



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO 473679	10 AI
	21	
	22 FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

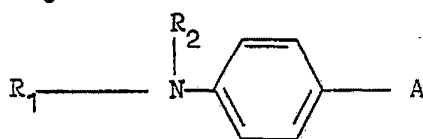
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

10 PRIORIDADES:		
11 NUMERO	12 FECHA	13 PAIS
836.947	27 de septiembre de 1.977	EE.UU. de A.
836.946	27 de septiembre de 1.977	"
836.948	27 de septiembre de 1.977	"
836.949	27 de septiembre de 1.977	"
860.915	15 de diciembre de 1.977	"
861.736	19 de diciembre de 1.977	"
874.431	2 de febrero de 1.978	"
14 FECHA DE PUBLICIDAD	15 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C7D; A61K	16 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
17 TITULO DE LA INVENCION Procedimiento para preparar monocalquilanilinas.		
18 SOLICITANTE (S) AMERICAN CYANAMID COMPANY.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Wayne, New Jersey, EE.UU. de A.		
19 INVENTOR (ES) Robert Gordon Shepherd.		
20 TITULAR (ES)		
21 REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO.		

POOR
QUALITY

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevas monoalquil anilinas que llevan una variedad de sustituyentes en la posición 4. Estos compuestos son útiles como agentes hipolipidémicos y antiateroscleróticos.

5 Más particularmente, la presente invención se relaciona con un proceso para preparar nuevos compuestos orgánicos de la siguiente fórmula general:



10 en donde R₁ es un grupo alquilo de cadena recta ó ramificada de la fórmula C_n H_{2n+1} en donde n es un entero de 8 a 19 inclusive; R₂ es hidrógeno o un grupo convertible in vivo al mismo tal como metilo, etilo, carboximetilo, acetilo, trifluoracetilo, succinilo, 1-(sulfo sódico) alquilo inferior, 1-(sulfo sódico) polihidroalquilo y 1, 3-bis(sulfo sódico) aralquilo;

15 A es $-\overset{\text{O}}{\text{C}}-\text{NR}_3\text{R}_4$ en donde R₃ es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, carboxi alquilo inferior, carboalcoxi alquilo inferior, alcanoil inferior, carbamoilo, di(alquilo inferior) carbamoilo, alcanosulfonilo inferior, ben-

20 cenosulfonilo, sulfo sódico alquilo inferior, sulfo alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, ciclohexilo, fenil alquilo inferior y ω-hidroxi alquilo inferior; R₄ se selecciona de un grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi, alcoxi inferior, halo alquilo inferior, fenilo, carboxifenilo, clorofenilo, sulfofenilo sódico, piridilo, pi-

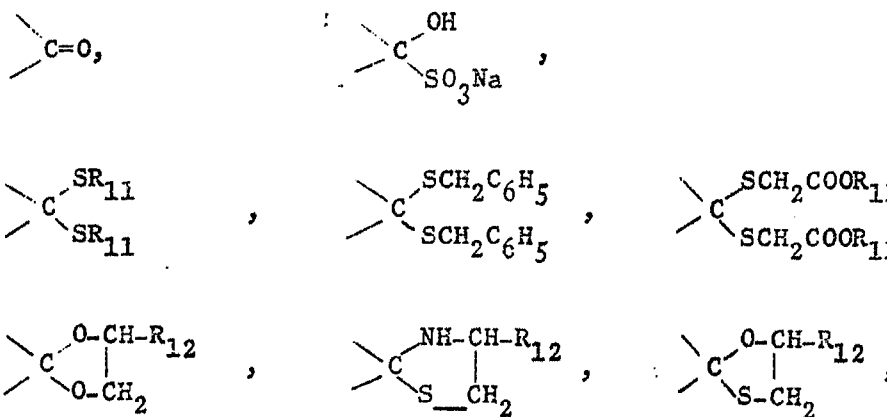
25 ridil alquilo inferior, mono- y poli-hidroxi alquilo inferior, ω-alcoxi inferior alquilo inferior, ω-di(alquilo inferior) amino alquilo inferior, ω-piperidino alquilo inferior, ω-pi-

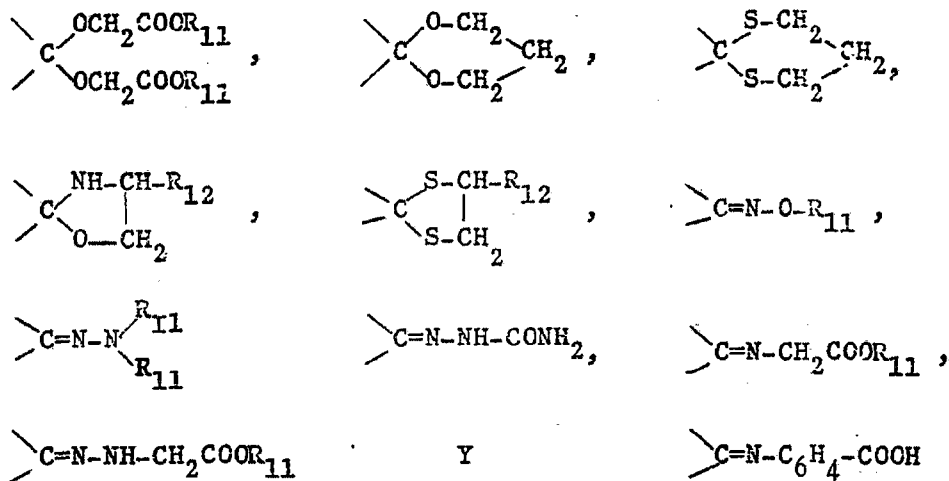
30 rrolidino hidroalquilo inferior, amino, di(alquilo inferior) amino, alcanoil amino inferior, alcanosulfonil amino inferior,

N-piperidilo, bencenosulfonilamino, y 4-alquilo inferior-piperazino; y R_3 y R_4 tomados juntos con el N(itrógeno) asociado se selecciona del grupo que consiste en pirrolidino, piperidino, morfolino, hexametilenimino, 4-alquilo inferior-piperidino, 4-alquilo inferior-1-piperazino, 4-fenilpiperazino, 3-pirrolinilo, \triangle^3 -piperidino, 4-(carboetoxi o carboxi)-3-thiazolidinilo, y 4-carboetoxi-3-oxazolidinilo;

5 $\text{-C}^{\text{OR}_5}\text{-N-R}_6$ en donde R_5 y R_6 son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, polihidroxialquilo inferior, carboxi alquilo inferior, sulfo alquilo inferior, sulfo sódico alquilo inferior, y, cuando se toman juntos, alquilen inferior;

10 $\text{-C}^{\text{R}_7}\text{-OR}_9$ en donde R_7 y R_8 son individualmente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo que tiene hasta 6 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, fenilo alquilo inferior y fenilo sustituido alquilo inferior; R_9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alcanóilo que tiene hasta 6 átomos de carbono; -Z-R_{10} en donde Z es un radical bivalente seleccionado del grupo que consiste en aquellos de
 15 la fórmula:





5 en donde R_{11} es hidrógeno o alquilo que tiene hasta 4 átomos de carbono y R_{12} es hidrógeno, carboxi, carboximetilo, hidroximetilo o alquilo que tiene hasta 3 átomos de carbono; R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo que tiene hasta 6 átomos de carbono con la condición de que cuando Z es carbonilo entonces R_{10} no puede ser metilo, diazometilo, oximetilo, alcanoiloxi inferior metilo, fenilo, fenilo substituído, fenil alquilo inferior y fenilo substituído alquilo inferior;

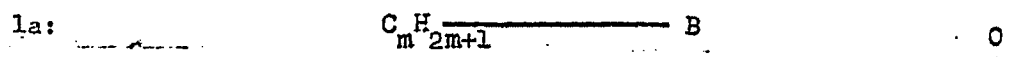
10 $-(\text{CH}_2)_m -\text{Y}$ en donde Y se selecciona del grupo que consiste en ciano y 5-tetrazolilo, m es 0, 1 ó 2 con la condición de que cuando Y es ciano entonces m no puede ser 0;

15 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH R}_{13} \text{R}_{14}$ en donde R_{13} se selecciona del grupo que consiste en ciano, carbamoilo, carboxi, alcóxicarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, alcanóilo inferior, aroílo, alcóxicarbonilalquilo, y carboxialquilo, R_{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilcarbamoilo, alcóxicarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, alcanóilo inferior, aroílo, alcóxicarbonilalquilo y carboxialquilo; $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}_{15}$ en donde R_{15} se

selecciona del grupo que consiste en arilo insustituido o sustituido, heteroarilo insustituido o sustituido, tetrahidropirani-
 lo, y un grupo (alquilo inferior, cicloalquilo, alqueno inferior, o hidroxialquilo inferior) sustituido no ramificado o ramificado
 5 que tiene 1-6 átomos de carbono y lleva 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en carboxi, carboalcoxi, carboxamido,

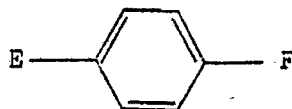
ciano, N,N-dialquilcarboxamido, y 2-dimetilaminoetoxicarbonilo,
 y $-(X)_p-(C)_q-M$ en donde X se selecciona de un grupo que consiste en C_1-C_4 alquilo, C_2-C_4 alqueno, y C_2-C_4 alquino ramificados o no ramificados; los suscriptos p y q pueden ser 0 ó 1 con la condición de que la suma de p y q debe ser 1 ó 2; M se selecciona del grupo que consiste en carboxilo, formilo, imidoilo, carbamilo sustituido e insustituido, hidroxilo, (con la condición de que q es entonces 0 y X consiste en dos o más átomos de carbono) y $COOR_{16}$ en donde R_{16} se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_4 ramificado o no ramificado, (C_1-C_3) alcoxi alquilo inferior, di(C_1-C_3 alquilo) aminoalquilo inferior, C_1C_3 mono- o dihidroxialquilo, arilo mononuclear, arilmetilo, C_3-C_5 carboalquilo, y C_2-C_5 carboxialquilo y las sales catiónicas y de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también se relaciona con procedimientos para preparar los nuevos compuestos de la presente invención. Así un procedimiento contemplado por la presente invención, comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



en donde m es un entero de 7 a 18 inclusive y B es $-CH_2-V$ ó $-C-L$ en donde V es halógeno, alcanosulfonilo, arenosulfonilo, trifluormetanosulfonilo, trialquilonio, trialquilsulfonio, o tetraalquilamonio; y L es V, hidrógeno, o un grupo

de la fórmula $C_r H_{2r+1}$ en donde r es un entero de 1 a 4 inclusive con la condición de que la suma de m y r es de 7 a 18 inclusive; con un compuesto de fórmula:



5 en donde E es $-NHR_2$, $-NHD$, $-NR_1R_2$ ó $-NR_1D$ en donde R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente y D es un grupo protector de amina tal como bencilo, trifluoroacetilo, carbo-t-butoxi, carbobenzoyloxi, trialquilsilil, y similares; F es A, que es como se ha definido anteriormente excepto que cuando E es $-NR_1R_2$ ó $-NR_1D$ entonces F es hidrógeno y el compuesto 1 se hace reaccionar en presencia de un catalizador apropiado tal como un ácido Lewis, con un compuesto de fórmula J-K en donde J es un grupo saliente apropiado tal como halógeno, sulfonyloxi, y similares, y K es A ó un grupo convertible al mismo;

10 y cuando se requiere, reducir un grupo de amida carbonilo o imino $C=N$ para producir el grupo $-NR_1$, y en cualquier orden o en cualquier momento, antes o después de reducir el compuesto 1 con J-K ó $C_m H_{2m+1}$, introducir o eliminar el grupo protector D, convertir un grupo F especificado en cualquier otro

15 F, y/o formar la sal catiónica o de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención también se relaciona con sales catiónicas y de adición de ácidos de los nuevos compuestos de la presente invención.

25 La presente invención también se relaciona con preparaciones y composiciones terapéuticas y farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención y sus sales catiónicas y adición de ácidos farmacéuticamente aceptables, como así también mezclas de las mismas como los ingredientes activos.

La presente invención también se relaciona con métodos para utilizar los compuestos y las composiciones y preparaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos dados a conocer aquí, como agentes antiateroscleróticos que son útiles para prevenir o disminuir formación de lesión aterosclerótica en mamíferos.

La presente invención también pertenece a nuevas composiciones útiles como agentes antiateroscleróticos y con métodos para mejorar aterosclerosis contrarestando con los mismos hiperlipemia y formación de placas arteriales; los ingredientes activos de dichas composiciones siendo los compuestos de 4-(monoalquilamino)fenilo novedosos de la presente invención. Estos compuestos pueden utilizarse ya sea como las bases libres o en la forma de una sal farmacéuticamente con una base o ácido orgánico o inorgánico. La presente invención también contempla un método para reducir lípidos del suero y para mejorar aterosclerosis en mamíferos mediante la administración de dichos compuestos.

En años recientes se ha hecho considerable esfuerzo para obtener sustancias útiles para contrarestar las consecuencias de hiperlipidemia, un estado que involucra elevados niveles en la sangre de colesterol, fosfolípido y/o triglicérido y de hiperlipoproteïnemia, que involucra un desequilibrio de las lipoproteínas. El estado más serio asociado con hiperlipidemia e hiperlipoproteïnemia es aterosclerosis, una forma de arteriosclerosis caracterizada por acumulación de lípidos y espesamiento de las paredes de las arterias de tamaño medio y grande tal como la aorta. Sus paredes son de este modo debilitadas y la elasticidad y tamaño interno efectivo de las arterias es disminuído. Aterosclerosis, la causa más común de afección arterial coronaria, es de gran importancia médica

dado que tiende ocluir aquellas arterias que administran sangre a los músculos del corazón y el cerebro, produciendo de este modo un daño permanente de estos órganos. Este daño puede llevar a una afección cardíaca y istérmica, una insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias amenazadoras de la vida, senilidad, o ataque fulminante. La complicación de arterias de la pierna puede llevar a gangrena y pérdida del miembro. Se ha sabido durante más de 100 años que el colesterol es el componente principal de lesiones o placas ateroscleróticas.

5

10 Los investigadores han tratado de determinar el papel del colesterol en la iniciación de la lesión y el desarrollo y también, más importante, si la formación de la lesión puede prevenirse o invertirse y demorarse o detenerse la ampliación de las lesiones. Se sabe ahora que las lesiones más tempranas son

15 raspaduras grasosas, mayormente de colesterol, que amenudo progresan en etapas hasta placas que contienen material celular fibroso y calcificado además de los lípidos.

La evidencia de que la hiperlipidemia es uno de los factores involucrados en la afección cardíaca coronaria es muy impresionante. Un estudio muy importante llevado a cabo en Framingham, Mass. (Gordon & Verter, 1969) con más de 5000 personas durante más de 12 años estableció una correlación entre concentraciones elevadas de colesterol en la sangre y un riesgo aumentado de ataque cardíaco. Si bien las causas de la afección arterial coronaria son múltiples, uno de los factores más constantes han sido la concentración elevada de lípidos en el plasma sanguíneo. Una elevación combinada del colesterol y triglicéridos ha demostrado (Carlson & Bottiger, 1972) llevar el riesgo más elevado de afección cardíaca coronaria. La mayoría de los pacientes con afección cardíaca istérmica o afección vascular periférica demostraron tener hiper-

20

25

30

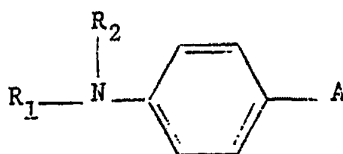
lipoproteinemia, involucrando lipoproteínas de muy baja densidad y/o baja densidad (Lewis y otros 1974).

La razón para la mayoría de los tratamientos de hiperlipidemia o hiperlipoproteinemia es para arrestar, invertir o
5 prevenir aterosclerosis. Anteriormente, se han hecho intentos para reducir los niveles de colesterol, fosfolípidos, y triglicéridos en la sangre mediante la alimentación oral de diversas sustancias que generalmente han sido referidas en el arte como agentes hipolipidémicos o coadyuvantes hipocolesterémicos. Típicas de tales sustancias son lecitina, pectina,
10 aceite de semilla de algodón, y las sustancias mucilaginosas enumeradas en la patente estadounidense N° 3.148.114. Además, son ahora obtenibles diversos agentes hipolipidémicos sintéticos, esencialmente, clofibrato, D-tiroxina, colestiramina, y
15 ácido nicotínico, [(Levy & Frederickson, Postgraduate Medicine 47, 130 (1970)] 7. Clofibrato tiene el efecto colateral indeseable de provocar hipertrofia del hígado de algunos pacientes.

El desarrollo de agentes capaces de reducir elevados lípidos sanguíneos y de alterar favorablemente los diseños de
20 lipoproteína sanguínea es considerado por autoridades médicas de ser extremadamente importante para el tratamiento y prevención de aterosclerosis.

Los nuevos compuestos de la presente invención pueden representarse mediante la siguiente fórmula general

25



En donde R_1 es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada de la fórmula $C_n H_{2n+1}$ en donde n es un entero de 8 a 19 inclusive; R_2 es hidrógeno o un grupo convertible in vivo al mismo. Tal como metilo, etilo, carboximetilo, acetilo, trifluoracetilo, succinilo, 1-(sulfo sódico) alquilo inferior, 1-(sulfo sódico) alquilo inferior, 1-(sulfo sódico) polihidroxi alquilo y 1, 3-bis(sulfo sódico) aralquilo;

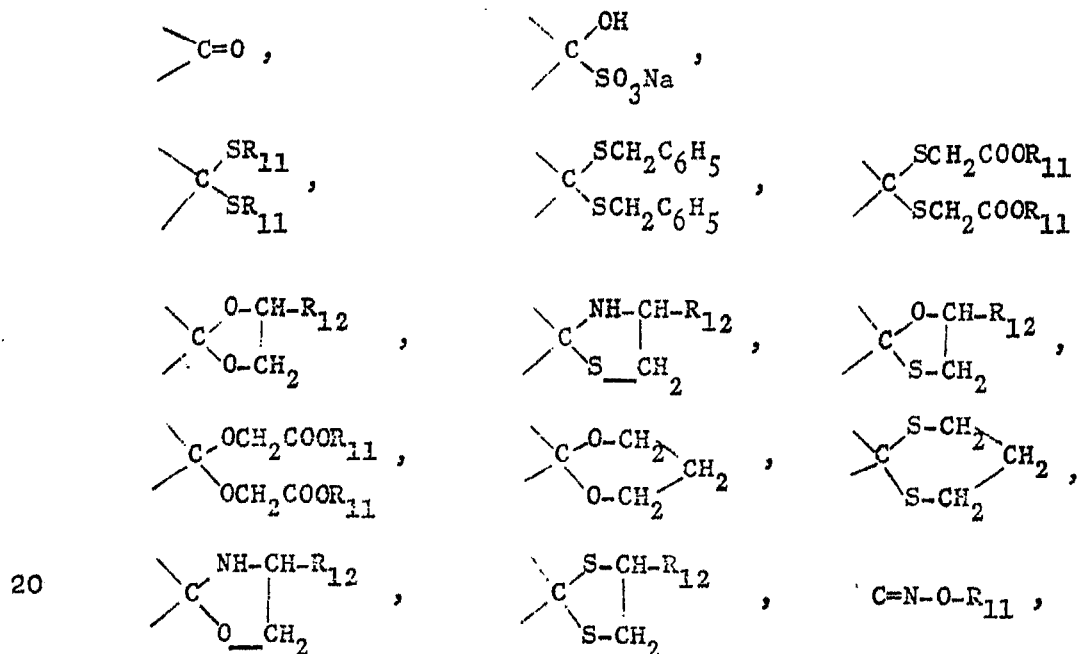
A es $-C-\overset{O}{\parallel}NR_3R_4$ en donde R_3 se selecciona del grupo que consisten en hidrógeno, alquilo inferior, carboxi alquilo inferior, carboalcoxi alquilo inferior, alcanilo inferior, carbamoilo, di(alquilo inferior) carbamoilo, alcanosulfonilo inferior, bencenosulfonilo, sulfosódico alquilo inferior, sulfo alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, ciclohexilo, fenil alquilo inferior y ω -hidroxi alquilo inferior; R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi, alcoxi inferior, halo alquilo inferior, fenilo, carboxifenilo, clorofenilo, sulfofenilo sódico, piridilo, piridil alquilo inferior, mono- y poli-hidroxi alquilo inferior, ω -alcoxi inferior alquilo inferior, ω -di(alquilo inferior) amino alquilo inferior, ω -piperidino alquilo inferior, ω -pirrolidino hidroxi alquilo inferior, amino di(alquilo inferior) amino, alcanoilamino inferior, alcanosulfonil amino inferior, N-piperidino, bencenosulfonilamino, y 4-alquilo inferior-1-piperazino; y R_3 y R_4 tomados juntos con el N(itrógeno) asociado se selecciona del grupo que consiste en pirrolidino, piperidino, morfolino, hexametenimino, 4-alquilo inferior piperidino, 4-alquilo inferior-piperidino, 4-alquilo inferior-1-piperazino, 4-fenilpiperazino, 3-pirrolinilo, \triangle^3 -piperidino,

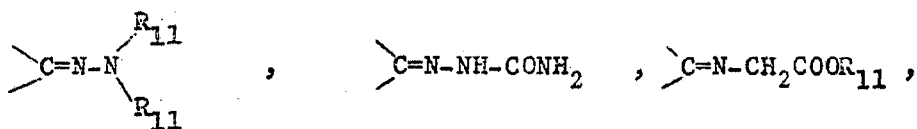
4-(carboetoxi o carboxi)-3-tiazolidinilo, y 4-carboetoxi-3-oxazolidinilo;

5 $\begin{matrix} \text{OR}_5 \\ | \\ -\text{C}=\text{N}-\text{R}_6 \end{matrix}$ en donde R_5 y R_6 son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo inferior, hidroxil alquilo inferior, polihidroxil alquilo inferior, carboxil alquilo inferior, sulfo alquilo inferior, sulfo sódico alquilo inferior, y, cuando se toman juntos alquilen inferior;

10 $\begin{matrix} \text{R}_7 \\ | \\ -\text{C}-\text{OR}_9 \\ | \\ \text{R}_8 \end{matrix}$ en donde R_7 y R_8 son individualmente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo que tiene hasta 6 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, fenil alquilo inferior y fenilo sustituido alquilo inferior; R_9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alcanóilo que tiene hasta 6 átomos de carbono;

15 $-\text{Z}-\text{R}_{10}$ en donde Z es un radical bivalente seleccionado del grupo que consiste en aquellos de la fórmula:





En donde R_{11} es hidrógeno o alquilo que tiene hasta 4 átomos de carbono y R_{12} es hidrógeno, carboxi, carboximetilo, hidroximetilo o alquilo que tiene hasta 3 átomos de carbono; R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo que tiene hasta 6 átomos de carbono con la condición de que cuando Z es carbonilo entonces R_{10} no puede ser metilo, diazometilo, oximetilo, alcanoiloxi inferior metilo, fenilo, fenilo substituído, fenilo alquilo inferior y fenilo substituído alquilo inferior;

- $(\text{CH}_2)_m - \text{Y}$ en donde Y se selecciona del grupo que consiste en ciano y 5-tetrazolilo, m es 0; 1 ó 2 con la condición de que cuando Y es ciano, entonces m no puede ser 0;

15 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH} \text{R}_{13} \text{R}_{14}$ en donde R_{13} se selecciona del grupo que consiste en ciano, carbamoilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo; arilsulfonilo, arilsulfinilo, alcanoil inferior, aroilo, alcoxicarbonilalquilo, y carboxialquilo;

R_{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilcarbamoilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, alcanilo inferior, aroilo, alcoxicarbonilalquilo y carboxialquilo; $-C(=O)OR_{15}$ en donde R_{15} se selecciona del grupo que consiste en arilo insustituído o sustituido, heteroarilo insustituído o sustituido, tetrahidropiraniolo y un grupo (alquilo inferior, cicloalquilo, alqueno inferior o hidroxialquilo inferior) sustituido no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono y lleva 1-3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en carboxi, carboalcoxi, carboxamido, ciano, N,N-dialquilcarboxamido, y 2-dimetilaminoetoxicarbonilo; y $-(X)_p-C(=O)_q-M$ en donde X se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_4 alquilo, C_2-C_4 alqueno inferior, y C_2-C_4 alquino inferior ramificado o no ramificado; los subscripts p y q pueden ser 0 ó 1 con la condición de que la suma de p y q debe ser 1 ó 2; M se selecciona del grupo que consiste en carboxilo, formilo, imidilo, carbamoilo sustituido e insustituido, hidroxilo (con la condición de que q es entonces 0 y X consiste en dos o más átomos de carbono) y $COOR_{16}$ en donde R_{16} se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_4 ramificado o no ramificado, (C_1-C_3) alquilo inferior, di(C_1-C_3 alquilo)amino alquilo inferior, C_1-C_3 mono- o dihidroxialquilo, arilo mononuclear, arilmetilo, C_3-C_5 carboalquilo, C_2-C_5 carboxialquilo y las sales catiónicas y de adición de ácido de los mismos.

