agua, seguido por 1 ml de ácido sulfúrico 1N. La mezcla de reacción se enfría luego de 1 1/2. Luego de agregar dimetoxietano y benceno la capa orgánica se separa y se lava con agua. El solvente se elimina al vacío para proporcionar un sólido blanco que se recrystaliza en 15 ml de acetonitrilo para proporcionar 2,3-dihidroxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato. Si este material contiene cualquier intermediario 2,3-epoxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato, este se elimina por cromatografía sobre gel de sílice.

25

EJEMPLO 27

30

2,3-Dihidroxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

Una solución de 3,6 g de ácido 4-(n-hexadecilamino)-benzoico y 1,0 g de 2,3-epoxipropán-1-ol en 100 ml de hexametilfosforamida se calienta a 90°C durante 8 horas. Luego de la adición de éter y agua la capa de éter se separa y la extracción con éter se repite varias veces. Luego de la evaporación de los acetatos de éter, la mezcla del material de partida y 2,3-dihidroxipropil éter deseados se separa por cromatografía sobre gel de sílice y recristalización en acetonitrilo.

EJEMPLO 28

2,2-Di-(hidroximetil)-3-hidroxipropil 4-(n-hexametilamino)benzoato

Una mezcla de 3,62 g de ácido 4-(n-hexadecilamino)-benzoico, 5,44 g de pentaeritritol, 7,60 g de ácido p-tolueno sulfónico y 100 ml de tolueno se agita bajo reflujo durante 3 días y luego el agua que se forma se recoge en una trampa Dean-Stark. La mezcla se extrae con carbonato de sodio acuoso y la capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora. Cristalización en cloroformo proporciona (2,2-dihidroximetil-3-hidroxi)propil 4-(n-hexadecilamino)benzoato.

EJEMPLO 29

(2,3-Dihidroxi-1-hidrometil)propil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

Una mezcla de 3,62 g de ácido 4-(n-hexadecilamino)-benzoico, 4,88 g de meso-eritritol, 7,60 g de ácido p-tolueno sulfónico, y 100 ml de tolueno se agita bajo reflujo durante 3 días y el agua formada se recoge en una trampa de Dean-Stark. La mezcla se divide entre solución de carbonato de sodio acuoso y dimetoxi etano. La capa orgánica se separa y se seca so-

bre sulfato de magnesio anhidro, y se evapora. Una cristalización en cloroformo proporciona (2,3-dihidroxi-1-hidroximetil)propil 4-(n-hexadecilamino)benzoato como un sólido blanco, p.f. 123°-125°C.

5

EJEMPLO 30

2,3,4,5,6-Pentahidroxihexil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

10

De manera descrita en el Ejemplo 7, se hacen reaccionar 3,62 g de ácido 4-(n-hexadecilamino)benzoico, 1,82 g de manitol, y 2,06 g de p-tolueno sulfónico para proporcionar una mezcla de productos mono- y bis-acilados.

Se separa de la mezcla 2,3,4,5,6-pentahidroxihexil 4-(n-hexadecilamino)benzoato por cromatografía de adsorción utilizando gel de sílice, como el adsorbente.

EJEMPLO 31

15

2,3-Dihidroxiopropil 4-(n-nonadecilamina)benzoato

20

Una solución de 3,05 g de ácido 4-(n-nonadecilamino)benzoico en 25 ml de hexametilfosforeamida se trata con hidruro de sodio y luego 1-cloro-2,3-propanodiol de la manera descrita en el Ejemplo 2 para proporcionar 2,3-dihidroxiopropil 4-(n-nonadecilamino)benzoato como un sólido blanco.

EJEMPLO 32

2,3-Dihidroxiopropil 4-(n-octilamino)benzoato

25

Una solución de ácido 4-(n-octilamino)benzoico (4,97 g) en 25 ml de hexametilfosforeamida se trata con hidruro de sodio y luego 1-cloro-2,3-propanodiol de la manera descrita en el Ejemplo 2 para producir cristales blancos de 2,3-dihidroxiopropil 4-(n-octilamino)benzoato.

EJEMPLO 33

30

2,3-Dihidroxiopropil 4-(n-tridecilamino)benzoato

Una solución de 6,36 g de ácido 4-(n-tridecilamino)-

benzoico en 25 ml de hexametilfosforamida se trata con hidruro de sodio y luego el 1-cloro-2,3-propanodiol de la manera descrita en el Ejemplo 2 para proporcionar 2,3-dihidroxipropil 4-(n-tridecilamino)benzoato como un sólido blanco.

5

EJEMPLO 34

2-fenil-1,3-dioxolan-4-ilmetil-4-(n-hexadecilamino)benzoato

10

Una solución de 8,7 g de 2,3-dihidroxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato y 21,2 g de benzaldehído en 100 ml de tolueno que contiene 1,1 g de ácido clorhídrico gaseoso se calienta a reflujo durante 3,5 horas enfriando luego a temperatura ambiente. Luego de concentración en vacío hasta aproximadamente 20 ml y dilución con 50 ml de hexano, la mezcla se enfría en un baño de hielo-etanol y se filtra. El sólido resultante se cromatografía sobre gel de sílice y luego se recristaliza en diclorometano-hexano para proporcionar el compuesto del encabezamiento, p.f. 74,5°-76,5°C.

15

EJEMPLO 35

2-Propenil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

20

Una solución de 7,66 g de 4-(n-hexadecilamino)benzoato sódico y 12,1 g de alil bromuro en 100 ml de hexametilfosforamida seca se calienta en un matraz de reacción. Luego de 6 horas la solución se vierte en 100 ml de agua y el sólido se recoge y se recristaliza en 50 ml de acetonitrilo. Este material se recristaliza en hexanol para proporcionar el compuesto del encabezamiento, p.f. 81°-83°C.

25

EJEMPLO 36

2,3-Diacetoxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

30

A 4,21 g de hidruro de sodio (lavado libre de aceite mineral) se agrega una solución de 21,7 g de 2,3-dihidroxipropil 4-(n-hexadecilamino)benzoato en 150 ml de hexametilfosfora-

mida. Luego de cesar la evolución de hidrógeno, se agrega 9,4 ml de anhídrido acético. Luego de agitar 18 horas, la mezcla de reacción se trata con agua y el producto se extrae con acetato de etilo. Luego de cromatografía, el producto se recrystaliza en una mezcla de cloruro de metileno-hexano y se funde a 68°C.

EJEMPLO 37

6- $\beta$ -4-(n-hexadecilamino)benzoil $\beta$ glucopiranososa

Una solución de 2,70 g de 1,2,5,6-bisisopropiliden glucofuranosa y 2,84 g de 4-dimetilaminopiridina en 100 ml de cloroformo se trata con 4,16 g de clorhidrato de 4-(n-hexadecilamino)benzoil cloruro. Luego de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo de 3- $\beta$ -4-(n-hexadecilamino)benzoil $\beta$ -1,2,5,6-bisisopropiliden glucofuranosa se disuelve en ácido trifluoroacético al 80 % a temperatura ambiente y la terminación de la disociación de cetel seguido por cromatografía en capa delgada. La solución luego se evapora en vacío a baja temperatura y el sólido residual se lava con solución de bicarbonato de sodio. Luego de recrystalización en acetonitrilo, se obtiene la 6- $\beta$ -4-(n-hexadecilamino)benzoil $\beta$ glucopiranososa como un sólido blanco.

EJEMPLO 38

4-hidroxi-2-buten-1-il 4-(n-hexadecilamino)benzoato

A una mezcla de 8,8 g de 1,4-dihidroxi-2-buten-1-ol y 2,84 g de 4-dimetilaminopiridina se agrega 4,16 g de clorhidrato de 4-(n-hexadecilamino)benzoil cloruro. Se modera con hielo la evolución de calor y la agitación se continúa durante 4 horas. Se agrega cloroformo y agua y el extracto de cloroformo se cromatografía para eliminar cualquier subproducto diacila

do. Una evaporación hasta cristalización proporciona el 4-hidroxi-2-buten-1-il 4-(n-hexadecilamino)benzoato como un sólido blanco.

EJEMPLO 39

5 3-Hidroxiacetoniil 4-(n-hexadecilamino)benzoato

El compuesto clorhidrato de 4-(n-hexadecilamino)benzoil cloruro (4,16 g) se agrega a una mezcla de 3,6 g de dihidroxiacetona y 2,44 g de 4-dimetilaminopiridina en un baño de hielo. Luego de 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla se trata con cloroformo y agua. El extracto de cloroformo se cromatografía rápidamente y se evapora en vacío para proporcionar 3-hidroxiacetoniil 4-(n-hexadecilamino)benzoato.

EJEMPLO 40

15 4-(n-hexadecilamino)benzoil gliceraldehido

A una mezcla de 3,6 g de gliceraldehido y 2,44 g de 4-dimetilaminopiridina en un baño de hielo se agrega 4,16 g de clorhidrato de 4-(n-hexadecilamino)benzoil cloruro. Luego de 4 horas a temperatura ambiente, se agrega cloroformo y agua. El extracto de cloroformo se cromatografía rápidamente y se evapora en vacío para proporcionar 4-(n-hexadecilamino)benzoil gliceraldehido.