Los compuestos de la presente invención son nuevas y novedosas monoalquilalaninas que llevan una variedad de sustituyentes en la posición 4. Estos compuestos tienen útiles propiedades biológicas y farmacológicas. No se ha registrado ninguna actividad hipolipidémica en la bibliografía para estos compuestos y son diferentes en su estructura con relación a otros agentes hipolipidémicos. Los

compuestos de la presente invención reducen las concentraciones de lípidos en el suero y también reducen al mínimo la formación de ateroma en la aorta. Estas substancias proveen la administración oral requerida de agentes hipolipidémicos, que los pacientes generalmente toman durante muchos años. Los ácidos y ésteres 4-(alquil-amino) benzoicos fueron dados a conocer en la patente estadounidense N° 3.868.416.

Ahora se ha hallado que los compuestos de la presente invención pueden segura y efectivamente reducir esteroides y triglicéridos del suero en mamíferos de sangre caliente. Estas acciones sobre los componentes lípidos del suero son consideradas como muy útiles en el tratamiento de aterosclerosis, especialmente en contraste con drogas asequibles cuya acción es mucho más limitada. Durante cierto tiempo se ha considerado deseable reducir los niveles de lípidos en el suero y de corregir el desequilibrio de lipoproteínas en mamíferos como una medida preventiva contra aterosclerosis. Los compuestos de la presente invención no actúan por bloqueo de etapas finales de biosíntesis de colesterol y por lo tanto no producen acumulación de intermediarios tales como desmosterol, tan indeseable como colesterol en sí. Compuestos con la combinación de características terapéuticamente favorables que poseen aquellos de la presente invención pueden administrarse con seguridad a mamíferos de sangre caliente para el tratamiento de estados hiperlipidémicos y arteroscleróticos hallados en pacientes con o susceptibles a ataques cardíacos, afección vascular periférica o cerebral, y con ataque fulminante.

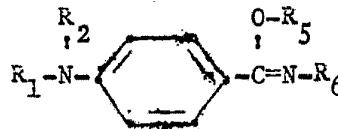
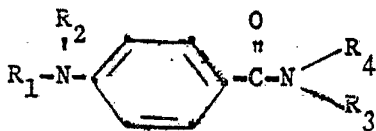
Los nuevos compuestos de la presente invención son, en general, sólidos cristalinos blancos que tienen característicos puntos

de ebullición y espectros de absorción. Son solubles en solventes orgánicos tales como alcanoles inferiores, cloroformo, benceno, dimetilformamida y similares pero generalmente no son muy solubles en agua. Los nuevos compuestos de la presente invención, que son
5 bases orgánicas, pueden convertirse en sus sales de adición no tóxicas con una variedad de reactivos formadores de sales orgánicas e inorgánicas farmacéuticamente aceptables. Así, las sales de adición de ácido pueden formarse mezclando la base libre orgánica en un sol-
10 vente neutro con uno o dos equivalentes en ácido tal como sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, trifluoracético, cítrico, tartárico, ascórbico y similares. Los compuestos que contienen grupos ácidos forman sales catiónicas farmacéuticamente aceptables con bases orgánicas o inorgánicas tales como hidróxidos de metales alcalinos y similares.

15 En grupos alquilo apropiados representados por R_1 son heptadecilo, hexadecilo, pentadecilo, tetradecilo, nonilo y similares.

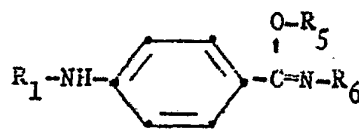
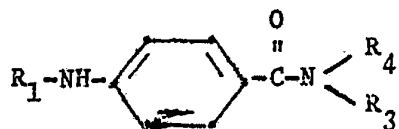
Grupos alquilo ramificados apropiados para el sustituyente R_1 pueden ser por ejemplo, 1-metilpentadecilo, 1-etiltetradecilo,
20 1-heptilnonilo, 2-etildodecilo, 1,4-dietiloctilo, 11-metildodecilo, 5,5-dimetilhexilo, 4,8,12-trimetiltridecilo, 2,4,6,8-tetrametilnonilo, 1,4-dimetil-1-etilhexilo, 15-metilhexadecilo, 14-metilpentadecilo, 13,13-dimetiltetradecilo, 15,15-dimetilhexadecilo, y similares.

25 Realizaciones preferidas contempladas por el aspecto de composición de la presente invención son como siguen:



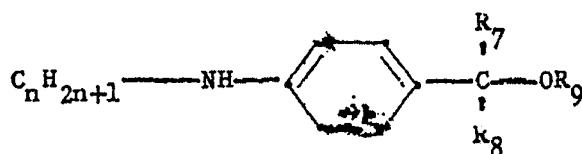
donde R_1 es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada de la fórmula $C_n H_{2n+1}$ en donde n es un entero de 8 a 19, inclusive; R_4 es hidrógeno; R_3 es alquilo que tiene hasta 3 átomos de carbono y sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, alcanóilo que tiene hasta 3 átomos de carbono, hidroxilo, alcoxi que tiene hasta 3 átomos de carbono, carboxi alquilo inferior, carbometoxi alquilo inferior, carbetoxi alquilo inferior, sulfo alquilo inferior, alcanosulfonilo que tiene hasta 3 átomos de carbono, fenilsulfonilo, alcanosulfonamido que tiene hasta 3 átomos de carbono, fenilsulfonamido, sulfonfenilo o carboxifenilo; y R_3 y R_4 tomados juntos son $-(CH_2)_{4-6}$ opcionalmente sustituidos con hidroxilo, carboxi, hidroximetilo o hasta 3 grupos metilo; R_2 es hidrógeno o un grupo convertible al mismo in vivo como se ha definido anteriormente; R_5 es metilo o etilo; R_6 es como R_3 como se ha definido anteriormente aquí; y R_5 y R_6 tomados juntos son $-(CH_2)_{2-4}$ opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxi, hidroximetilo o hasta 3 grupos metilo. Una realización más preferida es como la inmediatamente precedente excepto que R_2 es solamente hidrógeno.

Una realización más preferida de la presente invención puede representarse por las siguientes fórmulas estructurales:



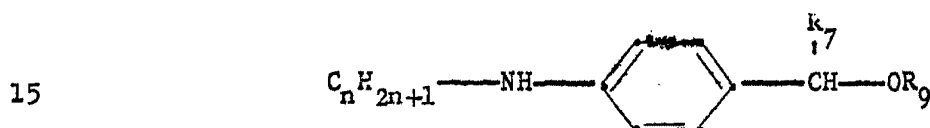
en donde R_1 es un grupo alquilo y de cadena recta o ramificada de la fórmula $C_n H_{2n+1}$ en donde n es un entero de 8 a 19, inclusive; R_4

es hidrógeno; R_3 es alquilo que tiene hasta 3 átomos de carbono y sustituido con 1 ó 2 grupos hidroxilo, acetilo, hidroxilo, carboxi alquilo inferior, sulfo alquilo inferior, metano sulfonilo, fenil sulfonilo, metilsulfonamido o acetilamino; y R_3 y R_4 tomados juntos son $-(CH_2)_4-$ opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxi, hidroximetilo o hasta 2 grupos metilo; y R_5 y R_6 tomados juntos son $-(CH_2)_{2-3}-$ opcionalmente sustituido con hidroxilo, carboxi, hidroximetilo o hasta 2 grupos metilo.

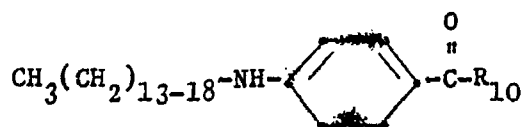


10 en donde n es un entero de 14 a 19, inclusive, y R_7 , R_8 , y R_9 son como se han definido anteriormente.

Una realización más preferida de la presente invención consiste en aquellos compuestos en donde n es un entero de 14 a 19 inclusive, esencialmente aquellos de la fórmula:

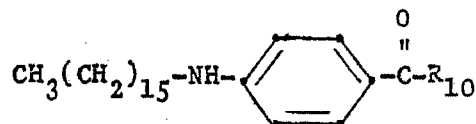


en donde k_7 es hidrógeno o alquilo inferior y R_9 es como se ha definido anteriormente.

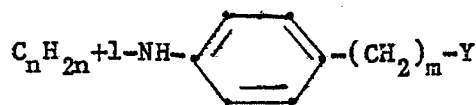


en donde R_{10} es como se ha definido anteriormente.

20 Una realización más preferida de la presente invención consiste en aquellos compuestos en donde n es el entero 16, ya sea en el estado libre o derivado, esencialmente compuestos de la fórmula:



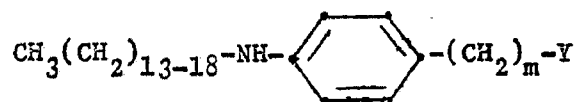
en donde R_{10} es como se ha definido anteriormente.



en donde n es 14-19, y m e Y son como se han definido anteriormente.

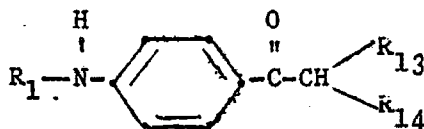
5

Una realización más preferida de la presente invención consiste en aquellos compuestos en donde n es un entero de 14 a 19 inclusive, y R_2 es hidrógeno; ya sea en el estado libre o derivado, esencialmente aquellos de la fórmula estructural:



10

en donde m e Y son como se han definido anteriormente.



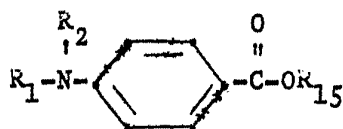
15

y tautómeros enólicos de los mismos, en donde R_1 es un grupo alquilo no ramificado o ramificado de la fórmula $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ en donde n es un entero de 13-17, inclusive; R_{13} se selecciona del grupo de carbamoilo, ciano, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, carboxi, metanosulfonilo, fenilsulfonilo, metanosulfinilo, fenilsulfinilo, benzoilo, acetilo, propionilo, alcoxicarbonilmetilo, alcoxicarboniletilo, carboximetilo, carboxietilo, y R_{14} se selecciona del grupo de hidrógeno, ciano, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, metanosulfonilo, fenilsulfonilo, metanosulfinilo, fenilsulfinilo, benzoilo, acetilo, propioni-

20

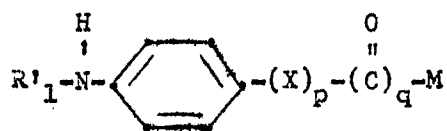
lo, alcoxicarbonilmetilo, alcoxicarboniletilo, carboximetilo, carboxietilo, y las sales catiónicas y de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos. Particularmente preferidos son los compuestos precedentemente definidos en donde R_1 es n-hexadeci-

5 lo.



en donde R_1 es un grupo alquilo no ramificado o ramificado de la fórmula C_nH_{2n+1} en donde n es un entero de 8 a 19, inclusive; R_2 es hidrógeno; y R_{15} es un grupo (alquilo inferior, alqueno inferior, o hidroxialquilo inferior) substituído no ramificado o ramificado que consiste en 1-6 átomos de carbono y que lleva 1-3 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en carboxi, carboalcoxi, carboxamido, ciano, N,N-dialquilcarboxamido, y 2-dimetilaminoetoxicarbonilo; y las sales catiónicas y de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Particularmente preferidos son los compuestos definidos precedentemente en donde R_1 es n-hexadecilo.

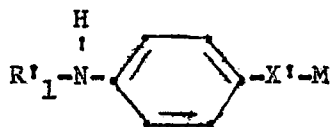
15



en donde R'_1 es un grupo alquilo ramificado o no ramificado C_nH_{2n+1} en donde n es un entero 13 a 17 inclusive; X, p, q y M son como se han definido anteriormente.

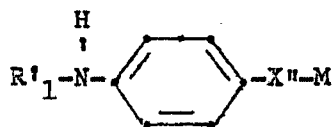
20

Una realización más preferida queda representada por la fórmula estructural:



5 en donde X' se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₃ alquilo, ramificado o no ramificado, C₂-C₄ alqueno, o etinilo; M se selecciona del grupo que consiste en carboxilo, carbamilo sustituido, formilo y COOR₁₆ en donde R₁₆ y R'₁ son como se han definido anteriormente aquí.

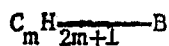
Una realización más preferida de la presente invención queda representada por la siguiente fórmula estructural:



10 en donde X'' es C₁-C₃ alquilo o vinilo; M es carboxilo, formilo o COOR₁₆ en donde R₁₆ y R'₁ son como se han definido anteriormente aquí.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse fácilmente mediante el siguiente procedimiento general.

15 Un compuesto de la fórmula:



20 en donde m es un entero de 7 a 18 inclusive y B es $-CH_2-V$ ó $-C(=O)-L$ en donde V es halógeno, alcanosulfonilo, arenosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, trialquiloxonio, trialquilsulfonio, o tetraalquilamonio; y L es V, hidrógeno, o un grupo de la fórmula C_rH_{2r+1} en donde r es un entero de 1 a 4 inclusive con la condición de que la suma de m y r es de 6 a 17 inclusive; con un compuesto de la fórmula:



I

en donde E es $-NHR_2$, $-NHD$, $-NR_1R_2$ ó $-NR_1D$ en donde R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente y D es un grupo protector de amina tal como bencilo, trifluoracetilo, carbo-t-butoxi, carbobenciloxi, trialquilsililo, y similares; F es A, que es como se ha definido anteriormente excepto que cuando E es $-NR_1R_2$ ó $-NR_1D$ entonces F es hidrógeno y el compuesto I se hace reaccionar en presencia de un catalizador apropiado tal como un ácido Lewis, con un compuesto de la fórmula J-K en donde J es un grupo saliente apropiado tal como halógeno, sulfoniloxi, y similares, y K es A o un grupo convertible al mismo; y cuando se requiere, reducir un grupo de amida carbonilo o imino $C=N$, para producir el grupo $-NR_1$, y en cualquier orden o en cualquier momento, antes o después de hacer reaccionar el compuesto I con J-K ó $C_mH_{2m+1}-B$, introducir o eliminar el grupo protector D, convertir un grupo especificado F a cualquier otro F, y/o formar la sal catiónica o de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las N-alquilanilinas de la presente invención se preparan por reacción de los compuestos de aminofenilo apropiados y con agentes alquilantes apropiados tales como alquil halogenuros, sulfatos, tosilatos o trifluorometanosulfonatos con o sin solvente a 30° - 150° C. Solventes apropiados son alcoholes inferiores, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, diglima, acetonitrilo, tolueno, benceno, hexametilfosforamida y simialres. La reacción puede llevarse a cabo con 2 equivalentes del substrato de aminofenilo o con un equivalente más un equivalente de base tal como una base orgánica no reactiva tal como diisopropiletilamina o un carbonato o bicarbonato alcalino o con una cantidad catalítica de polvo de cobre cuando se utilizan alquil halogenuros como agentes alquilantes.

Alquilación similar de la sal sódica (formada con hidruro sódico) de la porción molecular de anilida de compuestos de 4-acilaminofenilo proporciona los compuestos de N-acetilo de la estructura I, que también se preparan por acilación de compuestos de (4-alquilamino)fenilo.

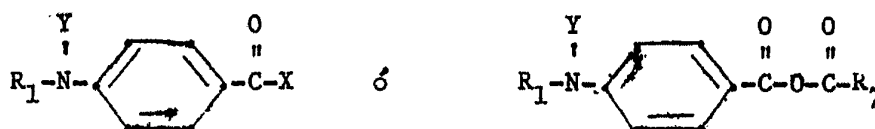
Métodos alternativos de preparación son por alquilación reductora de un compuesto de 4-aminofenilo que también puede generarse in situ por reducción de precursores de 4-amino tal como un grupo 4-nitro y similares o por una reducción con hidruro (diborano) de un compuesto de 4-(acilamino)fenilo en un procedimiento especial.

Cuando el reaccionante aromático que se utiliza en los procedimientos de la presente invención comprende una clase particular de sustituyentes se ha observado que pueden utilizarse procedimientos adicionales para preparar eficiente y eficazmente los compuestos de la presente invención.

Estos procedimientos se dan a conocer además del procedimiento principal de la presente invención para la conveniencia de aquellos que deseen realizar la presente invención y no están destinados a ser utilizados para delimitar de cualquier manera el alcance de la presente invención.

A menos que se indique lo contrario, los símbolos y las definiciones utilizadas en los siguientes procedimientos pertenecen solamente al procedimiento particular en que éstos se utilizan y no deben confundirse con los símbolos iguales o similares utilizados en el resto de la descripción.

Los nuevos compuestos de la presente invención en donde A es $\text{-CNR}_3\text{R}_4$ ó $\text{-C}^{\text{OR}_5}\text{=N-R}_6$ y R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son como se han definido anteriormente pueden prepararse fácilmente tratando un halogenuro de ácido o un anhídrido de ácido mixto de las fórmulas:



en donde X es cloro o bromo, R₇ es alquilo inferior, y R₁ es como se ha definido anteriormente aquí con una amina de la fórmula:

HNR₃R₄ en donde R₃ y R₄ son como se han definido anteriormente aquí.

- 5 Estas reacciones se llevan a cabo preferiblemente en un solvente inerte a una temperatura de 25°-125°C durante un período de tiempo de aproximadamente 30 minutos a 12 horas o más. En el caso del halogenuro de ácido y otros agentes acilantes formadores de ácido, la reacción se lleva a cabo en presencia de un depurador de ácido
- 10 tal como diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina, carbonato de sodio finamente pulverizado, y similares. Los materiales de partida de halogenuro y anhídrido de ácido pueden obtenerse a partir de los correspondientes ácidos 4-(monoalquilamino)benzoicos mediante métodos que son bien conocidos en el arte y
- 15 son descriptos aquí. Sin embargo, un grupo protector Y en el nitrógeno de arilamino debe utilizarse para mejores resultados. El grupo protector más simple es proporcionado por doble protonación de la amina para proporcionar una sal de anilinio antes o durante la formación del agente acilante. La acilación de este grupo amino mediante
- 20 te grupos acilo cuidadosamente seleccionados tales como carbobenciloxi, carbo-t-butoxi, y trifluoracetilo proporciona la protección de este grupo contra la auto-acilación durante la formación de amida. Estos grupos protectores luego se eliminan por hidrogenación catalítica, tratamiento suave con ácido, y tratamiento suave con ál-
- 25 cali, respectivamente. Diversos así denominados ésteres activados bien conocidos por aquellos expertos en el arte de la síntesis de péptidos también pueden utilizarse fácilmente para sintetizar las amidas de la presente invención.

Tales ésteres activados son carboximetilo, 4-nitrofenilo, N-oxisuccinimida, y similares. Con sustratos de amina altamente reactivos tales como hidroxilamina, O-alkilhidroxilaminas, hidracina, alquilhidracinas, y ciertas aminas alquílicas primarias, generalmente
5 ésteres tales como metilo y etilo son suficientemente reactivos para formar aquellas amidas de los ácidos 4-(monoalquilamino)benzoico.

Con ciertas clases de sustratos para la formación de amida, es necesario formar las sales de metal alcalino o de bases orgánicas fuertes de estos sustratos de manera de hacerlos reaccionar con las
10 diversas formas acilantes anteriormente mencionadas de los ácidos 4-(monoalquilamino)benzoicos. Los ácidos aminoalcanocarboxílicos y aminoalcanosulfónicos son zwitteriónicos y deben convertirse en sus sales, apropiadamente in situ. También pueden utilizarse en la forma de sus ésteres y luego hidrolizarse después de la formación de amida.

15 Ciertos sustratos, que son neutros tal como las carboxamidas o escasamente ácido tales como las alcanosulfonamidas, se convierten a sales sódicas reactivas por reacción con hidruro sódico u otros reactivos básicos.

Métodos alternativos de preparación son por alquilación reductora de una 4-aminobenzamida que también puede generarse in situ por
20 reducción de precursores de 4-amino tales como un grupo 4-nitro y similares o por reducción con hidruro metálico o una 4-(acilamino)benzamida. Por ejemplo, n-hexadecanal y 4-aminobenzoilpiperidida son reducidas bajo 1-10 atmósferas de hidrógeno utilizando un catalizador
25 metálico activado, formando 4-(n-hexadecilamino)benzoilpiperidida.

El aldehido parece formarse en cantidades pequeñas in situ en el procedimiento sintético que comprende calentar a una temperatura y presión elevada n-hexadecanol y 4-aminobenzoil piperidida en presencia de un catalizador de níquel Raney activado para proporcionar
30 4-(n-hexadecilamino)benzoilpiperidida.

La reducción con diborano de ciertas 4-(n-hexadecanoil-amino)benzamidas a temperatura ambiente o más durante 1 - 6 horas proporciona el correspondiente 4-(hexadecilaminobenceno).

5 Dos tipos de reacciones de sustitución también proporcionan las 4-(monoalquilamino)benzamidas, esencialmente, reacción de amidas secundarias de ácido 3,4-didehidrobenzoico con una alquilamina (o su sal de metal alcalino) y acilación de Friedel-Crafts de una N-alquilina ó N-acil-N-alquilanilina. El primer tipo de reacción se lleva a cabo tratando una 4-halobenzamida tal como
10 4-bromobenzoil piperidida con la sal de litio, potasio o sodio de una alquilamina (en exceso) tal como n-hexadecilamina en éter dietílico u otro solvente aprótico. El segundo tipo comprende hacer reaccionar N-n-hexadecilanilina y similares ó su derivado N-acetilo con un carbamoil cloruro y cloruro de aluminio anhidro en
15 éter dietílico seco, ó un medio de halocarbono ó hidrocarbono.

Las 4-(monoalquilamino)benzamidas también pueden prepararse por des-acilación de la correspondiente 4-(N-trifluoracetilalquilamino)benzamida haciendo reaccionar con un hidróxido alcalino tal como hidróxido de sodio o potasio en un alcohol inferior, a-
20 gua o un alcohol inferior acuoso a 5°C- 50°C. Alternativamente, la 4-(monoalquilamino)benzamidas pueden prepararse por des-acilación de la 4-(N-carbo-t-butoxi-alquilamino)benzamida con ácido minerales tales como ácido clorhídrico ó bromhídrico, preferiblemente en ácido acético glacial a 0°C-50°C. También, las 4-(monoal-
25 quilamino)benzamidas se preparan por eliminación del grupo protector carbobenciloxi a partir del átomo de nitrógeno de anilino por medio de hidrogenación catalítica.

Los compuestos de la presente invención en donde A es

$\begin{array}{c} R_7 \\ | \\ -C-OR_9 \\ | \\ R_8 \end{array}$ y R_7 , R_8 y R_9 son como se han definido anteriormente y

puede prepararse como sigue:

Los alcoholes libres de la presente invención pueden prepararse a partir de 4-aminofenilcarbinoles, 0-alcanoilésteres
5 de los mismos, ácidos 4-alkuilaminobenzoico, ésteres de los mismos, y a partir de 4-alkuilaminobenzaldehidos ó aductos de los mismos.

Los alcoholes bencílicos (carbinoles primarios) se preparan generalmente por reducción de hidruro metálico de los ácidos 4-mo-
10 noalquilaminobenzoicos ó esterres de los mismos en un solvente apropiado tal como tetrahidrofurano ó éter dietílico a 10°-50°C durante un período de tiempo que consiste en 1-12 horas. Generalmente se prefiere temperatura ambiente. Luego de la destrucción del exceso de hidruro el producto se aísla directa o indirectamente por extracción. El producto se purifica por recristalización en sol-
15 ventres orgánicos tales como los hexanos, ciclohexano y similares. Los hidruros metálicos consisten en hidruro de aluminio y litio y borohidruro de litio. La reducción del ácido 4-monoalquilaminobenzoico ó ésteres del mismo también puede llevarse a cabo con diborano (B_2H_6).

20 Los ésteres de ácido 4-monoalquilaminobenzoico también pueden reducirse a los correspondientes alcoholes bencílicos mediante un método químico empleando sodio en etanol (la reacción de Bouveault-Blanc) ó por un método de hidrogenación catalítica utilizando catalizador de cromito de cobre a una elevada

temperatura y elevada presión.

Los alcoholes primarios y secundarios α -sustituídos-(alquil y aril)benzílicos se preparan a partir de los correspondientes aldehidos o cetonas por reacción con alquil litio ó aril litio en un solvente apropiado tal como dimetoxietano a 10°-50°C durante 10 minutos hasta dos horas, enfriando rápidamente la reacción del mismo, y extrayendo el producto con un hidrocarburo clorado como diclorometano. El producto se purifica por recristalización en un solvente orgánico tal como los hexanos, metil ciclohexano, y similares.

Los alcoholes secundarios y terciarios de la presente invención también pueden prepararse mediante la reacción clásica de Grignard con reactivos tales como alquil-Mg-halógeno, aril-Mg-halógeno ó los correspondientes aldehidos y cetonas en solventes apropiados tales como dietileter y tetrahidrofurano. Las mezclas de reacción generalmente se tratan con un reactivo tal como cloruro de amonio acuoso, y el producto del mismo se aísla y se purifica por extracción y recristalización.

Los 4-alquilaminofenilcarbinoles de la presente invención también se preparan a partir de los carbinoles primarios, secundarios y terciarios de 4-aminofenilo por alquilación empleando alqui halogenuro, sulfatos tosilato, o mesilatos, con o sin solventes a 50-15-°C utilizando un exceso de aminofenilcarbinol como base o un equivalente de una base orgánica o inorgánica. Los derivados de O-alcanoilo de los aminofenilcarbinoles pueden alquilarse similarmente. Métodos alternativos de preparación son (a) por alquilación

reductora de los diversos tipos de 4-aminofenilcarbinoles con carbonilalcanos apropiados, y (b) por reducción con diborano de 4-alcanoilaminofenilcarbinoles. La alquilación reductora también puede llevarse a cabo sobre 4-aminobenzaldeido y derivados ó sobre 4-aminoacetofenona u otras fenonas en cuyo caso el grupo carbonilo de estos substratos es reducido simultaneamente. Similarmente, 4-alcanoilaminobenzaldeidos y derivados o 4-alcanoilaminoacetofenonas y otras fenonas son sometidas a reducción simultanea o en etapas de la anilida y los grupos carbonilos de fenonas.

Los alcoholes secundarios de la presente invención también pueden prepararse mediante reducción química y catalítica de la correspondientes aminoalquilaminoacetofenonas y monoalquilaminobenzofenonas. Los métodos químicos emplean por ejemplo sodio y alcohol, borohidruro de sodio, y similares. Los métodos catalíticos se emplean por ejemplo catalizadores de níquel en etanol, y similares.

Los N,O-diacilato de alcohol 4-monoalquilaminobencílico puede prepararse por acilación de los alcoholes 4-monoalquilaminobencílico con acil halogenuros ó anhídrido tales como acetil cloruro, anhídrido acético, benzoil cloruro, anhídrido benzoico, anhídrido succínico, etc. en presencia de una base apropiada tal como piridina, trietilamina, y similares con o sin un solvente orgánico.

Los alcoholes N-alcanoil-4-monoalquilaminobencílicos pueden prepararse por tratamiento y los N,O-dialcanoatos con una base tal como hidróxido de potasio en un solvente alcoholico tal como

metanol, etanol y similares. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente hasta la temperatura de reflujo del alcohol empleado. El tiempo de reacción es de 30 minutos a 6 horas.

Los O-acilatos de alcohol 4-monoalquilaminobencílico pueden prepararse generalmente como sigue. Se agrega acetil bromuro a una solución del alcohol bencílico libre en un solvente ácido tal como ácido trifluoracético, y la mezcla se agita durante un corto tiempo (15 minutos a dos horas). Se agrega agua, y la solución se evapora en vacío. El residuo se trata con éter etílico para proveer los O-acilatos en la forma de su sal bromhídrica. El tratamiento de esta última con sales orgánicas alcalinas tales como acetato de sodio genera los O-acilatos de alcohol 4-monoalquilaminobencílico.

Los compuestos de la presente invención en donde A es Z R₁₀ y Z y R₁₀ son como se han definido anteriormente pueden prepararse fácilmente como sigue:

Los aldehídos libres de la presente invención pueden prepararse por tratamiento con hidruro de di-isobutilaluminio con agitación del correspondiente benzonitrilo en un solvente aromático tal como tolueno al 10-50°C durante un período que se extiende de media hora a 5 horas. Luego de la destrucción del exceso de hidruro, el producto se aísla directa o indirectamente por extracción. El producto se purifica por recristalización en solventes orgánicos tales como hexano, ciclohexano y similares. Los aldehídos también pueden prepararse por hidrogenación catalítica ó reducción con hidruro metálico de un cloruro de ácido apropiadamente prote-

gido tal como N-carbobenciloxi-4-(hexadecilamino)benzoilcloruro
ó de una amida tal como 4-(hexadecilamino)benzoildimetilamida. Los
cloruros de ácido tales como los precedentes tambien pueden utili-
zarse para formar los aldehidos haciéndolos reaccionar con cianuro
5 de potasio y quinolina ó, alternativamente, con toluensulfonilhi-
drazida seguido por alcali y calentamiento. Los aldehidos también
se hacen por reacción de una N-alquilanilina apropiadamente N-pro-
tegida con dimetilformamida y oxiclорuro de fósforo, introduciendo
de este modo el grupo aldehido al anillo

10 Los aldehidos de la presente invención se preparan por al-
quilación de acetales cíclicos o acíclicos apropiados tales como
etilenacetal 4-aminobenzaldehido con alquil halogenuro ó mesilatos.
El aldehido libre luego se forma por hidrólisis del acetal. Los
compuestos de la presente invención también se sintetizan por al-
15 quilación reductora de aldehidos, cetonas o sus acetales con
carbonilalcano apropiados y reducción catalítica o química y por
reducción con diborano de sus derivados de N-alcancilo. Estos pro-
cedimientos reductores también pueden emplear compuestos que con-
tienen grupos que sirven como precursores del grupo amino tal como
20 grupos nitro y similares.

Los compuesto de oxiacetilos de la presente invención se
preparan a partir del correspondiente ácido benzoico que inicial-
mente se convierte en su clorhidrato de cloruro de ácido con un
reactivo tal como tionil cloruro, a 0°-5°C. El tratamiento de
25 estos cloruros de ácido con diazometano a 0°C se genera las
diazocetonas. La reacción de estas últimas con ácidos minerales
en solventes tales como tetrahidrofurano provee los compuestos
de oxiacetilo libres que puede aislarse por extracción y cromatografía.

tografía. La reacción de las diazocetonas con ácidos alifáticos tales como ácido acético y pivalitos proporciona los correspondientes alcanoil ésteres que pueden aislarse por extracción y cromatografía.

5 Los N,O-diacilatos de 4-monoalquilamino-oxiacetofenonas pueden prepararse por acilación de los compuestos libres con acil halogenuros o anhídridos tales como acetyl cloruro, anhídrido acético, benzoyl cloruro, anhídrido benzoico, anhídrido succínico, etc, en presencia de una base apropiada
10 tal como piridina, dietilamina, y similares con o sin un solvente orgánico.

Los compuestos de la presente invención en donde A es $-(CH_2)_m-Y$ y m e Y son como se ha definido anteriormente, pueden prepararse fácilmente como sigue:

15 Los nitrilos y tetrazoles libres de la presente invención pueden prepararse generalmente como sigue. p-Aminobenzonitrilo en un solvente orgánico tal como hexametilfosforamida se calienta con un alquil (C_8-19) bromuro a una temperatura de 80-130°C durante 8-24 horas, enfriando la mezcla, agregando
20 agua, y aislado el producto del mismo. Los nitrilos pueden purificarse por recristalización de un par solvente tal como éter-hexano. Los acetonitrilos se preparan correspondientemente empleando p-aminofenilacetónitrilo a 50°-80°C.; similarmente, los β-propionitrilos a partir de β-(aminofenil)propionitrilo.
25 De estos alquilaminonitrilos también se preparan por alquilaciones que emplean otros alquil halogenuros, sulfatos, tosilatos o mesilatos con o sin solvente a 50°-150°C, utilizando un equivalente de una base orgánica o inorgánica en lugar de un exceso del amino nitrilo como base. La alquilación de las

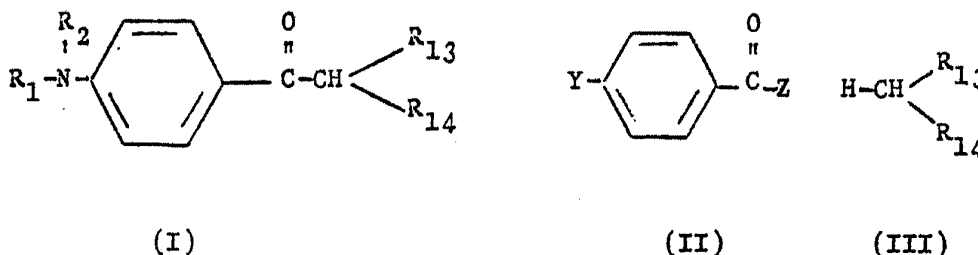
sales de metal alcalino de 4-acilaminobenzonitrilos se realiza similarmente. Métodos alternativos de preparación son por alquilación reductora de aminonitrilo con carbonilalcano apropiados o por reducción con diborano de alcanoil aminonitrilos ó de cloroimida formados a partir del mismo. La aminación de 4-fluorbenzonitrilo en exceso de alquilamina caliente como solvente o de 4-bromobenzonitrilo y diisopropilamida de litio en exceso de alquilamina fría son procedimientos sintéticos adicionales. El grupo nitrilo puede generarse a partir de aldehidos ó sus derivados por conversión a oximas y tratamiento con anhídrido trifluoracético, seguido por eliminación-alcalina del grupo N-trifluoracetilo. Los alquilamino nitrilos pueden prepararse similarmente a partir de derivados de N-alcanoilo con alcali y a partir de intermediarios N-protectidos tales como derivados de N-t-butiloxicarbonilo con ácido. El grupo nitrilo en los acetonitrilos y β -propionitrilos puede sintetizarse a partir de alquilamino(benzoil y β -fenetil)halogenuros, etc. y cianuros alcalinos en solventes polares a 40-120°C empleando grupos N-protectores cuando se desee.

20 Los 5- \overline{p} -alquil(C₈-C₁₉)aminofenil]tetrazoles se preparan tratando un p-alquil(C₈-C₁₉)aminobenzonitrilo con azida sódica y cloruro de amonio en un solvente orgánico tal como dimetilformamida a una temperatura de 100-140°C durante 24-28 horas, y luego aislando el producto del mismo después de la adición de agua. Los 5- \overline{p} -alquil(C₈-19) aminobencil]tetrazoles pueden prepararse correspondientemente empleando un p-alquil(C₈-19)aminofenilacetionitrilo; y β - \overline{p} -alquil(C₈-19)-aminofenil]propionitrilos se convierten en los 5- β - \overline{p} -

alquil(C₈₋₁₉) aminofenil]etiltetrazoles. La acetilación de monoalquilaminonitrilos en piridina con agentes acilantes tales como anhídrido acético, acetyl cloruro y similares a 20°-40°C durante 1-24 horas provee los derivados de N-acetilo después de la adición de agua.

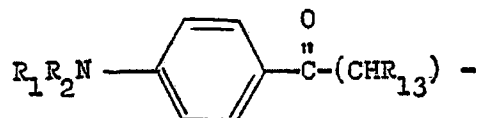
Los compuestos de la presente invención en donde A es $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}$ R₁₃ R₁₄ y R₁₃ y R₁₄ son como se han definido anteriormente, pueden prepararse fácilmente como sigue:

Ciertas de las 4'-(monoalquilamino)-acetofenonas 2-sustituídas (I) de la presente invención pueden prepararse por reacción del derivado de ácido benzoico (II), donde Y es R₁- $\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{N}}}$ o un grupo



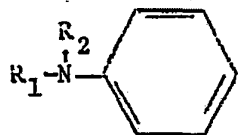
convertibles al mismo tal como N-T-butiloxi carbonil-alquil-amino, N-trifluoroacetyl-alquilamino, N-benciloxi carbonil-alquilamino, alquilamonio (R₁-NH₂⁺), nitro, o azido y en donde Z es un grupo halogenuro, un grupo anhídrido mixto tal como aciloxi, alquil o aril sulfoniloxi y similares, un éster normal tal como metilo, un éster activado tal como carboxi o carboalcoxi metilo, 4-nitrofenilo y similares, un N-óxido tal como N-oxisuccinimida y similares, o una amida activada tal como 1-imidazolilo o similares, con dos moles de una sal reactiva (por ejemplo, sodio, trietilamina) o un celato metálico (por ejemplo, calcio, cobre, etc) o con

un derivado reactivo (por ejemplo halo o similar) del compuesto metileno (III) en cuyo caso es una carga negativa en el átomo de carbono cuyo grupo carbonilo está en la forma protegida como un derivado de ciano amino, dimetilhidrazona ó similares. Una preparación alternativa de I es la reacción del carbanión

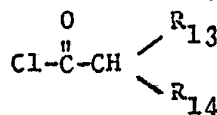


con $Z-R_{14}$. En la mayoría de los casos, la sal de sodio ó de base orgánica de III es la forma reactiva utilizado en la reacción.

R_1 , R_{13} y R_{14} son como se han definido anteriormente excepto donde el grupo en sí interferiría con la reacción (por ejemplo, carboxi). En algunos casos, la etapa final de la preparación de las 4'-(alquilamino)acetofenonas 2-substituidas es la eliminación de un grupo N-arilo(-N-R₂), especialmente grupos protectores N-acilo. Tales compuestos N-acilo surgen como se ha descrito anteriormente ó por medio de una acilación de Friedel-Crafts del derivado de anilina (IV) con un acetyl cloruro disubstituido (V) y similares.



(IV)



(V)

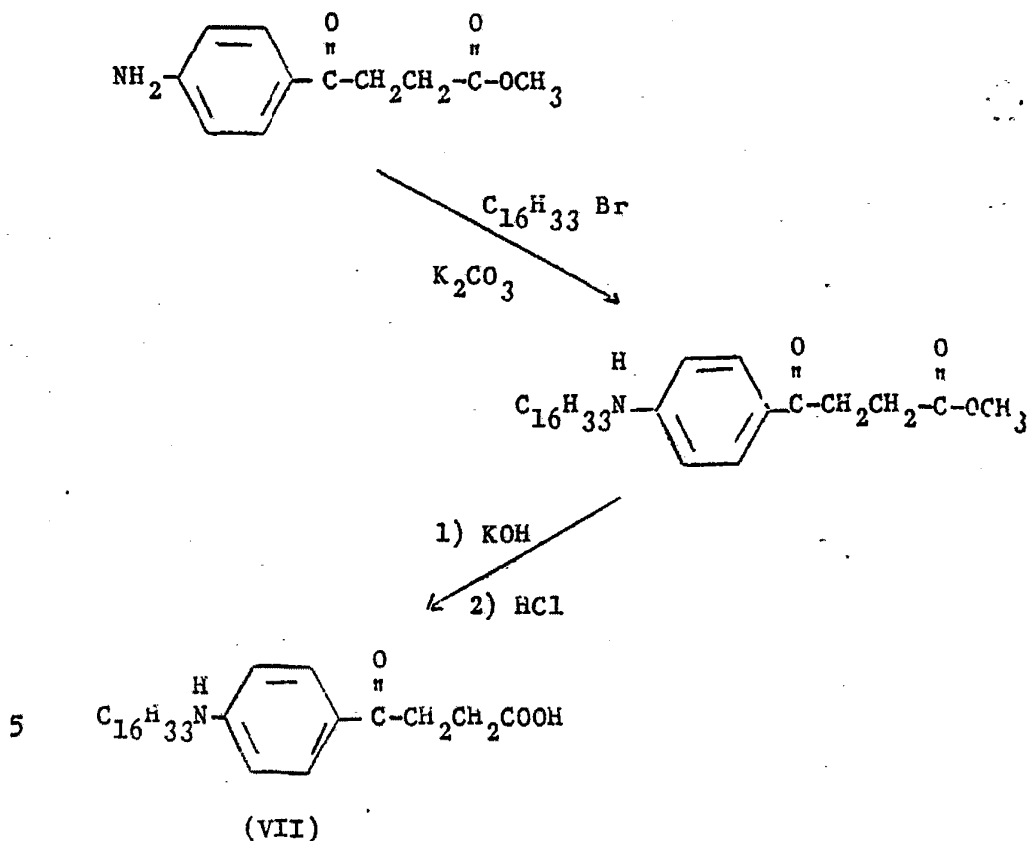
El derivado de ácido benzoico(II) se agrega en general a la sal de sodio preformada del compuesto metileno (III) para proporcionar el producto deseado. Sin embargo, la sal de sodio a veces se prepara en presencia (II), como lo son generalmente las sales de enolato de trietilamina, piridina y similares. La preparación de la sal de sodio puede lograrse por reacción de hidruro de sodio u otras bases apropiadas con el compuesto metileno (III) en un solvente apropiado tal como 1,2-dimetoxietano,

tetrahidrofurano, etc. La reacción de la sal de sodio con el derivado de ácido benzoico se lleva a cabo a temperaturas de 0°-110°C. Un ejemplo típico de este método general es la reacción de la sal de sodio de dietilmalonato con p-(hexadecilamino)benzoilcloruro para proporcionar dietil ácido de p-(hexadecilamino)benzoilmalonato. Deberá observarse que este tipo de reacción incluye compuestos en donde R₃ es hidrógeno tal como el caso donde (III) es dimetilsulfona. Puede informarse sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de estos productos tratando las 4-(monoalquilamino)acetofenonas con ácidos apropiados, tal como ácido clorhídrico, etc. Además pueden obtenerse sales de enolato y carboxilato farmacológicamente aceptable de estos compuestos por tratamiento con una base apropiada.

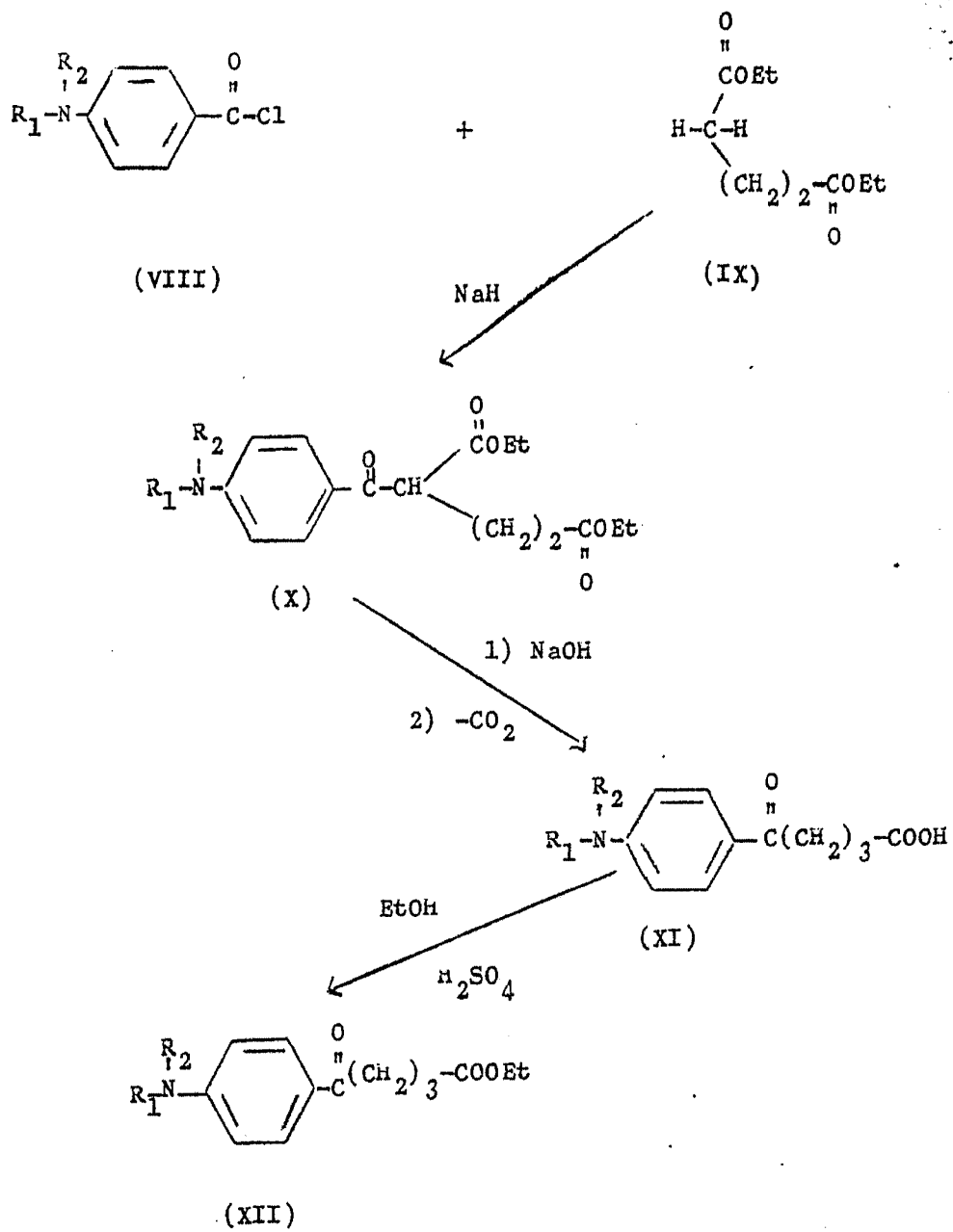
Deberá observarse que alguno de estos compuestos ceto existen como mezclas con uno o más formas enólicas, predominando a menudo una forma. Tal es el caso de etil 2-ciano-2-p-(hexadecilamino)benzoilacetato, que existe predominantemente en la forma

OH CN
etanólica $C_{16}H_{33}NH-C_6H_4-\overset{\overset{OH}{|}}{C}=\overset{\overset{CN}{|}}{C}-COOC_2H_5$. En otros casos tales como cuando R₁₃ y/o R₁₄ son arilo, estarán presentes las dos o tres posibles formas enólicas.