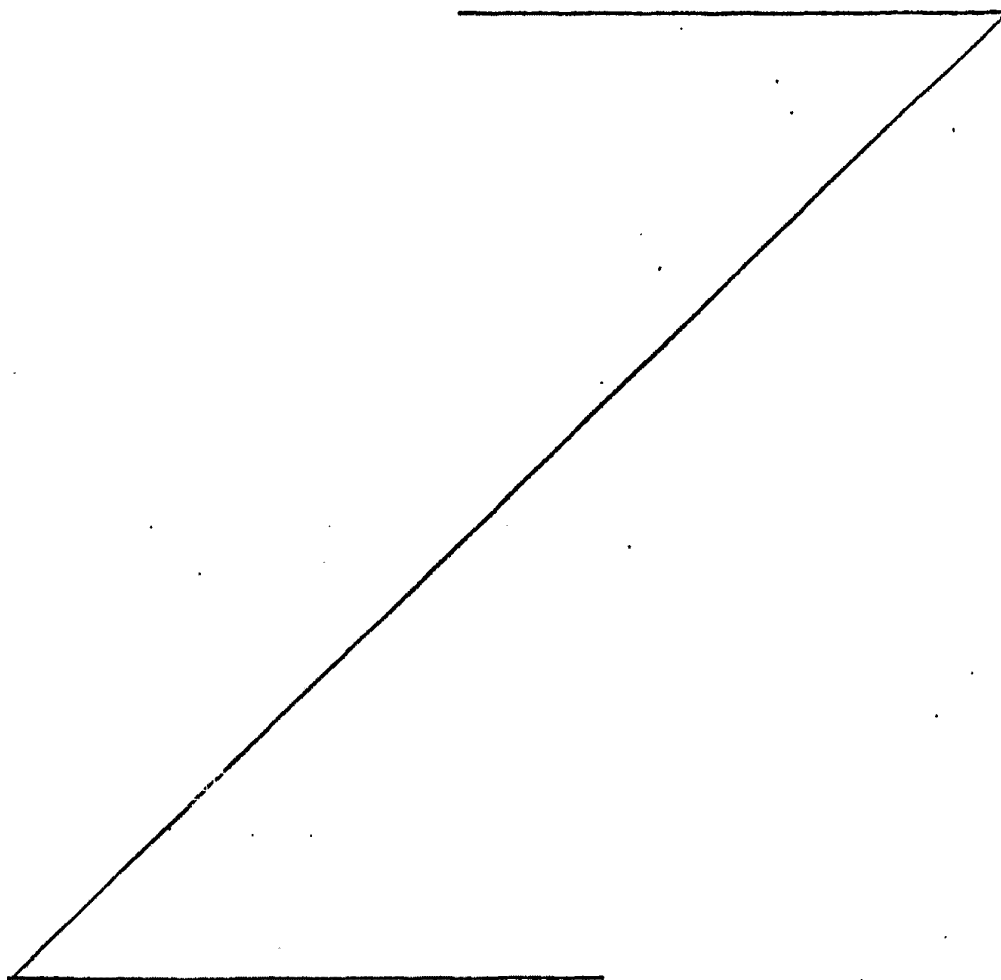
EJEMPLO 41

25 4-hidroxi-3-hidroximetil-2-pentil-4-(n-hexadecilamino)benzoato

Una solución de 13,4 g de 2,4-dihidroxi-3-hidroximetilpentano en dimetoxietano se agrega a 2,4 g de hidruro de sodio (lavado libre de aceite mineral). Luego de cesar la evolución de hidrógeno, se agrega 12,65 g de bencil cloruro y la mezcla se somete a reflujo durante 4 horas. Luego de enfriar a 10°C, se agregan 24,4 g de 4-dimetilaminopiridina y 41,6 g de clorhidrato de 4-(n-hexadecilamino)benzoil cloruro. Se agre-

5 ga cloroformo y agua luego de 16 horas y el extracto de cloroformo se seca y se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en ácido acético y se hidrogena bajo una presión de hidrógeno de 2,11 kg/cm<sup>2</sup> sobre negro de paladio. Luego de filtración y dilución con agua, se obtiene el 4-hidroxi-3-hidroximetil-2-pentil 4-(n-hexadecilamino)benzoato como un sólido blanco.

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





3.- Procedimiento para preparar ésteres de ácidos 4-alquilbenzoicos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 31 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 16 FEB. 1979  
AMERICAN CYANAMID COMPANY

J. M. GONZALEZ ACEDO Y CAJAL  
n. p. Firmador: J. Suarez