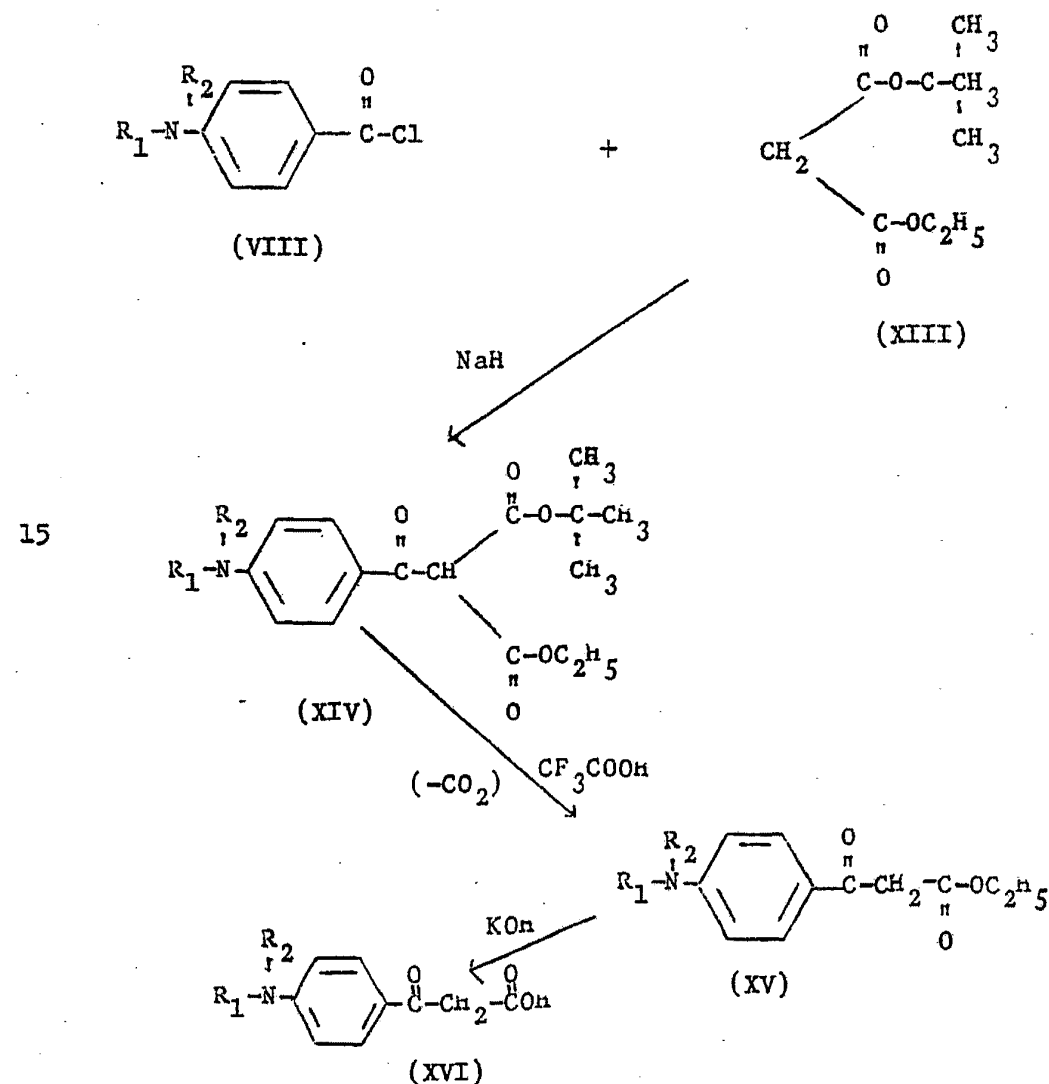
El procedimiento precedente también es utilizado para preparar las 4^{ta}-(monoalquilamino)acetofenonas 2-substituidas donde R₁₃ es hidrógeno y R₁₄ es alcoxicarbonilmetilo. Por ejemplo, alquilación de metil 3-(p-aminobenzoil)propionato con hexadecilbromuro proporciona metil-3-p-(hexadecilamino)benzoilpropionato. La hidrólisis del éster con hidróxido de potasio proporciona ácido 3-p-(hexadecilamino)benzoilpropiónico (VII).



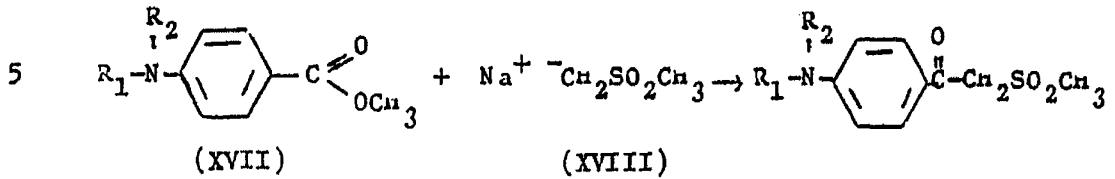
Los ácidos carboxílicos relacionados donde R_{13} es hidrógeno y R_{14} es carboxietilo o éster o un grupo carboxialquilo de cadena más larga pueden prepararse por aroilación de un carbanión apropiado como se describió anteriormente. La reacción del cloruro de ácido (VIII) con el α -carbanión de sodio de un éster de ácido dicarboxílico (IX) proporciona un compuesto (X) que puede hidrolizarse al diácido y simultáneamente monod Descarboxilarse al ácido deseado (XI). Una simple esterificación del ácido proporciona el éster (XII). Por ejemplo,



En el caso de un ácido p-(alquilamino)benzoilacético, en donde R_{13} es carboxi y R_{14} es hidrógeno y en (I), se emplea un procedimiento modificado. La reacción del cloruro de ácido apropiado (VIII) con la sal de sodio de *t*-butil etil malonato (XIII) como se describió anteriormente, proporciona el malonato sustituido (XIV). El grupo *t*-butilo luego se elimina selectivamente con ácido y este es acompañado por descarboxilación para proporcionar el etil p-(alquilamino)benzoilacetato (XV). El ácido (XVI) se obtiene por hidrólisis cuidadosa del éster o por uso del di-*t*-butil éster.



Otra variación del método de acilación general es la reacción a 10°-100°C de un éster normal (XVII) o un éster activado con un carbanión de un compuesto metileno apropiado (III) tal como XVIII.



Los compuestos de la presente invención en donde A es $\text{-C}(=\text{O})\text{-OR}_{15}$ y R_{15} es como se ha definido anteriormente pueden prepararse fácilmente tratando un halogenuro de ácido, anhídrido de ácido mixto, o éster activado de las fórmulas:

10



en donde X es cloro o bromo, R_4 es un éster activado o una porción molecular de amida o un grupo acilo y R_1 es como se ha definido anteriormente aquí con un compuesto hidroxilo de la fórmula: HOR_{15} en donde R_{15} es como se ha definido

15

anteriormente aquí. Estas reacciones se llevan a cabo preferiblemente en un solvente inerte a una temperatura de 25°-125°C durante un período de tiempo de aproximadamente 30 minutos a 18 horas o más. En el caso del halogenuro de ácido y otros
5 agentes acilantes formadores de ácido, la reacción se lleva a cabo en presencia de un depurador de ácido tal como diisopropiletilamina, 4-dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina, carbonato de sodio finamente pulverizado, y similares. Los materiales de partida de halogenuro y anhídrido de ácido
10 pueden obtenerse a partir de los correspondientes ácidos 4-(monoalquilamino)benzoico mediante métodos que son bien conocidos en el arte o se describen aquí. Sin embargo, un grupo protector Y en el nitrógeno de arilamino se utiliza para mejores resultados. El grupo protector más simple es
15 proporcionado por doble protonación de la amina para proporcionar una sal de anilino antes o durante la formación del agente oxidante. La acilación de este grupo amino por grupos acilo cuidadosamente seleccionados tales como carbobenciloxi, carbo-t-butoxi, y trifluoracetilo proporciona la protección
20 de este grupo contra la auto-acilación durante la formación de la amida. Estos grupos protectores luego se eliminan por hidrogenación catalítica, tratamiento suave con ácido, y tratamiento suave con álcali, respectivamente. Los ésteres o amidas activadas, que son utilizadas para sintetizar los ésteres de la presente invención, son carboximetilo, 4-nitro-
25 fenilo, N-oxisuccinimida, 1-imidazolilo y similares.

Ciertos casos, el tratamiento de ácidos o ésteres comunes tales como metilo o etilo con un exceso de un sustrato apropiado que contiene hidroxil en presencia de un ácido Lewis ó mineral tal como trifluor de boro, ácido sulfúrico, ó ácido clorhídrico es suficiente para convertir los ésteres ó ácidos 4-(monoalquilamino) benzoicos a los ésteres apropiados.

Con ciertas clases de sustratos para la formación de ésteres, es necesario formar las sales de metales alcalinos o de bases orgánicas fuertes de los ácidos 4-(monoalquilamino)benzoicos de manera de hacerlas reaccionar con los diversos sustratos precedentemente mencionados que contienen halo-, metano sulfonato, ó p-tolueno sulfonato. Con ciertos β -carbonil ésteres, es necesario preformar la sal de alcohol enólico, con una base apropiada tal como hidróxido de sodio o potasio, los carbonatos alcalinos, ó ciertas aminas terciarias tales como trietilamina, diisopropiletilamina, n,N-dimetilbenzilamina o similares, ó en algunos casos, la sal de cobre de la forma inólica del β -carbonil éster puede emplearse para reaccionar con un ácido 4-(alquilamino)benzoico apropiadamente protegido, activado por acilación, para formar β -acrilato y sustituidos ó insustituidos.

Ciertos ésteres de 4-(monoalquilamino)benzoatos pueden prepararse mediante la reacción de ácidos 4-(monoalquilamino)benzoicos con compuestos diazoalquilo tal como diazoacetato de etilo y similares, que se obtienen por reacción por ácido nitroso ó alquilnitrito sobre ésteres de α - ó β -aminoalcanoato.

Métodos alternativos de preparación son por alquilación re-

ductora de ésteres de 4-aminobenzoato ó por reducción con hidruro metálico de un éster de 4-(acilamino)benzoato. Por ejemplo, se reducen n-hexadecanal y etil 0- $\left[\begin{array}{c} \text{4-aminobenzoil} \\ \text{glicolato} \end{array} \right]$ bajo 1-10 atmosferas de hidrógeno utilizando un catalizador metálico 5 activado, formando etil $\left[\begin{array}{c} \text{4-(hexadecilamino)benzoil} \\ \text{glicolato} \end{array} \right]$. La reducción con diborano de ciertos ésteres de 4-(hexadecanoilamini)-benzoato a temperatura ambiente, durante 1-16 horas proporciona los correspondientes ésteres de 4-(hexadecilamino)benzoato.

10 Dos tipos de reacciones de sustitución también proporcionan los ésteres de 4-(monoalquilamino)benzoato, primeramente, reacción de ésteres 3,4-didehidrobenzoico con una alquilamina (ó su sal de metal alcalina). Acilación Friedel-Crafts de una N-alquilanilina ó N-acil-N-alquilanilina también proporciona ciertos ésteres de 4-(monoalquilamino)benzoato ó intermediarios de los mismos. El 15 primer tipo de reacción se lleva a cabo tratando un éster de 4-halobenzoato tal como fenil 4-bromobenzoato con sal de litio, potasio o sodio de exceso de alquilamina tal como n-hexadecilamina en éter dietílico u otro solvente aprótico. El segundo método comprende hacer reaccionar N-hexadecilanilina y similares ó su derivado 20 N-acetilo con un carboalcoxi cloruro y cloruro de aluminio anhidro de un éter dietílico seco, un medio de halocarbono ó hidrocarbono.

Los ésteres de 4-(monoalquilamino)benzoato también se preparan por desacilación del correspondiente éster de 4-(N-trifluoroacetil-alquilamino)benzoato haciendo reaccionar con un carbonato 25 alcalino tal como carbonato de sodio ó potasio en un alcohol inferior, agua o un alcohol inferior acuoso a 5°C -50°C. Alternati-

vamente, los ésteres de 4-(monoalquilamino)benzoato pueden prepararse por desacilación del éster de 4-(N-carbo-t-butoxi-N-alquilamino)benzoato con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico ó bromhídrico, preferiblemente en ácido acético glacial ó con
5 ácido trifluoracético anhidro a 0°C-50°C. También, los ésteres de 4-(monoalquilamino)benzoato se preparan por eliminación del grupo protector carbobenciloxi a partir del átomo de nitrógeno de anilino por medio de hidrogenación catalítica o tratamiento con un ácido mineral tal como ácido bromhídrico, preferiblemente en ácido acético
10 tico glacial.

Los ésteres de ácido glicérico de la presente invención se preparan por oxidación cuidadosa de los ésteres de 4-(alquilamino)benzoil glicelaldehído; también pueden prepararse directamente por esterificación de ácido glicérico o por reacciones que utilizan
15 sus análogos de 3-cloro ó 2,3-epóxido. Las α -[4-(alquilamino)benzoiloxi]alcanoilamidas pueden prepararse haciendo reaccionar el ácido 4-(alquilamino)benzoico apropiadamente protegido y activado con una cianohidrina seguido por hidrólisis ácida, o por aminación de un éster apropiado tal como metilo o etilo con un a mono o dial-
20 quilamina, preferiblemente en un solvente alcoholico. Las aminas también pueden prepararse haciendo reaccionar la amida apropiada con un éster de carboxilato activado.

Los β -[4-(alquilamino)benzoiloxi]propionato se preparan por reducción catalítica a 1-10 atmósferas de hidrógeno a partir de los
25 correspondientes derivados de acrilato. También pueden prepararse por tratamiento de β -halo, β -metanosulfonato ó β -p-toluenosulfonato

alcanoatos con una sal alcalina de un ácido 4-(alquilamino)benzoico en un solvente inerte a 25°-100°C.

Los compuestos de la presente invención en donde A es

$$\text{-(X)}_p\text{-}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{(C)}_q\text{-M}$$
 pueden fácilmente prepararse como sigue:

5. Las N-alquilanilinas de la presente invención se preparan por reacción de los compuestos aminofenilos apropiados con agentes alquilantes apropiados tales como alquilhalogenuros, sulfatos, tosilatos ó trifluorometanosulfonatos con o sin solventes a 30°-150°C. Solventes apropiados son alcoholes inferiores, N,N-dimetilformamida, 10 N,N-dimetilacetamida, diglima, acetonitrilo, tolueno, benceno, hexametilfosforamida y similares. La reacción puede llevarse a cabo con 2 equivalentes del sustrato de aminofenilo con un equivalente más un equivalente de base tal como una base orgánica no reactiva tal como diisopropiletilamino ó un carbonato o bicarbonato 15 alcalino ó con una cantidad catalítica de polvo de cobre cuando se utiliza alquilhalogenuro como los agentes alquilantes. Una alquilación similar de la sal sódica (formada con hidruro de sodio) de la porción molecular de anilida de compuestos de 4-acetaminofenil proporciona los compuestos de N-acetilo de la estructura I, que 20 también se preparan por acilación de los compuestos de (4-alquil-amino)fenilo.

Métodos alternativos de preparación son por alquilación reductora de un compuesto de 4-aminofenilo que también puede generarse in situ por reducción de los precursores de 4-amino tal como un 25 grupo 4-nitro ó similares o por reducción de hidruro (diborano) de

un compuesto de 4-(acilamino)fenilo en un procedimiento especial. En alquilación reductora por ejemplo, n-hexadecanal u otros carbonilalcanos y ácido 4-aminofenilpropiónico se reducen bajo 1-10 atmósferas de hidrógeno utilizando un catalizador metálico activado formando ácido 4-(hexadecilamino)fenil propiónico y similares.

5 Reducción con diborano de compuestos de 4-(hexadecanoilamino)fenilo en sí formados por la alquilación reductora tal como etil 4-(hexadecanoilamino)fenilpropionato a temperatura ambiente o mas durante 1-6 horas proporciona cierto producto por reducción de la porción

10 molecular de éster como así también los correspondientes análogos deseados de 4-(hexadecilamino)fenilo. Por lo tanto, de manera de preparar los ésteres de ácido 4-(alquilamino)fenilalcanoico; alquenoicos y alquinoicos que es ventajoso formar la correspondiente alquilcloroimida a partir de los hexadecanoilaminos feniléster tales

15 como etil 4-(hexadecanoilamino)fenilpropionato con oxiclورو de fósforo y una base, y luego reducir la porción molecular de cloroimida a alquilamino con borohidruro de sodio.

Los ácidos 4-(monoalquilamino)fenilcarboxílico de la presente invención se preparan a menudo a partir de su correspondiente ácido

20 p-aminofenilcarboxílico mediante la sucesión que involucra esterificación del ácido carboxílico con etanol, seguido por alquilación de la función amino con el C_8-C_{19} alquilbromuro y carbonato de potasio en hexametilfosforamida a 40°-140°C durante 2-20 horas. Los ácidos libres luego se liberan por hidrólisis del éster con hidró-

25 xido de sodio alcohólico acuoso a 80°C durante 2-10 horas; las sales de sodio resultante luego se tratan con ácido mineral diluido para formar el ácido carboxílico. Alternativamente, los ácidos

libres pueden prepararse por hidrólisis de los correspondientes nitrilos ó diversas amidas. La porción molecular carboxílica también es generada por oxidación de los correspondientes aldehidos, a menudo con el uso de un grupo protector de aminas tal como tri-
5 fluoracetilo o t-butoxicarbonilo. Los ácidos 4-aminofenilo carboxílicos utilizados como material de partida son comercialmente asequibles o se preparan por métodos descritos aquí.

Los ácidos 4-aminofenilalquenoicos, si no son comercialmente asequibles, se preparan por condensación de los apropiados aldehidos
10 o por deshidratación de los ácidos 4-(alquilamino)fenilcarbinolalcanoico. Por ejemplo se obtienen de ácido 5-(p-hexadecilaminofenil)-2,4-pentadienoico mediante la reacción de Wittig de 4-(hexadecilamino)benzaldehido con el reactivo Wittig, dietil 4-fosfonocrotonato. Estos ácidos alquenoicos también se preparan por calentamiento
15 de 4-(N-decil-N-metilamino)benzaldehido y similares con carbanion de acetato de etilo sódico con una mezcla de acetato de etilo, anhídrido acético y acetato de potasio. El segundo método es ilustrado por la deshidratación de etil 3-(4-alquilaminofenil)-3-hidroxi-
propionato para proporcionar etil-3-(4-alquilamino)cinamato.
20 Los análogos acetilénicos resultan de la deshidrobromación de etil-3-(alquilaminofenil)-2,3-dibromopropionato, sus isómeros, ó análogos N-acilo para formas etil 4-(alquilamino)fenilpropiolato y similares. Los ácidos acetilénicos también se forman a partir de sales metálicas de 4-(alquilamino)fenilacetileno por carboxilación
25 con dióxido de carbono. Los 4-(alquilamino)fenilacetileno también son utilizados por (a) N-acilación con t-butil azidofórmato y (b) conversión a la sal de acetilida de litio y reacción en tetrahidro-

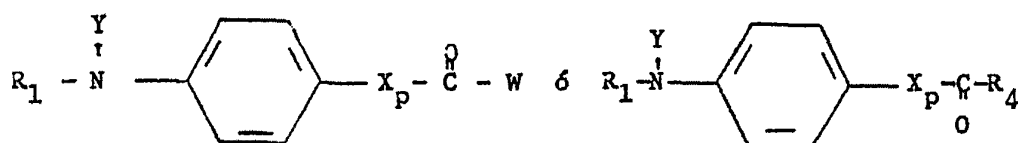
furano en -20°C con eterato de trifluoruro de boro para formar el correspondiente triaralquilborano, $(\text{RR}'\text{NC}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{C})_3\text{B}$. Este último en la misma solución a -20°C se hace reaccionar con etil diazoacetato seguido por agua para proporcionar el éster butinoico

5 $4\text{-RR}'\text{NC}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$.

Los 4-hexadecilaminofenilalquil carbinoles de la presente invención se obtienen fácilmente por reducción de los correspondientes etiléster con hidru o de aluminio y litio a 20°C .

Los nuevos ésteres y amidas de la presente invención pueden prepararse fácilmente tratando halogenuro de ácido, anhídrido de

10 ácido mixto, ó ester o amida activada de la fórmula:



en donde W es cloro o bromo, R_4 es una porción molecular activada de éster o amida o un grupo acilo y R_1 es como se ha definido

15 anteriormente aquí; con un compuesto hidroxil ó una amina o una sal de una carboxamida o sulfonamida. Estas reacciones se llevan a cabo preferiblemente en un solvente inerte a una temperatura de $50^{\circ}\text{-}125^{\circ}\text{C}$ durante un período de tiempo de aproximadamente 30 minutos a 18 horas o más. En el caso del halogenuro del ácido u otros

20 agentes acilantes formadores de ácido, la reacción se lleva a cabo

en presencia de un depurador de ácido tal como diisopropiletilamina 4-dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina, carbonato de sodio finamente pulverizado, y similares. Un grupo protector Y en el nitrógeno de arilamina es utilizado para mejores resultados.

- 5 El grupo protector mas simple es proporcionado por doble protonación de la amina para proporcionar una sal de anilinio antes o durante la formación de la forma acilante del grupo carboxilo. La acilación de este grupo anilino por grupos acilos cuidadosamente seleccionados tales como carbobenciloxi, carbo-t-butoxi, y trifluoracetilo
- 10 proporciona la protección de este grupo contra la auto acilación durante la formación de la amida. Estos grupos protectores luego se eliminan por hidrogenación catalítica, tratamiento suave con ácido, y tratamiento suave con alcali, respectivamente. Otros grupos N-acilo como acetilo, succinoilo, y similares son eliminados por
- 15 métodos convencionales. Esteres y amidas activadas, útiles para sintetizar los ésteres y amidas de la presente invención, son carboximetilo, 4-nitrofenilo, N-oxisuccinimida, 1-imidazolil y similares. En ciertos casos, el tratamiento de los ácidos con un exceso del sustrato que contiene hidroxil en presencia de un ácido Lewis
- 20 o mineral tal como trifluoruro de boro, ácido sulfúrico, ó ácido clorhídrico es suficiente para convertir los 4-(monoalquilamino)fenil ácidos a los correspondientes ácidos. Para formar ciertos ésteres, es conveniente formar las sales de metales alcalinos o bases organicas fuertes de los 4-(monoalquilamino)fenil ácidos de
- 25 manera de hacerlos reaccionar con diversos compuestos halo.

Los imidatos de la presente invención se preparan mediante (1) adición catalizada por ácidos de hidroxialcanos a los correspondientes nitrilos o (2) formación intramolecular a partir de 2-haloetil o 3-halopropil amidas como así también a partir de 2-hidroxi-etil o 3-hidroxi-propil amidas cuando se tratan con un agente de condensación tal como tionil cloruro.

5

Los ácidos, amidas o ésteres 4-alquilamino(fenilalcanoico) también se preparan mediante reducción catalítica, a 1-10 atmósferas de hidrógeno, de los correspondientes derivados alcanoicos o alquinoicos.

10

La reducción de nitrilos tal como 4-(hexadecilamino)-hidrocinamonitrilo con cloruro estánico con gas cloruro de hidrógeno, seguido por hidrólisis en agua caliente provee 4-(hexadecilamino)hidrocinamaldehído (y aldehídos análogos) de interés. Esta reducción también se realiza convenientemente con hidruros metálicos tales como hidruro de diisobutil aluminio.

15

Los ácidos y derivados 4-(alquilamino)fenilalcanoicos se preparan mediante acilación de Friedel-Crafts de N-acil-N-alquil-anilinas con el apropiado anhídrido de ácido dicarboxílico o medio cloruro de ácido. Los ácidos o ésteres 4-(alquilamino)benzoil-alcanoicos obtenidos mediante ésta o mediante otra síntesis se convierten a los ácidos 4-(alquilamino)fenolalcanoicos, cuando se desea, por reducción con (a) hidracina y alcali en dietilenglicol a 140° durante 3 horas, (b) amalgama de zinc y ácido clorhídrico etanólico a 60° durante 5 horas, (c) fósforo rojo y ácido hidrídrico, o (d) cetalización con 1,2-etaneditiol seguido por desulfuración con níquel Raney. Las amidas de los ácidos 4-(alquilamino)fenilalcanoico se preparan por calentamiento de las correspondien-

20

25

tes 4-(alquilamino)fenil alquil cetonas con polisulfuro de amonio acuoso; la hidrólisis proporciona los ácidos con el mismo número de átomos de carbono que la cetona. Estos ácidos también se preparan haciendo reaccionar halogenuros de 4-(N-t-butiloxi-
5 carbonil-N-alquilamino)fenilmagnesio con 2-(3-halopropil)-2-oxazolininas, seguido por liberación con ácido suave del grupo carboxilo a partir de su forma protegida como la 2-oxazolina, formando de este modo el ácido 4-(alquilamino)fenilalcanoico luego de la eliminación del grupo protector de amina. Similar-
10 mente, el reactivo Grignard precedente puede hacerse reaccionar con 3-bromo trietil ortopropionato en presencia de dilitiotetraclorocuprato para proporcionar los deseados ácidos luego de la eliminación de los grupos protectores a partir de los grupos amino y carboxilo.

15 Ciertos derivados ($\overset{R_2}{\underset{|}{N}}$) del átomo de nitrogeno de amino fenilo son útiles para proveer mayor solubilidad, una absorción intestinal más uniforme y confiable, y por un cierto grado de modificación de la farmacología de los compuestos de la presente invención. Algunos de estos derivados pueden convertirse a la
20 forma correspondiente N-H mediante la acidez del estómago o la alcalinidad del intestino delgado. Otros son convertidos por procedimientos metabólicos. Los metil y carboximetil derivados similares se preparan mediante los métodos precedentes de alquilación, alquilación reductora y reducción de acilamino. Derivados
25 tales como los compuestos de acetilo y succinilo pueden prepararse utilizando acetyl cloruro, anhídrido acético, anhídrido succínico, en presencia de piridina, trietilamina o similares a temperaturas suficientemente moderadas para evitar acilación de la

porción molecular de amida. Los derivados de 1(sulfosódico)alquilo se obtienen por reacción de los derivados de 4-(monoalquilamino)fenilo o intermediarios apropiados en ciertos casos con bisulfito de sodio y un aldehído alifático, un polihidroxialdehído tal como gliceraldehído o glucosa, o cinamaldehído en un medio acuoso orgánico mixto. En el caso de cinamaldehído, las sales de di-sulfonato resultan de la adición del bisulfito al enlace doble de carbono-nitrógeno del intermediario anilo como así también al carbono-carbono del cinamaldehído en sí.

10 La presente invención también contempla el uso de los compuestos de la presente invención y sus sales farmacológicamente aceptables, como así también mezclas de los mismos como los ingredientes activos en preparaciones y composiciones terapéuticas farmacéuticas.

15 Los nuevos compuestos de la presente invención no son solamente potentes agentes hipolipidémicos pero también previenen o disminuyen la formación o ampliación de placas arteriales en mamíferos cuando se administran en cantidades que varían de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 250 mg por kilogramo del peso corporal por día. Un régimen de dosificación preferido para óptimos resultados sería aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, y son empleadas unidades de dosificación tales que se administran en un período de 24 horas un total de aproximadamente 0,15 gramos a

20 aproximadamente 7,0 gramos del compuesto activo por un sujeto de aproximadamente 70 kg de peso corporal. Este régimen de dosificación puede regularse para proveer la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, pueden administrarse diariamente diversas

25

dosis divididas o la dosis puede reducirse proporcionalmente según es indicado por las exigencias de la situación terapéutica. Una decidida ventaja práctica de la presente invención es que el compuesto activo puede administrarse de una manera conveniente mediante la vía oral. Los compuestos de la presente invención ejercen un efecto hipocolesterémico y antiaterosclerótico más poderoso que los coadyuvantes y medicamentos sintéticos anteriormente mencionados. No se sabe como estos nuevos compuestos operan en el suero sanguíneo y no se adelanta ninguna teoría del por qué operan así estos compuestos. No se propone que la presente invención deba limitarse a cualquier mecanismo particular de acción de reducir lípidos en el suero o de mejorar aterosclerosis, o está limitado a compuestos que actúan mediante solamente un mecanismo. 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 de revestimiento duro o blando, o pueden comprimirse en tabletas, o pueden incorporarse directamente con alimentos de la dieta. Para la administración terapéutica oral, los compuestos activos pueden incorporarse con excipientes y utilizarse en la forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, grageas, cápsulas, tónicos, suspensiones, jarabes, sellos y similares. Tales composiciones y preparaciones deben contener por lo menos 0,1% de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, naturalmente, variarse y puede convenientemente estar entre aproximadamente 2 a aproximadamente 60% en peso de la unidad. La cantidad de ingrediente activo en tales composiciones terapéuticamente útiles

es tal que se obtendrá una dosificación apropiada. 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 50 y 250 mg de compuesto activo.

5

Las tabletas, grageas, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: un aglutinante tal como tragacanto de goma, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; 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

10

en cápsula puede contener, además, de los materiales del tipo precedente, un portador líquido. 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 ambos. Un jarabe o tónico puede contener el compuesto activo, sucrosa, como un agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservadores, un colorante, un aromatizante tal como sabor de cereza o naranja. Naturalmente, cualquier material utilizado para preparar cualquier forma de unidad de dosificación debe ser farmacéuticamente pura y substancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, los ingredientes activos pueden incorporarse en preparaciones y formulaciones de liberación sostenida.

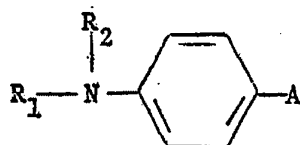
15

20

25

Los ingredientes activos del aspecto de composición terapéutica de la presente invención pueden representarse mediante un compuesto seleccionado del grupo que consiste en aquellos de la fórmula:

5



10

en donde R_1 es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada de la fórmula C_nH_{2n+1} en donde n es un entero de 8 a 19 inclusive; R_2 es hidrógeno o un grupo convertible in vivo al mismo tal como metilo, etilo, carboximetilo, acetilo, trifluoracetilo, succinilo, 1-(sulfo sódico) alquilo inferior, 1-(sulfosódico) polihidroxi-

15

alquilo y 1,3-bis(sulfo sódico) aralquilo; A es $\overset{O}{\parallel}C-NR_3R_4$ en donde R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, carboxi alquilo inferior, carboalcoxi alquilo inferior, alcanilo inferior, carbamilo, di(alquilo inferior) carbamilo, alcanosulfonilo inferior, bencenosulfonilo, sulfo sódico alquilo inferior, sulfo alquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, ciclohexilo, fenilo alquilo inferior y ω -hidroxi alquilo inferior; R_4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi, alcoxi inferior, halo alquilo inferior, fenilo, carboxibenilo, clorofenilo, sulfofenilo sódico, piridilo, piridil alquilo inferior, mono- y poli-hidroxi alquilo inferior, ω -alcoxi inferior alquilo inferior, ω -di(alquilo inferior) amino alquilo inferior,

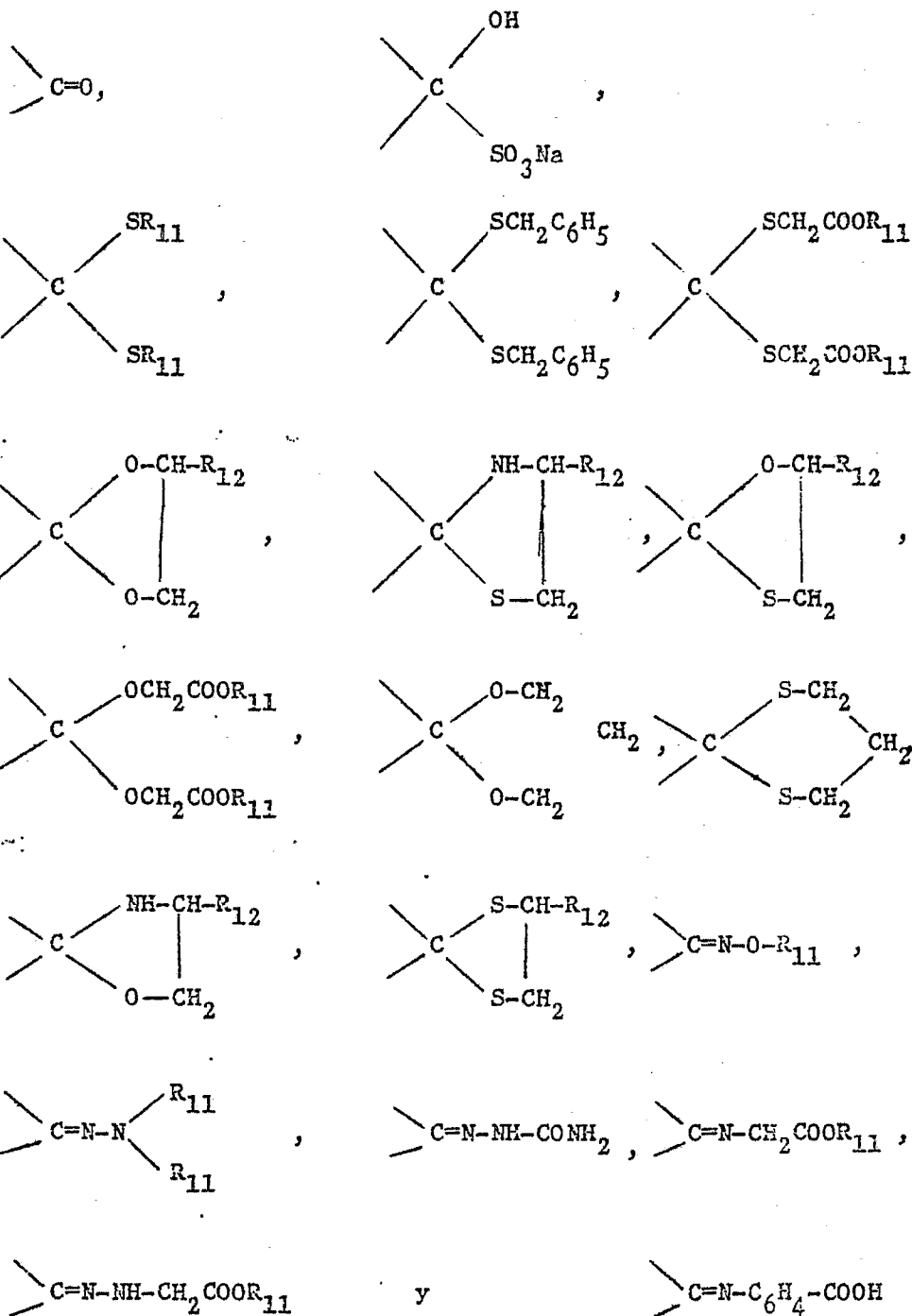
20

ω -piperidino alquilo inferior, ω -pirrolidino hidroxil alquilo inferior, amino, di(alquilo inferior)amino, alcanoilamino inferior, alcanosulfonil amino inferior, N-piperidilo, benceno sulfonilamino, y 4-alquilo inferior-1-piperacino; y R_3 y R_4 tomados juntos con el N(itrógeno) asociado se selecciona del grupo que consiste en pirrolidino, piperidino, morfolino, hexametileno, 4-alquilo inferior-piperidino, 4-alquilo inferior-1-piperacino, 4-fenilpiperacino, 3-pirrolinilo, Δ 3-piperidino, 4-(carboetoxi o carboxi)-3-tiazolidinilo, y 4-carboetoxi-3-oxazolidinilo;

$$\begin{array}{c} OR_5 \\ | \\ -C=N-R_6 \end{array}$$
 en donde R_5 y R_6 son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo inferior, hidroxil alquilo inferior, polihidroxil alquilo inferior, carboxil alquilo inferior, sulfonil alquilo inferior, sulfonato sódico alquilo inferior, y, cuando se toman juntos, alquilen inferior;

$$\begin{array}{c} R_7 \\ | \\ -C-OR_9 \\ | \\ R_8 \end{array}$$
 en donde R_7 y R_8 son individualmente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo que tiene hasta 6 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, fenil alquilo inferior y fenilo sustituido alquilo inferior; R_9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alcanoil que tiene hasta 6 átomos de carbono;

$-Z-R_{10}$ en donde Z es un radical bivalente que se selecciona del grupo que consiste de aquellos de la fórmula:



5

en donde R_{11} es hidrógeno o alquilo que tiene hasta 4 átomos de carbono y R_{12} es hidrógeno, carboxi, carboximetilo, hidroxi-

metilo o alquilo que tiene hasta 3 átomos de carbono; R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo que tiene hasta 6 átomos de carbono con la condición de que cuando Z es carbonilo entonces R_{10} no puede ser metilo, diazometilo, oximetilo, alcanoiloxi inferior metilo, fenilo, fenilo substituido, fenilo alquilo inferior y fenilo substituido alquilo inferior;

$-(CH_2)_m-Y$ en donde Y se selecciona del grupo que consiste en ciano y 5-tetrazolilo, m es 0, 1 ó 2 con la condición de que cuando Y es ciano entonces m no puede ser 0;

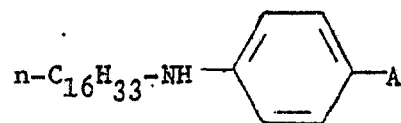
10 $-C(=O)-CH(R_{13})R_{14}$ en donde R_{13} se selecciona del grupo que consiste en ciano, carbamilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, alcanoilo inferior, aroilo, alcoxicarbonilalquilo, y carboxialquilo; R_{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilcarbamilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, alcanoilo inferior, aroilo, alcoxicarbonilalquilo y carboxialquilo;

15 $-C(=O)-OR_{15}$ en donde R_{15} se selecciona del grupo que consiste en arilo insustituido o sustituido, heteroarilo insustituido o sustituido, tetrahidropiraniilo, y un grupo (alquilo inferior, cicloalquilo, alqueno inferior, o hidroxialquilo inferior) sustituido no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono y lleva 1-3 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en carboxi, carboalcoxi, carboxamido, ciano, N,N-dialquilcarboxamido, y 2-dimetilaminoetoxicarbonilo; y

25 $-(X)_p-C(=O)_q-M$ en donde X se selecciona del grupo que consiste en

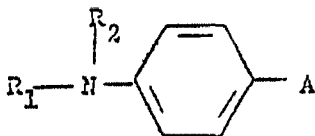
5 C_1-C_4 alquilo, C_2-C_4 -alquenilo, y C_2-C_4 -alquinilo; ramificados o no ramificados; los suscriptos p y q pueden ser 0 ó 1 con la condición de que la suma de p y q debe ser 1 ó 2; M se selecciona del grupo que consiste en carboxilo, formilo, imidoilo, carbanilo sustituido e insustituido, hidroxilo (con la condición de que q es entonces 0 y X consiste en dos o más átomos de carbono) y $COOR_{16}$ en donde R_{16} se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_4 ramificado y no ramificado, (C_1-C_3 alcoxí) alquilo inferior, di(C_1-C_3 alquilo)amino alquilo inferior, 10 C_1-C_3 mono- o dihidroxialquilo, arilo mononuclear, arilmetilo, C_3-C_5 carboalquilo, y C_2-C_5 carboxialquilo y las sales catiónicas y de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 Los ingredientes activos preferidos de: aspecto de composición terapéutica de la presente invención comprenden compuestos de la siguiente fórmula:



en donde A es como se ha definido anteriormente y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 La presente invención también contempla un método para inhibir el desarrollo de lesión aterosclerótica en mamíferos que comprende administrar a dichos mamíferos una cantidad efectiva inhibidora de desarrollo de lesión de un compuesto de la siguiente fórmula:



en donde R₁ es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada de la fórmula C_nH_{2n+1} en donde n es un entero de 8 a 19 inclusive; R₂ es hidrógeno o un grupo convertible in vivo al mismo tal como metilo, etilo, carboximetilo, acetilo, trifluoracetilo, succinilo, 1-(sulfo sódico) alquilo inferior, 1-(sulfo sódico) polihidroxi-
5 alquilo y 1, 3-bis(sulfo sódico)) aralquilo;

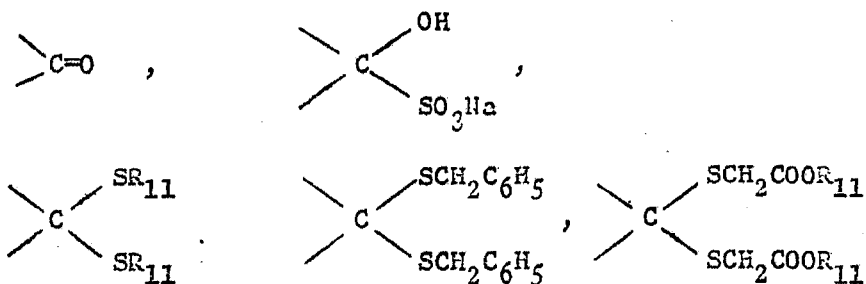
A es $\begin{matrix} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{NR}_3\text{R}_4 \end{matrix}$ en donde R₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, carboxi alquilo inferior, carbo-
10 alcoxi alquilo inferior, alcanoil inferior, carbamoilo, di(alquilo inferior) carbamoilo, alcanosulfonilo inferior, benceno sulfonilo, sulfo sódico, alquilo inferior, sulfo alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, ciclohexilo, fenilo alquilo inferior y ω-hidroxi alquilo inferior; R₄ se selecciona del
15 grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, halo alquilo inferior, fenilo, carboxifenilo, clorofenilo, sulfofenilo sódico, piridilo, piridil alquilo inferior, mono- y poli-hidroxi alquilo inferior, ω-alcoxi inferior alquilo inferior, ω-di(alquilo inferior)amino alquilo inferior, ω-piperidino alquilo inferior, ω-pirrolidino hidroxilo alquilo inferior,
20 amino, di(alquilo inferior)amino, alcanoilamino inferior, alcanosulfonil amino, N-piperidilo, bencenosulfonilamino, y 4-alquilo inferior-1-piperacino; y R₃ y R₄ tomados juntos con el N(itrógeno) asociado se selecciona del grupo que consiste en pirrolidino,

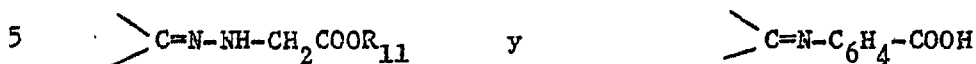
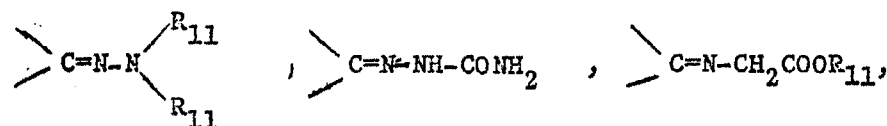
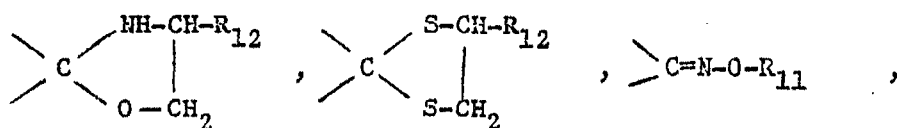
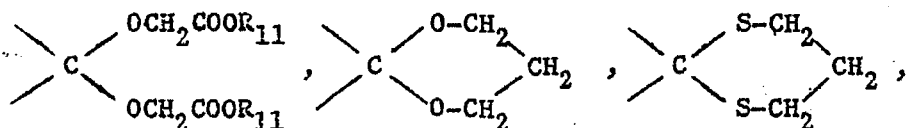
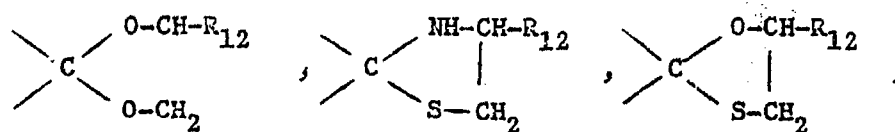
piperidino, morfolino, hexametenimino; 4-alquilo inferior-piperidino, 4-alquilo inferior-1-piperacino, 4-fenilpiperacino, 3-pirrolinilo, \triangle^3 -piperidino, 4-(carboetoxi o carboxi)-3-tiazolidinilo, y 4-carboetoxi-3-oxazolidinilo;

5 $\begin{array}{c} \text{OR}_5 \\ | \\ -\text{C}=\text{N}-\text{R}_6 \end{array}$ en donde R_5 y R_6 son iguales o diferentes y se selecciona del grupo que consiste en alquilo inferior, hidroxil alquilo inferior, polihidroxil alquilo inferior, carboxil alquilo inferior, sulfato alquilo inferior, sulfato sódico alquilo inferior, y, cuando se toman juntos, alquilen inferior;

10 $\begin{array}{c} \text{R}_7 \\ | \\ -\text{C}-\text{OR}_9 \\ | \\ \text{R}_8 \end{array}$ en donde R_7 y R_8 son cada uno individualmente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo que tiene hasta 6 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, fenil alquilo inferior y fenilo sustituido alquilo inferior; R_9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alcancilo que tiene hasta 6 átomos de carbono;

15 $-\text{Z}-\text{R}_{10}$ en donde Z es un radical bivalente que se selecciona del grupo que consiste de aquéllos de la fórmula:





en donde R_{11} es hidrógeno o alquilo que tiene hasta 4 átomos de carbono y R_{12} es hidrógeno, carboxi, carboximetilo, hidroximetilo o alquilo que tiene hasta 3 átomos de carbono; R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo que tiene hasta 6

10 átomos de carbono con la condición de que cuando Z es carbonilo entonces R_{10} no puede ser metilo, diazometilo, oximetilo, alcaniloxi inferior metilo, fenilo, fenilo substituido, fenilo alquilo inferior y fenilo substituido alquilo inferior;

$-(\text{CH}_2)_m\text{-Y}$ en donde Y se selecciona del grupo que consiste en

15 ciano y 5-tetrazolilo, m es 0, 1 ó 2 con la condición de que cuando Y es ciano entonces m no puede ser 0;

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{CH} \end{array} \text{R}_{13} \text{R}_{14}$ en donde R_{13} se selecciona del grupo que consiste en ciano, carbamilo, carboxi, alcocarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, alcanoilo inferior, aroilo, alcocarbonilalquilo, y carboxialquilo; R_{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilcarbamilo, alcocarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, alcanoilo inferior, aroilo, alcocarbonilalquilo y carboxialquilo;

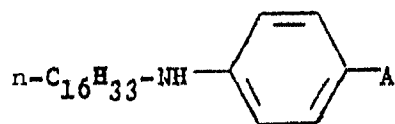
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{OR}_{15} \end{array}$ en donde R_{15} se selecciona del grupo que consiste en arilo insustituido o sustituido, heteroarilo, insustituido o sustituido, tetrahidropiraniilo, y un grupo (alquilo inferior, cicloalquilo, alqueniil inferior, o hidroxialquilo inferior) sustituido no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono y lleva 1-3 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en carboxi, carboalcoxi, carboxamido, ciano, N,N-dialquilcarboxamido, y 2-dimetilaminoetoxicarbonilo; y

$-(\text{X})_{\text{p}}-(\text{C})_{\text{q}}-\text{M}$ en donde X se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_4 alquilo, C_2-C_4 alqueniilo, y C_2-C_4 alquiniilo, ramificado o no ramificado; los suscriptos p y q pueden ser 0 ó 1 con la condición de que la suma de p y q debe ser 1 ó 2; M se selecciona del grupo que consiste en carboxilo, formilo, imidoilo, carbamilo sustituido e insustituido, hidroxilo (con la condición de que q es entonces y X consiste en 2 ó más átomos de carbono) y

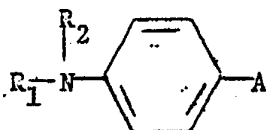
COOR_{16} en donde R_{16} se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_4 ramificado o no ramificado, (C_1-C_3 alcoxi) alquilo inferior, di(C_1-C_3 alquilo)amino alquilo inferior, C_1-C_3 mono-

o dihidroxialquilo, anilo mono nuclear, arilmetilo, C₃-C₅ carboalquilo, y C₂-C₅ carboxialquilo y las sales catiónicas y de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 El método preferido de inhibir el desarrollo de lesión aterosclerótica en un mamífero comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva e inhibidora de desarrollo de lesión de un compuesto de la siguiente fórmula:



10 La presente invención también contempla un método para inducir la regresión de desarrollo de lesión aterosclerótica en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva regresiva de lesión de un compuesto de la siguiente fórmula:



15 en donde R_1 es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada de la fórmula $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ en donde n es un entero de 8 a 19 inclusive; R_2 es hidrógeno o un grupo convertible in vivo al mismo tal como metilo, etilo, carboximetilo, acetilo, trifluoracetilo, succinilo, 1-(sulfo sódico) alquilo inferior, 1-(sulfo sódico) polihidro-

20 xialquilo y 1, 3-bis(sulfo sódico) aralquilo;

A es $\text{-C}(=\text{O})\text{-NR}_3\text{R}_4$ donde R_3 se selecciona del grupo que consiste en

hidrógeno, alquilo inferior, carboxi alquilo inferior, carboalco-
xi alquilo inferior, alcanoil inferior, carbamoilo, di(alquilo
inferior) carbamoilo, alcanosulfonilo inferior, bencensulfonilo,
sulfo sódico alquilo inferior, sulfo alquilo inferior, alquenilo
5 inferior, alquinilo inferior, ciclohexilo, fenil alquilo inferior
y ω hidroxi alquilo inferior; R_4 se selecciona del grupo que con-
siste en hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi, alcoxi inferior,
halo alquilo inferior, fenilo, carboxifenilo, clorofenilo, sulfo-
fenilo sódico, piridilo, piridil alquilo inferior, mono- y poli-
10 hidroxi alquilo inferior, ω -alcoxi inferior alquilo inferior, ω -
di(alquilo inferior)amino alquilo inferior, ω -piperidino alquilo
inferior, ω -pirrolidino hidroxi alquilo inferior, amino, di(alqui-
lo inferior)amino, alcanoilamino inferior, alcanosulfonilo amino
inferior, N-piperidilo, bencenosulfonilamino, y 4-alquilo inferior-
15 1-piperacino; y R_3 y R_4 tomados juntos con el N(itrógeno) asocia-
do se selecciona del grupo que consiste en pirrolidino, piperidino,
morfolino, hexametenimino, 4-alquilo inferior-piperidino, 4-al-
quilo inferior-1-piperacino, 4-fenilpiperacino, 3-pirrolinilo,
 \triangle^3 -piperidino, 4-(carboetoxi o carboxi)-3-tiazolidinilo, y 4-

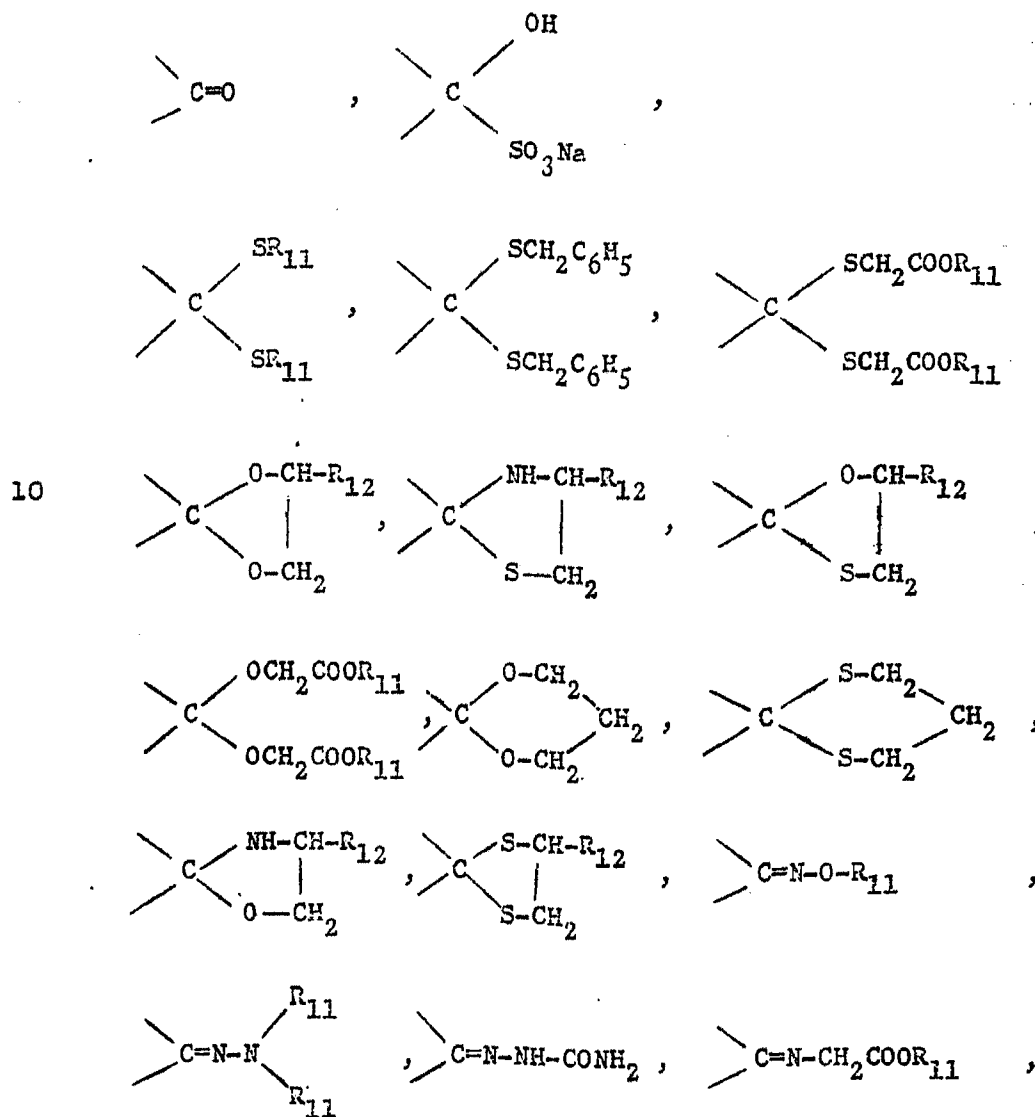
20 carboetoxi-3-oxazolidinilo;
 $\begin{array}{c} \text{OR}_5 \\ | \\ -\text{C}=\text{N}-\text{R}_6 \end{array}$ en donde R_5 y R_6 son iguales o diferentes y se seleccionan
del grupo que consiste en alquilo inferior, hidroxi alquilo infe-
rior, polihidroxi alquilo inferior, carboxi alquilo inferior,
carboxi alquilo inferior, sulfo alquilo inferior, sulfo sódico
25 alquilo inferior, y, cuando se toman juntos, alquilen inferior;

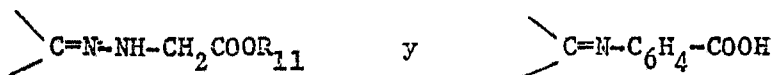
$\begin{array}{c} \text{R}_7 \\ | \\ -\text{C}-\text{OR}_8 \\ | \\ \text{R}_3 \end{array}$ en donde R_7 y R_8 son cada uno individualmente seleccionados

del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo que tiene hasta 6 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, fenil alquilo inferior y fenilo sustituido alquilo inferior; R_9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alcancilo que tiene hasta 6

5 átomos de carbono;

$-Z-R_{10}$ en donde Z es un radical divalente seleccionado del grupo que consiste en aquéllos de la fórmula:





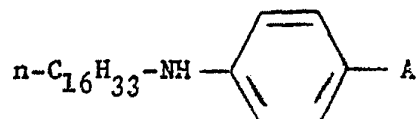
- en donde R_{11} es hidrógeno o alquilo que tiene hasta 4 átomos de carbono y R_{12} es hidrógeno, carboxi, carboximetilo, hidroximetilo o alquilo que tiene hasta 3 átomos de carbono; R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo que tiene hasta 6 átomos de carbono con la condición de que cuando Z es carbonilo entonces R_{10} no puede ser metilo, diazometilo, oximetilo, alcanoiloxi inferior metilo, fenilo, fenilo sustituido, fenil alquilo inferior y fenilo sustituido alquilo inferior;
- 10 $-(\text{CH}_2)_m-\text{Y}$ en donde Y se selecciona del grupo que consiste en ciano y 5-tetrazolilo, m es 0, 1 ó 2 con la condición de que cuando Y es ciano entonces m no puede ser 0;
- $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{CH} \end{array} R_{13} R_{14}$ en donde R_{13} se selecciona del grupo que consiste en ciano, carbamilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, alcanoil inferior, arilo, alcoxicarbonilalquilo, y carboxi alquilo; R_{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquilcarbamilo, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, alcanoil inferior, arilo, alcoxicarbonilalquilo y carboxialquilo;
- $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{OR}_{15} \end{array}$ en donde R_{15} se selecciona del grupo que consiste en arilo insustituido o sustituido, heteroarilo insustituido o sustituido, tetrahidropiraniilo, y un grupo (alquilo inferior, cicloalquilo, alqueniilo inferior, o hidroxialquilo inferior) sustitui-

do no ramificado o ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono y porta 1-3 sustituyentes elegidos entre carboxi, carboalcoxi, carboxamido, ciano, N,N-dialquilcarboxamido, y 2-dimetilaminoetoxi-carbonilo; y

- 5 $-(X)_p-\overset{\text{O}}{\parallel}{(C)}_q-M$ en donde X se selecciona del grupo que consiste en C_1-C_4 alquilo, C_2-C_4 alquenoilo, y C_2-C_4 alquinoilo; ramificado o no ramificado; los suscriptos p y q pueden ser 0 ó 1 con la condición de que la suma de p y q debe ser 1 ó 2; M se selecciona del grupo que consiste en carboxilo, formilo, imidoilo, carbamilo sustituido e insustituido, hidroxilo (con la condición
- 10 de que q es 0 y X consiste en 2 ó más átomos de carbono) $COOR_{16}$ en donde R_{16} se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C_1-C_4 ramificado y no ramificado, (C_1-C_3 alquilo) alquilo inferior, di(C_1-C_3 alquilo)aminoalquilo inferior, C_1-C_3 mono- o dihidroxi-
- 15 alquilo, arilo mono nuclear, arilmetilo, C_3-C_5 carboalquilo, y C_2-C_5 carboxialquilo y las sales catiónicas y de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del mismo.

El método preferido para inducir la regresión de desarrollo de lesión aterosclerótica en un mamífero comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva inhibidora regresiva

20 de lesión de un compuesto de la siguiente fórmula:



en donde A es como se definió anteriormente.

La presente invención se describirá con mayor detalle en combinación con los siguientes ejemplos específicos.

EJEMPLO 1

Preparación de 4-(hexadecilamino)benzamida

5 Tres décimas de 1 mol de ácido 4-(hexadecilamino)benzoico
(10,9 gm) se calentó en 450 ml de metilen cloruro anhidro a 40°C.
Luego se burbujeó HCl anhidro en la solución clara durante una
hora y los sólidos se recogieron. Los sólidos luego se agregaron
a un matraz de tres cuellos secos y se agregó 110 ml de SOCl
10 (184 g) formando una suspensión espesa que se agitó durante 19
horas a temperatura ambiente. El material luego se concentró
hasta sequedad, se diluyó con 250 ml de metilen cloruro, se en-
frió a 0°C y se agregó en una hora amoniaco anhidro. La reacción
luego se mantuvo a -5°C durante 21 horas, los sólidos se recogie-
15 ron y se lavaron con 25 ml cada uno de metilen cloruro, etanol
y agua. Los sólidos luego se recrystalizaron en 200 ml de etanol
y nuevamente en acetato de etilo (100 ml). La CCD demostró una
mancha (benceno/ácido acético) y análisis mediante RMN estuvo
de acuerdo con la estructura asignada.

EJEMPLO 2

20

Preparación de clorhidrato de 4-(hexadecilamino)benzoil cloruro

Se preparó una solución fría de 25 g de ácido 4-(hexade-
cil amino)benzoico en 500 ml de dimetoxietano-metilen cloruro¹
(4:1) y se burbujeó ácido clorhídrico seco a través de la so-
25 lución hasta que no se formó más precipitado. La solución

se trató con 25 ml. de tionil cloruro y se sometió a reflujo hasta que todo el precipitado se había vuelto a disolver. Los solventes se evaporaron para proporcionar una masa semicristalina anaranjada.

5

EJEMPLO 3

Preparación de N,N-dimetil-4-(hexadecilamino)benzamida

En una solución de 100 ml de metilén cloruro y 25 ml de glime se disolvió en 10 ml de tionil cloruro y 4,0 g de clorhidrato de ácido 4-(n-hexadecilamino) benzoico. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura de reflujo durante dos horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. A esta solución de cloruro de ácido se agregó una solución de 200 ml de éter dietílico, 25 ml de glime, y 0,1 g de 4-dimetilaminopiridina que había sido saturada con gas de dimetilamina. Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas por lo cual se obtuvo un rendimiento de 92% del producto, punto de fusión 70°-72°C.

10

15

EJEMPLO 4

Preparación de 4-(hexadecilamino)benzoil cloruro

A una solución enfriada de 35 ml de piperidina, 2,5 ml. de trietilamina y 0,6 g. de dimetilaminopiridina en 100 ml. de éter dietílico se agregó (1/2 hora) una solución de 8,3 g. de 4-hexadecilaminobenzoil cloruro en 50 ml. de éter. La solución se calentó a temperatura ambiente y se mantuvo ahí durante 2 horas. La solución se calentó a reflujo durante 2 horas adicionales en cuyo momento se completó la reacción. La solución se enfrió, se extrajo dos veces con porciones de 100 ml. de agua y se secó sobre $MgSO_4$. El solvente se eliminó en vacío, y el sólido se recrystalizó en 50 ml. de éter dietílico proporcionando 5,8 g. (74%).

EJEMPLO 5

Preparación de 8-fenetil-4-(hexadecilamino)benzamida

A una solución enfriada de 0,1 g. de 4-dimetilaminopiridina, 5,7g. de β -fenetilamina y 13 ml. de trietilamina en 55 ml. de dimetoxietano (glime) a 10°C se agregó 7,4 g. de clorhidrato de 4-hexadecilaminobenzoil cloruro en 45 ml. de glime. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se sometió a reflujo durante 2,5 horas. Un I.R. no demostró ninguna banda de cloruro de ácido en este momento. La solución se enfrió durante la noche y se filtró proporcionando 9,35 g. de un material blancuzco. Este material se recrystalizó en 400 ml. de acetona al 90% (H_2O) proporcionando 4,45g. y 0,76 g. en dos cultivos (26%). Una alícuota (0,5 g) se recrystalizó en 29 ml. de ciclohexano proporcionando 0,44 g., punto de fusión 125°-127°C.

EJEMPLO 6

Preparación de etil 4-(hexadecilamino)hipurato

A una solución de 18,08 g. de ácido 4(hexadecilamino)benzoico en una mezcla de dioxano y CH_2Cl_2 (40 ml./160 ml.) se agregó HCl gaseoso durante 10 minutos. La suspensión se enfrió y se agregó 18 ml. de SOCl_2 . La suspensión se llevó a reflujo durante dos horas y luego se concentró bajo vacío (diluyendo 3 veces con dioxano cada vez). La solución ámbar final se diluyó con 100 ml. de dioxano y esta solución se agregó a etil glicinato recién preparado en 300 ml. de CH_2Cl_2 que contenía un g. de dimetilaminopiridina y 10 ml. de trietilamina. Luego de 16 horas a temperatura ambiente la reacción pareció completa pero se sometió a reflujo durante 2 horas, se enfrió y se filtró. El licor madre se extrajo con H_2O y HCl al 10%. La solución se secó sobre MgSO_4 y se concentró en vacío hasta un líquido ámbar, 18,97 g. Una muestra de 6 g. se preabsorbió en 30 g. de sílice III y se colocó en 450 g. de sílice proporcionando 4,2 g. de sólido que se colocó en 250 ml. de alúmina y se eluyó con éter proporcionando 4,2 g. de sólido. CCD (hexano:etilacetato, 3:1) indicó 3 manchas de manera que este material (3 g.) se colocó en una segunda columna de sílice proporcionando un sólido (1,0 g.) que se recristalizó en 50 ml. de acetonitrilo proporcionando 0,6 g., punto de fusión 97,5°-99,5°C.

EJEMPLO 7

25 Preparación de N-4-(hexadecilamino)benzoinil glicina

Una mezcla de 26,4 g. (0,100 mol) de etil N-4-(hexadecilamino)benzoinil glicinato, 110 ml. de solución de hidróxido de sodio 1N; y 100 ml. de etanol se agitó a temperatura am-

biente durante dos horas y luego se evaporó parcialmente. La solución acuosa se lavó con éter dietílico, se acidificó con ácido clorhídrico 6N, y se filtró. El sólido blanco se secó en vacío y se recristalizó en acetona, punto de fusión 192°-194°C.

5

EJEMPLO 8

Preparación de N-[4-(hexadecilamino)benzoil]-2-metilalanina

Una mezcla de 5,24 g. de ácido α -aminocisbutírico, 50 ml. de piridina, y 25 ml. de H₂O se agitó mientras se agregó 21,1 g. de clorhidrato de 4-(hexadecilamino) benzoil cloruro. La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se evaporó y el vidrio amarillo residual se disolvió en solución de NaOH 1N. La solución se extrajo con éter dietílico y luego se acidificó con HCl 6N. El precipitado se recogió, se secó y se recristalizó en acetona, en un punto de fusión 199°-202°C.

10

15

EJEMPLO 9

Preparación de N-[4-(hexadecilamino)benzoil]trifluorometanosulfonamida

Una solución de 1,25 g. de trifluorometanosulfonamida en 35 ml de piridina se trató con 3,5 g. de clorhidrato de 4-(hexadecilamino)benzoil cloruro en metileno cloruro a 10-15°C y luego se agitó bajo reflujo durante 3 horas. Una evaporación proporcionó una goma que se agitó con 150 ml. de H₂O y se extrajo con 3 porciones de 50 ml. de CHCl₃. Los extractos se combinaron, secaron (MgSO₄), y se evaporó para proporcionar un sólido blanco. Cristalización en éter-acetona proporcionó 2,0 g. de producto, punto de fusión 172°-174°C.

20

25

EJEMPLO 10

Preparación de N-4-(hexadecilamino)benzoil 7-4-t-butilbenceno-sulfonamida

Una solución de 21,1 g. de clorhidrato de 4-(hexadecila-
5 mino)benzoil cloruro y 10,8 g. de p-tert-butilbencenosulfona-
mida en 250 ml. de piridina se agitó bajo reflujo durante 2
horas y se evaporó. El residuo se dividió entre ácido clorhí-
drico 1N y CH_2Cl_2 y la capa orgánica se separó, se lavó con
agua, se secó (MgSO_4), y se evaporó. Cristalización del vi-
10 drico residual en CH_2Cl_2 -hexani: proporcionó un sólido blanco,
punto de fusión 173°-176°C.

EJEMPLO 11

Preparación de p-hexadecilamino-N-(p-nitrofenilsulfonyl)-ben-
zamida

15 Una solución de 40,4 g. de p-nitrobencenosulfonamida en
250 ml. de dimetilacetamida seca se agregó gota a gota, en 30
minutos, a una suspensión agitada y enfriada (baño de agua)
de 5,5 g. de hidruro de sodio en 100 ml. de dimetilacetamida
seca. La solución oscura resultante se agitó durante 30 minu-
20 tos adicionales a temperatura ambiente. Mientras tanto, una
mezcla de 36,2 g. de ácido p-hexadecilaminobenzoico en 1.200
ml. de metilen cloruro, 300 ml. de dimetoxietano, y 40 ml. de
tionil cloruro se sometió a reflujo durante 1 hora y 15 minu-
tos. La solución se evaporó hasta un aceite que se co-evaporó
25 dos veces con dioxano agregado para eliminar exceso de tionil
cloruro. El aceite ámbar resultante se disolvió en 75 ml. de
dimetilacetamida seca y la solución se agregó, en aproximada-
mente 3 minutos, a la solución anteriormente preparada de

p-nitrobencenosulfonamida de sodio y se enfrió en un baño de hielo. Luego de la adición, el baño de hielo se separó y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el filtrado se vierte en 2,1 de agua para proporcionar una suspensión. Se agrega solución de cloruro de sodio saturado (250 ml) seguido por cristales de cloruro de sodio (100 g) para producir un precipitado finamente dividido. La mezcla se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas. El producto se lava con agua y se seca parcialmente en el filtro para proporcionar una pasta amarilla. La pasta se disuelve en una mezcla de 250 ml. de metilen cloruro, 250 ml. de acetato de etilo, y 250 ml. de acetona. La solución se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas, se separa una capa acuosa pequeña, y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtra y el filtrado se evapora hasta un vidrio ámbar que se cristaliza en 150 ml. de 1:1 éter:hexano. El producto se recrystalizó 3 veces en etanol absoluto para proveer 14,75 g. del compuesto del encabezamiento como cristales amarillos brillantes, punto de fusión 129,5°-131°C.

EJEMPLO 12

Preparación de p-Hexadecilamino-N-Sulfanililbenzamida

Una solución de p-hexadecilamino-N-(p-nitrofenil-sulfonyl)benzamida en 150 ml. de tetrahidrofurano se hidrogena en presencia de 0,9 g. de catalizador de 10% paladio sobre carbón aproximadamente 3,5 kgs. durante 22 horas. La mezcla se filtra a través de un lecho de tierra de diatomea y el filtrado se evapora hasta un sólido blancuzco incompletamente reducido se-

gún se indica por cromatografía de capa delgada en gel de sílice utilizando cloroformo: acetato de etilo: ácido acético 95:4:1 como solvente. El producto se hidrogena nuevamente en 80 ml. de dimetilformamida más 1,0 g. de catalizador de 10% paladio sobre carbón surante 18 horas a presión de 3,5 kgs. La mezcla se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas y el filtrado se diluye con 500 ml. de agua para proporcionar una suspensión que se coagula mediante la adición de 50 g. de cloruro de sodio. La mezcla se filtra, el producto se lava a fondo con agua a fondo y se seca en un desecador para proporcionar 8,35 g. de producto que es una mancha única de CCD. El producto se cristaliza dos veces en acetato de etilo y se seca en una pistola de Abderhalden a 65°C. para proveer 6,45 g. de cristales de color canela pálido, punto de fusión 193°-196°C.

EJEMPLO 13

Preparación de p-hexadecilamino-N-(fenilsulfonil)benzamida

Una solución de 31,4 g. de bencenosulfonamida en 250 ml. de dimetilacetamida seca se agrega gota a gota, con agitación y enfriamiento, a una suspensión de 5,5 g. de hidruro de sodio en 100 ml. de dimetilacetamida seca en 30 minutos a temperatura ambiente. La agitación se continúa durante 30 minutos adicionales. Mientras tanto, se somete a reflujo durante 1 hora y 15 minutos una mezcla de 36,2 g. de ácido p-hexadecilaminobenzóico en 1.200 ml. de metileno cloruro, 300 ml. de dimetoxietano, y 40 ml. de tionil cloruro. La solución se evapora hasta un aceite que se co-evapora dos veces con dioxano agregado para eliminar exceso de tionil cloruro. Al residuo

oleoso resultante de clorhidrato de p-hexadecilaminobenzoil cloruro, se agrega, en una porción, la mezcla anteriormente preparada de benceno sódico-sulfonamida en dimetilacetamida. La mezcla se agita durante 30 minutos, sin enfriamiento, y luego se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas. El filtrado se vierte en 2 l. de agua; y se agrega a 250 ml. de solución de cloruro de sodio saturada para coagular el precipitado. La mezcla se filtra y el producto se lava con agua y se seca al aire parcialmente. El producto se disuelve en metilen cloruro, la mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas, y se agrega salmuera para destruir la emulsión. Las capas se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra a través de un lecho de 300 g. de silicato de magnesio hidratado. El producto se eluye con 1 l. adicionales de metilen cloruro. El primer l. aproximadamente se filtra y se pone a un lado y el resto se evapora hasta sequedad. El residuo se cristaliza 3 veces con tolueno y el producto se seca en la Abderhalden a 35 °C. para proveer 10,8 g. del compuesto de encabezamiento como cristales incoloros de un punto de fusión 136°-137,5°C.

EJEMPLO 14

Preparación de o-hexadecilamino-N-(metilsulfonyl)benzamida

Una solución de 19,0 g. de matanosulfonamida en 150 ml. de dimetilacetamida seca se agrega gota a gota en 15 minutos a una suspensión agitada y enfriada (baño de agua) de 5,5 g. de hidruro de sodio en 100 ml. de dimetilacetamida seca. La mezcla se agita y se calienta a 60°-80°C. durante 2 horas. Mientras tanto, se somete a reflujo durante 1 hora y 15 minu-

tos una mezcla de 36,2 g. de ácido p-hexadecilaminobenzoico en 1.200 ml. de metilencloruro, 300 ml. de dimetoxietano, y 40 ml. de tionilcloruro. La solución se evapora hasta un aceite que se co-evapora dos veces con dioxano agregado para eliminar exceso de tionil cloruro. Al residuo oleoso resultante de clorhidrato de p-hexadecilaminobenzoil cloruro se agrega, en una porción, la mezcla anteriormente preparada de metano sulfonamida de sodio en dimetilacetamida. La mezcla se vuelve muy caliente y se enfría brevemente en un baño de agua y luego se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas y el filtrado se vierte en 2 l. de agua. La suspensión resultante se coagula mediante la adición de 250 ml. de solución de cloruro de sodio saturada y la mezcla se filtra. El producto se lava con agua, se seca al aire parcialmente y luego se cristaliza en 1,5 l. de etanol. El producto se recristaliza dos veces con p-dioxano y se seca en la Abderhalden a 65°C. para proporcionar 12,0 g. del compuesto del encabezamiento como cristales de color canela con un punto de fusión de 173°-175°C.

EJEMPLO 15

Preparación de p-Hexadecilamino-N-(p-tolilsulfonyl)benzamida

Una solución de 34,25 g. de p - toluenosulfonamida en 250 ml. de dimetilacetamida seca se agrega gota a gota en 30 minutos a una suspensión agitada y enfriada (baño de agua) de 5,5 g. de hidruro de sodio en 100 ml. de dimetilacetamida seca. La agitación se continúa a temperatura ambiente durante 3 horas hasta que se apacigua la formación de espuma.

Mientras tanto, se somete a reflujo durante una hora y 15 minutos una mezcla de 36,2 g. de ácido p-hexadecilaminobenzoico en 1.200 ml. de metilen cloruro, 300 ml. de dimetoxietano, y 40 ml. de tionil cloruro. La solución se evapora hasta un aceite que se co-evapora dos veces con dioxano agregado para eliminar exceso de tionil cloruro. Al residuo oleoso resultante de p-hexadecilaminobenzoil cloruro se agrega, en una porción, la mezcla anteriormente preparada de p-toluenosulfonamida de sodio en dimetilacetamida. La mezcla se agita durante 30 minutos, sin enfriamiento, se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas. El filtrado se vierte en 2 l. de agua y la suspensión resultante se coagula mediante la adición de 250 ml. de solución de cloruro de sodio saturada. El sólido gomoso se decanta y el producto se disuelve en 700 ml. de metilen cloruro. La mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas y se agrega salmuera para destruir la emulsión. Las capas se separan y la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra. El filtrado se concentra en un baño de vapor hasta aproximadamente 300 ml. y se filtra a través de 300 g. de silicato de magnesio hidratado utilizando 3 l. de metilen cloruro como eluente. Los primeros 600 ml. aproximadamente del filtrado se descarga y el resto se evapora hasta un sólido pastoso color canela. El sólido se cristaliza en 75 ml. de solución de 2:1 tolueno:hexano para proporcionar un sólido incoloro que contiene un producto menos polar. La mezcla se cristaliza en etanol absoluto en donde el subproducto se separa primeramente. La mezcla se filtra y el filtrado se concentra hasta sequedad y el residuo se cristaliza nuevamente en etanol.

Este procedimiento se repite hasta que todo el subproducto es eliminado. Las fracciones del producto se combinan y se cristaliza dos veces en 2:1 tolueno:hexano para proporcionar 8,3 g. del compuesto del encabezamiento como cristales incoloros, punto de fusión 123°-124°C.

EJEMPLO 16

Preparación de N-4-(hexadecilamino)benzoil metanosulfonamida

Una solución de 25,2 g. de clorhidrato de 4-(hexadecilamino)benzoil cloruro y 5,8 g. de metanosulfonamida en 250 ml de piridina se agita bajo reflujo durante 2 horas y luego se concentra en vacío. El residuo se divide entre agua y éter dietílico; la capa acuosa se acidifica en HCl 1N, y la capa orgánica se separa, se seca, (MgSO₄), y se evapora. Cristalización del sólido blanco residual en ácido acético acuoso al 60% seguido por CH₂Cl₂-hexano proporciona el producto como un sólido blanco.

EJEMPLO 17

Preparación de etil 4-(hexadecilamino)benzoil carbazato

Los 21,1 g. de clorhidrato de 4-(hexadecilamino)benzoil cloruro en metilencloruro se agregaron a una solución agitada de 11,0 g. de etil carbazato en 200 ml. de éter y la mezcla muy espesa se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se diluyó con 200 ml. de agua y se filtró. El sólido blanco se dividió entre 200 ml. de agua y 1 l. de 4:1 CH₂Cl₂:acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con 200 ml. de solución de NaOH 1N y 200 ml. de H₂O, se secó (MgSO₄), y se concentró en vacío. Recristalización del sólido blanco residual dos veces con acetona-hexano proporcionaron el producto.

EJEMPLO 18

Preparación de N-4-(hexadecilamino)benzoil urea

Los 12,6 g. del clorhidrato de 4-(hexadecilamino)benzoil cloruro en metilen cloruro se agregan a 5 g. de urea sódica en 30 ml. de acetona y la mezcla se agita a 20°C. durante 18 horas. Se agrega alcali diluido y el sólido se lava con acetona acuosa alcalina. Recristalización en etanol proporciona cristales blancos puros, del producto.

EJEMPLO 19

Preparación de ácido 4-(hexadecilamino)benzoil hidroxámico

Los 16,7 g. de clorhidrato de 4-(hexadecilamino)benzoil cloruro en metilen cloruro se agregan a 5°C a una mezcla de 2,8 g. de clorhidrato de hidroxiamina, 4,2 g. de carbonato de sodio, y 120 ml. de éter. La mezcla se agita 3 horas luego de agregar 10 ml. de agua. Luego de la adición de los 150 ml. de agua, los solventes se separan por aeración. El producto cristalino se recristaliza en acetonitrilo.

EJEMPLO 20

Preparación de ácido O-metil 4-(hexadecilamino)benzoil hidroxámico

Esta substancia se prepara mediante el método del ejemplo 19 utilizando un equivalente molar de metoxilamina.

EJEMPLO 21

Preparación de 3-4-(hexadecilamino)benzoil 7-4-carboetoxitiazolidina

Una décima de mol de clorhidrato de 4-(hexadecilamino)benzoil cloruro en metilen cloruro se agrega a una solución de 0,1 mol de etil tiazolidin-4-carboxilato en cloroformo que

contiene 2 equivalentes de trietilamina. Luego de 5 horas a 20°C, la solución se filtra y se evapora hasta un sólido blanco que se recristaliza en acetonitrilo.

EJEMPLO 22

5 Preparación de 3-/4-(hexadecilamino)benzoil7-4-carboxitiazolidina

10 Por medio del método de hidrólisis alcalina del ejemplo 7, el etil éster del ejemplo 21 se convierte en el ácido carboxílico del ejemplo. Este ácido también se prepara utilizando el procedimiento del ejemplo 21 excepto que la acilación del ácido tiazolidin-4-carboxílico se lleva a cabo en una solución acuosa de acetona y bicarbonato de sodio.

EJEMPLO 23

Preparación de 4-(hexadecilamino)benzoil benzilamida

15 Una solución de 21,1 g. de clorhidrato de 4-(hexadecilamino)benzoil cloruro de 100 ml. de metileno cloruro se agregó durante 20 minutos a una solución agitada de 11,0 g. de benzilamina en 100 ml. de éter dietílico y la mezcla se agitó 4 horas a temperatura ambiente y luego se diluyó con 100 ml. de agua. El sólido blanco obtenido por filtración se cristalizó en etanol.

EJEMPLO 24

Preparación de 4-(hexadecilamino)benzoilhidrazina

25 Una mezcla de 6,59 g. de metilo 4-(hexadecilamino)-benzoato, 100 ml. de dietileno glicol, y 45 ml. de hidrazina al 95% se calentó y se agitó en un baño de aceite a 125°C bajo nitrógeno durante 3 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Los cristales separados se recogieron en un embudo de succión

5 se lavó con etanol varias veces y se secó al aire para proporcionar 7,6 g. de cristales blancos. Los cristales se disolvieron en 40 ml. de etanol en ebullición y se recrystalizó para proporcionar 5,95 g. de cristales blancos finos, punto de fusión 154°-156°C.

EJEMPLO 25

Preparación de 4-(hexadecilamino)benzoil glicinamida

10 En una solución de 4 g. de etil N-[4-hexadecil-amino]benzoil/glicinato en 50 ml. de etanol se burbujeó en amoníaco hasta que cesó la absorción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, luego se diluyó con 100 ml. de agua. El precipitado se recogió, se lavó con agua, y se secó. Cristalización en metil celosolve proporciona cristales blancos.

EJEMPLO 26

15 Preparación de p-[4-(hexadecilamino)benzamido]benzenosulfonato sódico

20 Una solución de metilen cloruro de N-trifluoroacetyl-4-(hexadecilamino)benzoil cloruro (4,8 g.) se agrega a una solución de 1,8 g. de ácido sulfanílico en hidróxido de sodio 1N a 0°C. Luego de 3 horas, la solución se calienta a 60°C. brevemente y el total se evapora hasta sequedad. El residuo se extrae con una pequeña cantidad de agua fría y el sólido blanco resultante se cristaliza en etanol acuoso.

EJEMPLO 27

25 Preparación de N-benzoil-[4-(hexadecilamino)benzamida

Un gramo de una dispersión de aceite al 50% de hidruro de sodio se lava con éter de petróleo por decantación, se se-

ca, y se suspende en 5 ml. de tetrahidrofurano. A esta mezcla agitada se agrega una solución de 2,42 g. de benzamida en 5 ml. de tetrahidrofurano en una porción. Se observa una evolución inicial de hidrógeno. Mientras se agita (30 min.),
5 desaparece gradualmente NaH y se vuelve una mezcla turbia lechosa blanca. Luego se agrega gota a gota en 5 minutos una solución de 0,9 g. de N-trifluoroacetil-4-(hexadecilamino)-benzoil cloruro en 3 ml. de tetrahidrofurano. No se observa ningún cambio aparente. La mezcla lechosa total se agita a
10 temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción total se vierte en agua y se extrae con éter dos veces. El extracto de éter se lava con agua, sal muera, y se seca sobre Na_2SO_4 . Luego de evaporación del solvente, se proporciona un sólido amarillo pálido. El sólido
15 se disuelve en éter caliente/acetónitrilo (50/50) y se deja reposar durante la noche a temperatura ambiente por lo cual se recoge en 370 mg. de un cristal limpio puro. Los sólidos de otro licor madre se recristalizan en acetónitrilo para proporcionar 390 mg. de cristales amarillos pálidos, que
20 son libremente solubles en CHCl_3 o éter a temperatura ambiente, pero no solubles en etanol absoluto a temperatura ambiente.

EJEMPLO 28

Preparación de N-carbobenciloxi-4-(hexadecilamino)benzoil cloruro

25 A 15 g. de ácido 4-(n-hexadecilamino)benzoico en 200 ml. de cloroformo caliente se agregan 15 g. de carbonato de sodio en 150 ml. de agua. A la solución vigorosamente agitada se agrega 10 g. de carbobenzoil cloruro. Luego de 2 horas de agi-

tación a 40°C., las capas se separan, se lavan 3 veces con ácido clorhídrico 1N, se seca, y se evapora hasta un aceite. El aceite se disuelve en 300 ml. de tolueno, se trata con 15 ml. de tionil cloruro, y la solución se somete a reflujo durante 5 horas. Los solventes se evaporan y el residuo se disuelve 3 veces en tolueno, evaporando cada vez para proporcionar 1 aceite anaranjado viscoso.

EJEMPLO 29

Preparación de 4-(hexadecilamino)benzoil piperidida

10 A una solución caliente de N-carbobenzoiloxi-N-(4-n-hexadecilamino)benzoil cloruro y 1,3 g. de trietilamina en 100 ml. de éter se agrega 1,2 g. de piperidina. Se forma un precipitado inmediato, pero la mezcla se somete a reflujo durante 1 hora y se filtra mientras está caliente. El sólido se lava 15 varias veces con éter caliente, luego el éter se evapora para proporcionar un sólido blanco. El producto se disuelve en tetrahidrofurano (100 ml.) y se hidrogena sobre 600 mg. de 10% Pd sobre carbón a 3,5 kgs/cm² hasta que cesa la porción de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración. La solución 20 se evapora y el residuo se cristaliza en ácido acético para proporcionar el compuesto del encabezamiento como una masa cristalina.

EJEMPLO 30

Preparación de 4-(hexadecil)aminobenzoil pirrolidina

25 Una solución de 6,0 g. de N-carbobenciloxi-N-(4-n-hexadecilamino)benzoil cloruro y 1,2 g. de trietilamina en 100 ml. de éter caliente se trata con 1,1 g. de pirrolidina. Luego de 1 hora a reflujo, el precipitado se separa por filtración y

se lava con éter caliente. Luego de evaporación hasta sequedad, el intermediario se disuelve en 50 ml. de 30% ácido bromídrico/acético y se calienta a 50° durante 2 horas. Los solventes se evaporan y el producto se divide entre metileno cloruro y agua. Las capas se separan y el metileno cloruro se separa. El residuo se cristaliza en acetona para proporcionar cristales incoloros.

EJEMPLO 31

Preparación de N-trifluoroacetil-4-(hexadecilamino)-benzoil cloruro

10 A una suspensión helada agitada de 9 g. de ácido 4-(n-hexadecilamino)benzoico en 100 ml. de dimetoxietano y 16 ml. de piridina se agrega 18 ml. de anhídrido trifluoacético. La solución se agita a 0°C. durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se diluye con 300 ml. de éter y 100 g. de hielo. Luego de agitar vigorosamente durante 15 minutos, las fases se separan, la solución de éter se lava con sal muera, se seca, y se evapora hasta un sólido amorfo o blanco.

20 A 9,2 g. del producto precedente en 30 ml. de metileno cloruro y 0,5 ml. de dimetilformamida se agrega 5,7 ml. de tionil cloruro. Luego de 20 horas a reflujo, los solventes se evaporan para proporcionar un aceite móvil amarillo claro.

EJEMPLO 32

Preparación de N-4-(hexadecilamino)benzoilalanina

25 Una solución de 4,75 g. de N-trifluoroacetil-4-(n-hexadecilamino)benzoil cloruro y 1,2 g. de trietilamina en 200 ml. de éter caliente se trata con 1,55 g. de etil éster de alanina y se somete a reflujo durante 24 horas. La solución caliente

se filtra, el residuo se lava con éter caliente, y la solución se evapora. Luego del tratamiento con carbonato de potasio metanólico acuoso, el producto se precipitó por acidificación, se filtra, y se seca. Cristalización en acetona proporciona el tartrato de dietilo como un sólido cristalino blanco.

EJEMPLO 33

Preparación de N-(t-butiloxicarbonil)-4-(n-hexadecil-amino)benzoil-imidazol

Una solución de 10 g. de ácido 4-(n-hexadecilamino)benzoico en 100 ml. de dioxano se trata con 4,0 de t-butil-azidoformiato y 10 ml. de piridina. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, el aminoácido protegido se precipita de la solución mediante la adición de 150 ml. de agua. El producto se recoge y se seca a fondo. El producto crudo se disuelve en 200 ml. de una mezcla que consiste en metileno cloruro (dimetoxi etano)piridina (1:4:1), y a esto se agrega 5,4 g. de 1,1'-carbonildiimidazol. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente y los solventes se evaporan para proporcionar el compuesto del encabezamiento como un aceite anaranjado espeso.

EJEMPLO 34

Preparación de N-4-(hexadecilamino)benzoilimidazol

A 4,3 g. de N-(t-butiloxicarbonil)-4-(hexadecilamino)benzoil-imidazol en 50 ml. de cloroformo caliente se agrega a 5 ml. de ácido trifluoracético anhidro. Luego de 30 minutos a 40°-60°C., la solución se enfría y se neutraliza cuidadosamente con diisopropiletilamina. El producto blanco se recristaliza en acetonitrilo.

EJEMPLO 35

Preparación de 4-(hexadecilamino)benzoil-2,3-dihidroxipropilamida

5 A una mezcla que contiene 4,3 g. de N-(t-butiloxi-carbonil)-4-(n-hexadecilamino)benzoil-imidazol 50 ml. de cloroformo y 50 ml. de hidróxido de sodio 5N se agrega 1,1 g. de 3-amino-1,2-propanodiol. La solución se agita vigorosamente durante 24 horas, las capas se separan, y la solución de cloroformo se lava una vez con 50 ml. de hidróxido de sodio 1N. El
10 solvente se evapora y el residuo se calienta durante 30 minutos a 40°C en 50 ml. de ácido trifluoracético anhidro. El solvente nuevamente se evapora y el aceite se cristaliza en acetona para proporcionar cristales amarillos claros de etil β -(n-hexadecilamino)benzoil acrilato.

EJEMPLO 36

15

Preparación de 4-(hexadecilamino)benzoil-pirrolidina

A una solución bajo suave reflujo de 8 g. de ácido 4-(hexadecilamino)benzoico en 200 ml. de CH_2Cl_2 y 50 ml. de glicol se burbujeó gas cloruro de hidrógeno durante 15 minutos.
20 El condensador del flujo está fijado al tubo de secante con CaCl_2 . La sal de clorhidrato se precipitó inmediatamente. La mezcla sólida blanca se enfrió y se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. Luego, se agregó 20 ml. de tiónil cloruro y la mezcla se somete a reflujo durante 2 horas.
25 La solución color castaño pálido resultante se evaporó por rotación hasta sequedad. Se agregó tolueno y se evaporó hasta sequedad nuevamente. Esto se repitió dos veces seguido por bombeo bajo vacío para proporcionar un líquido viscoso color cas-

taño rojizo.

A una solución de 1,25 g. de pirrolidina, 1,25 ml. de trietilamina y 0,3 g. de 4-dimetilaminopiridina en 50 ml. de éter, enfriada en un baño de hielo, se agregó gota a gota una solución de 4 g. de cloruro de ácido en 25 ml. de éter dietílico utilizando un embudo goteador bajo nitrógeno. Luego de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó con agua y la capa de éter separada se lavó con agua nuevamente, sal muera y se secó sobre $MgSO_4$. Al reposar, un montón de cristales se separaron de la solución de éter secada. La solución de éter se concentró soplando nitrógeno bajo leve calor. Los sólidos se recogieron y se recrystalizaron en éter caliente para proporcionar 1,2 g. de cristales (blancos) p. f. $82^{\circ}-83^{\circ}C$.

15

EJEMPLO 37

Preparación de 2,3-dihidroxi-propil-4-hexadecilaminobenzamida

20

25

Una suspensión de 8,0 g. de clorhidrato de ácido 4-(hexadecilamino)benzoico en 175 ml. de CH_2Cl_2 y 50 ml. de glime que contiene 10 ml. de tionil cloruro se calentó bajo reflujo durante 2 horas. La solución clara se concentró en vacío proporcionando 9,5 g. de un aceite ámbar. Este aceite se diluyó con 50 ml. de piridina que contenía 0,1 g. de 4-dimetilaminopiridina y 9,1 g. de 3-amino-1,2-propanodiol. La reacción se agitó dos días a temperatura ambiente. La solución se dividió entre éter y agua. La fase de agua se extrajo dos veces con 100 ml. de cloroformo y éter. La capa orgánica combinada se extrajo con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó hasta un

sólido pegajoso. El sólido se recristalizó en acetona-agua y una segunda vez con benceno. Una pequeña muestra se recristalizó en acetonitrilo, p.f. 121°-122°C.

EJEMPLO 38

5 Preparación de 15-metilhexadecil bromuro

Se prepara una solución de bromuro de 3-metilbutilmagnesio tratando 15,1 g. de 3-metilbutil bromuro con 2,7 g. de virutas de magnesio en 50 ml. de tetrahidrofurano seco. El reactivo Grignard resultante se agrega gota a gota a una solución fría (menos de 10°C) de 36,1 g. de 1,12-dibromododecano y 0,2 g. de Li_2CuCl_4 en 75 ml. de tetrahidrofurano seco. La solución se agita durante 1 hora, se evapora, y se destila fraccionadamente en vacío para proporcionar 15-metilhexadecil bromuro como un líquido incoloro.

15

EJEMPLO 39

Preparación de etil 4-(15-metilhexadecil)aminobenzoato

Una mezcla de 5 g. de 15-metilhexadecil bromuro y 5,2 g. de etil 4-aminobenzoato en 50 ml. de hexametilfosforamida se calienta durante 17 horas a 120 °C. La solución enfriada se diluye con un volumen igual de agua y el precipitado resultante se filtra, se lava con 100 ml. de etanol al 50%, se seca, y se cristaliza en etanol para proporcionar un sólido cristalino incoloro.

20

EJEMPLOS 40-91

Los compuestos indicados seguidamente se preparan utilizando el equivalente molar del intermediario correspondiente en el procedimiento del ejemplo designado en la tabla.

25

Derivados de 4-(Hexadecilamino)benzamida

Ejemplo N°	Resultante del procedimiento del ej. N°	Producto 4-(Hexadecilamino)-benzoil-
40	3	propargilamida
41	1	etilamida
42	4	pirrolidida
43	4	hexametenimida
44	5	Δ^3 -pirrolina-1-imida
45	1	dietilamida
46	1	isobutilamida
47	5	alilamida
48	20	etoxiamida
49	4	2-metilpiperidida
50	4	4-metilpiperidida
51	4	3,5-dimetilpiperidida
52	4	3-hidroximetilpiperidida
53	14	etanosulfonamida
54	24	2,2-dimetilhidrazida
55	24	2-etilhidrazida
56	6	2-amino-2-carbooxi-etilamida
57	8	2-amino-2-carboxietilamida
58	7	2-amino-2-carboxietilamida
59	18	acetilimida
60	18	isobutirilimida
61	8	1,2-dicarboxietilamida
62	5	ciclohexilamida
63	5	cianometilamida

64	21	3-tiazolidida
65	18	3,3-dimetilureido
66	27	etanosulfonilhidrazida
67	4	2,5-dimetilpirrolida
68	4	3-hidroxi-pirrolida
69	37	2-hidroxi-propilamida
70	35	3-hidroxi-propilamida
71	29	morfolida
72	30	4-n-propilpiperazina
73	5	4-metilpiperazina
74	3	4-hidroxi-etilpiperazina
75	6	etil 3-aminobutirato
76	7	ácido 3-aminobutírico
77	6	metil β-alanina
78	37	1-hidroxi-2-butilamida
79	5	2-(1-piperidil)etilamida
80	5	2-hidroxi-etilamida
81	5	2-dimetilaminoetilamida
82	37	1,3-dihidroxi-2-propilamida
83	3	glucamina
84	4	N-metilglucamina
85	32	2-furilmetilamida
86	36	3-piridilmetilamida
87	35	4-piridilmetilamida
88	30	2-piridilmetilamida
89	4	3-metilpiperidida
90	29	2-hidroxi-metilpiperidida
91	35	2,6-dimetilpiperidida

EJEMPLO 92

Preparación de ácido 4-(15-metilhexadecil)aminobenzoico

Una solución de 3,5 g. de etil 4-(15-metilhexadecil)aminobenzoato y 1,7 g. de hidróxido de potasio al 85% en 50 ml. de etanol al 95% se calienta bajo reflujo durante 5 horas. La solución caliente se diluye con 100 ml. de agua y se regula a pH5 con ácido clorhídrico al 37%. El precipitado se recoge, se seca, y se cristaliza en ácido acético para proporcionar el compuesto del encabezamiento como un sólido color crema amorfo.

EJEMPLO 93

Preparación de 14-metilpentadecil bromuro

Mediante un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1, se hace reaccionar bromuro de 3-metilbutilmagnesio en tetrahydrofurano con 34,5 g. de 1,11-dibromoundecano y 0,2 g. de Li_2CuCl_4 en 75 ml. de tetrahydrofurano. Luego de una hora de agitación a -10°C ., la solución se evapora y el aceite resultante se destila en vacío para proporcionar el 14-metilpentadecil bromuro incoloro.

EJEMPLO 94

Preparación de clorhidrato de 4-(15-metilhexadecil)aminobenzoil cloruro

Este cloruro de ácido se prepara a partir del ácido del ejemplo 92 utilizando el procedimiento del ejemplo 2.

EJEMPLO 95

Preparación de etil 4-(14-metilpentadecil)aminobenzoato

Una solución de 10 g. de 14-metilpentadecil bromuro y

y 10,8 g. de etil-4-aminobenzoato en 75 ml. de hexametilfosforamida se calienta a 120 °C. durante 17 horas. La solución enfriada se diluye con 100 ml. de agua, se filtra, y el residuo se lava con 100 ml. de 50% de etanol-agua. El producto se seca, se cristaliza en etanol para proporcionar etil 4-(14-metilpentadecil)aminobenzoato como cristales incoloros.

EJEMPLO 96

Preparación de ácido 4-(14-metilpentadecil)aminobenzoico

Una muestra de 4 g. de etil 4-(14-metilpentadecil)aminobenzoato se hidroliza con 2,0 g. de hidróxido de potasio al 85% en 60 ml. de etanol al 95% mediante reflujo de la solución durante 5 horas. La solución se enfría, se diluye con 100 ml. de agua, se acidifica hasta pH 4,5 con ácido clorhídrico al 37%. El precipitado se recoge y se seca en vacío para proporcionar el compuesto del encabezamiento con un polvo blanco.

EJEMPLO 97

Preparación de 13,13-dimetiltetradecil bromuro

Una solución de bromuro de t-butilmagnesio se prepara haciendo reaccionar 13,7 g. de t-butilbromuro con 2,67 g. de virutas de magnesio en 50 ml. de tetrahidrofurano seco. La solución de reactivo Grignard se agrega gota a gota a una solución agitada fría (-10°C) de 36,1 g. de 1,12-dibromododecano y 0,2 g. de Li_2CuCl_4 en 75 ml. de tetrahidrofurano a un régimen tal que la temperatura de reacción no excede -5°C. Luego de una hora adicional de agitación a -10°C., el solvente se evapora y el líquido resultante se fracciona en vacío para proporcionar 13,13-dimetiltetradecil bromuro como un líquido incoloro.

EJEMPLO 98

Preparación de 15,15-dimetilhexadecil bromuro

Se prepara utilizando 4,4-dimetilpentilbromuro en el procedimiento del ejemplo 97 precedente en lugar de t-butilbromuro.

5

EJEMPLO 99

Preparación de etil 4-(13,13-dimetiltetradecil)-aminobenzoato

Una solución de 10 g. de 13,13-dimetiltetradecil bromuro y 10,8 g. de etil 4-aminobenzoato en 75 ml. de hexametilfosforamida se calienta a 110°C. durante 17 horas. La solución enfriada se diluye con 100 ml. de agua, se filtra, y el residuo se lava en porciones con 100 ml. de 50% de etanol-agua. Luego de secar, el producto se cristaliza en etanol para proporcionar etil 4-(13-13-dimetiltetradecil)aminobenzoato como cristales incoloros.

10

15

EJEMPLO 100

Preparación de ácido 4-(13,13-dimetiltetradecil)aminobenzoico

Una solución de 5 g. de etil 4-(13,13-dimetiltetradecil)aminobenzoato en 75 ml. de 95% etanol se saponifica con 2,5 g. de hidróxido de potasio al 85% mediante reflujo durante 5 horas. La solución caliente se diluye con 150 ml. de agua y se regula a pH 5 con ácido clorhídrico al 37%. El precipitado se filtra, se lava con agua, se seca en vacío y se cristaliza en ácido acético para proporcionar el compuesto del encabezamiento como un sólido amorfo color crema.

20

25

EJEMPLOS 101-108

Las siguientes 4-(alquilamino)benzamidias indicadas se preparan mediante los procedimientos indicados y utilizando

los correspondientes cloruros de ácidos.

Ejemplo N°	Síntesis por el procedimiento del ej.	4-(Alquilamino)benzamida	
		grupo alquilo	Porción de amida
101	4	15-metil-hexadecilo	piperidida
102	29	14-metil-pentadecilo	piperidida
103	37	14-metil-pentadecilo	2,3-dihidroxi-propilamida
104	35	13,13-dimetiltetradecilo	2,3-dihidroxi-propilamida
105	4	1-etiltetradecilo	piperidida
106	4	1,4-diethyl-octilo	piperidida
107	29	5,5-dimetil-hexilo	piperidida
108	30	1,etiltetradecilo	2,3-dihidroxi-propilamida

EJEMPLO 109

Preparación de 3-bromopropil-4-hexadecilaminobenzamida

5 Una suspensión de 21,80 g. de bromidrato de 2-bromopropilamina en 200 ml. de glime a 3°C se agregó una solución de 23,96 g. de clorhidrato de 4-(hexadecilamino)benzoil cloruro en 65 ml. de glime, simultáneamente con 26 ml. de trietilamina diluída a 39 ml. con glime. La solución se calentó a reflujo 10 y se agregó 0,2 g. de 4-dimetilaminopiridina. La solución se calentó durante 4 horas y se enfrió durante la noche. El sólido se separó y el licor madre se diluyó con 200 ml. de agua proporcionando 12,94 g. (55%). El sólido se recrystalizó en

ciclohexano (7,7 g.). Una alícuota de 500 mg. se recristalizó en acetonitrilo (0,43 g.). Una muestra de un gramo se cargó sobre 85 g. de gel de sílice y los dos componentes se separaron por elución con cloroformo. El componente mayor (0,6 g.) se recristalizó en acetonitrilo (0,4 g.) p.f. 115°-115°C.

EJEMPLO 110

Preparación de 2-[4-(hexadecilamino)fenil]-5,6-dihidro[4H]-

-1,3-oxazina

A 0,4 g. de NaH en 100 ml. de glicol se agregó 2,14 g. de N-(3-bromopropil)-4-(n-hexadecilamino)benzamida y 12 ml. de trietilamina. La solución turbia se calentó hasta reflujo durante 20 horas. La solución se diluyó con 100 ml. de agua y se enfrió durante la noche. El sólido se recogió, se lavó con agua y se secó en el horno proporcionando 2 g. de sólido que proporcionó un ensayo negativo con AgNO₃ y ensayo de llama halógeno. Este sólido se recristalizó en ciclohexano proporcionando 1,68 g. de sólido p.f. 95°-96°C. Una alícuota de 200 mg. se recristalizó en 10 ml. de acetonitrilo proporcionando cristales, p.f. 95°-96°C.

EJEMPLO 111

Preparación de 2-(4-aminofenil)-4,4-dimetil-2-oxazolina

A una solución de 9,5 g. de N-(1,1-dimetil-2-hidroxiethyl)-4-aminobenzamida en 100 ml. de DME se agregó HCl gaseoso de manera tal que toda la amida de partida salió de la solución. Se separó el solvente y se agregó 30 ml. de tionil cloruro. Esta solución se agitó durante 2 días a 5°C. El exceso de tionil cloruro se separó. El líquido ámbar luego se vertió en 200 ml. de CH₂Cl₂ y se neutralizó con NaOH 20% con enfriamiento. La solución se extrajo con éter dietílico y la capa de éter se secó sobre MgSO₄. La capa de éter combinada se filtró y se con-

centró hasta un sólido; 5,75 g. Este sólido se preabsorbió en 25 g. de sílice III y se colocó en 425 g. de sílice (en una columna). Elución con éter proporcionó 3,7 g. de producto que se recristalizó en CH_2Cl_2 -hexano (1:1) y acetonitrilo, p.f. 227°-230°C.

EJEMPLO 112

Preparación de 2-[4-(hexadecilamino)fenil]-7-oxazolina

A una solución de 15 g. de bromohidrato de 2-bromoetilamina en 150 ml. de glime se agregó simultáneamente soluciones de 31 g. de clorhidrato de 4-(hexadecilamino)benzoil cloruro en 60 ml. de glime y 50 cc. de trietilamina (gota a gota). Luego de la adición de 0,5 g. de 4-dimetilaminopiridina la "solución" se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se sometió a reflujo durante una hora y se filtró. El sólido se secó en el horno y se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 . La capa orgánica se concentró hasta aproximadamente 100 ml. y se diluyó clorhidrato de 4-(hexadecilamino)benzoil cloruro con un volumen igual de hexano. El producto combinado (4,15 g.) se preabsorbió en 40 g. de sílice III y se colocó en una columna sílice III (800 g.). Se recogieron fracciones mediante U.V. (CH_2Cl_2 -EtOH 97-3) y muestras con la misma CCD se combinaron proporcionando 3,8 g. luego de recristalización en ciclohexano. Una mezcla de 210 mg. se recristalizó en acetonitrilo y CH_2Cl_2 /hexano proporcionando 149 mg., p.f. 123°-125°C.

EJEMPLO 113

Preparación de tabletas de 50 mg.

<u>Por tableta</u>		<u>Por 10.000 tabletas</u>
0,050 gm.	4-(<u>n</u> -hexadecilamino)benzamida m	500 gm.
0,080 gm.	Lactosa	800 gm.
0,010 gm.	Almidón de maíz (para mezcla)	100 gm.
0,008 gm.	Almidón de maíz (para pasta)	75 gm.
<u>0,148 gm.</u>		<u>1475 gm.</u>
0,002 gm.	Estearato de magnesio (1%)	.15.
<u>0,150 gm.</u>		<u>1490 gm.</u>

La 4-(n-hexadecilamino)benzamida, lactosa y almidón de maíz (para mezcla) se mezclaron entre sí. El almidón de maíz (para pasta) se suspendió en 600 ml. de agua y se calentó con agitación para formar una pasta. Esta pasta luego se utilizó para granular los polvos mezclados. Se utilizó agua adicional si fue necesario. Los gránulos húmedos se hicieron pasar a través de un tamiz manual N° 8 y se secó a 49°C. Los gránulos secos luego se hicieron pasar a través de un tamiz N° 16. La mezcla se lubricó con estearato de magnesio al 1% y se comprimó en tabletas en una máquina formadora de tabletas apropiada.

EJEMPLO 114

Preparación de Suspensión Oral

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
N-[4-(<u>n</u> -tetradecilamino)benzoil]-7-morfolina	500 mg.
Solución de sorbitol (70% F.N.)	40 ml.
Benzoato sódico	150 mg.
Sacarina.	10 mg.
Colorante rojo	10 mg.
Aromatizante de cereza	50 mg.
Agua destilada cs ad	100 ml.

La solución de sorbitol se agregó a 40 ml. de agua destilada y la N-[4-(n-tetradecilamino)benzoil]-7-morfolina se suspendió en la misma. La sacarina, benzoato sódico, aromatizante y colorante se agregaron y se disolvieron. El volumen se

reguló a 100 ml. con agua destilada. Cada ml. de jarabe contiene 5 mg. de N-4-(n-tetradecilamino)-benzoil-7morfolina.

EJEMPLO 115

Preparación de ácido N-4-(hexadecilamino)benzoil-7-2-amino-
etanosulfónico

5

A una solución agitada de 2,50 g. de taurina y 5,6 ml. de trietilamina en 22,5 ml. de agua se agrega 5,55 g. de N-p-(2,2,2-trifluor-N-hexadecilacetamido)benzoiloxi-7-succinimida como una solución en 45 ml. de etanol. Luego de 24 hs.,
10 la mezcla se trata con 20 ml. de hidróxido de sodio 2,0M y 25 ml. de agua. Luego de agitar durante 10 minutos, la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico diluido, y el producto crudo se recoge por filtración. Recristalización proporciona el compuesto del encabezamiento como un sólido blanco, p.f. 190°-
15 220°C.

EJEMPLO 116

Preparación de ácido p-p-(n-hexadecilamino)benzamido-7-ben-
zoico

A una solución agitada de 3,62 g. de etil p-p-(2,2,2,-
20 trifluor-N-hexadecilacetamido)benzamido-7benzoato en 72 ml. de etanol se agrega una solución de 1,44 g. de hidróxido de sodio en 18 ml. de agua y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo durante 30 minutos. La mezcla se deja enfriar, se acidifica con ácido clorhídrico diluido, y se filtra. El sólido
25 blanco se recristaliza en acetonitrilo.

EJEMPLO 117

Preparación de etil 4-p-(2,2,2,-trifluor-N-hexadecil-aceta-
mido)benzamido-7benzoato

A una solución agitada de 1,65 g. de etil p-aminobenzoato

y 1,6 ml. de piridina en 5 ml. de diclorometano a 0°C. se agrega una solución de 4,75 g. de p-(2,2,2-trifluoro-N-hexadecilacetamido)benzoil cloruro en 10 ml. de diclorometano. Luego de 20 horas a temperatura ambiente la solución se diluye con diclorometano y se lava con agua y solución de bicarbonato de sodio. El residuo obtenido por evaporación del solvente se recristaliza en hexano-éter para proporcionar un sólido cristalino blanco, p.f. 91°-93°C.

EJEMPLO 118

10 Preparación de N-[p-(2,2,2-trifluor-N-hexadecilacetamido)-benzoiloxi]succinimida

A una solución agitada helada de 18,3 g. de ácido p-(2,2,2-trifluor-N-hexadecilacetamido)benzoico en 80 ml. de dioxano se agrega sucesivamente 4,84 g. de N-hidroxisuccinimida y 9,16 g. de dicitclohexilcarbodiimida. Luego de 18 horas a 0°-5°C. la mezcla se agita vigorosamente durante 1 hora con hexano y agua y se filtra. La capa de hexano se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, y se concentra para proporcionar un aceite.

EJEMPLO 119

20 Preparación de ácido N-trifluoracetil-4-(hexadecilamino)-benzoico

A una suspensión agitada helada de 0,90 g. de ácido 4-(n-hexadecilamino)benzoico en 10 ml. de dimetoxietano y 1,6 ml. de piridina se agrega 1,8 ml. de anhídrido trifluoracético. La solución se agita a 0°C. durante 30 minutos, luego 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se diluye con 30 ml. de éter y 10 g. de hielo. Luego de agitar vigorosamente durante 15 minutos, las fases se separan, la solución de éter se lava con sal muera, se seca, y se evapora hasta un sólido amorfo blanco. Recristalización en hexano proporciona el com-

puesto del encabezamiento como un sólido cristalino, p.f. 50°-53°C.

EJEMPLO 120

Preparación de ácido N-[4-(hexadecilamino)benzoil]-2-amino-

isobutírico

5 A una solución agitada de 103 mg. de ácido 2-aminoisobutírico y 4,5 ml. de trietilamina en 1,5 ml. de agua se agrega una solución de 550 mg. de N-[N-trifluoracetil-4-(hexadecilamino)benzoiloxi]-succinimida en 4,5 ml. de etanol. La mezcla
 10 se agita durante 23 horas a temperatura ambiente, se trata con 2 ml. de solución de hidróxido de sodio 2N, y luego se acidifica. La mezcla se diluye con agua y luego se filtra. Recristalización en éter-hexano proporciona el compuesto del encabezamiento como un sólido blanco.

EJEMPLOS 121-128

15 Los compuestos indicados seguidamente se preparan utilizando el equivalente molar del intermediario correspondiente en el procedimiento del ejemplo designado en la tabla.

Derivados de 4-(hexadecilamino)benzamida

Ejemplo N°	Resultante del procedimiento del ejemplo N°	Producto 4-(hexadecilamino)benzoil-
121	115	1-sulfo-2-propilamida
122	117	anilida
123	117	4-cloroanilida
124	117	2,5-dimetil-3-pirrolin-1-imida

Ejemplo No.	Resultante del procedimiento del ejemplo No.	Producto 4-(hexadecilamino)benzoil-
125	8	β -alanina
126	8	serina
127	8	ácido 6-aminocaproico
128	29	2- β -hidroxietilpiperidida

EJEMPLOS 129-132

Las siguientes 4-(alquilamino)benzamidias indicadas se preparan mediante los procedimientos indicados y utilizando los correspondientes cloruros de ácido.

Ejemplo N°	Síntesis por el procedimiento del ej. N°	4-(Alquilamino)benzamidia	
		Grupo alquilo	Porción molecular de amida
129	4	13,13-dimetil-tetradecil	piperidida
130	4	2,4,6,8-tetrametilnonilo	piperidida
131	4	4-(N-metil-hexadecilo)	piperidida
132	4	14-metil-pentadecilo	piperidida

EJEMPLO 133

Alcohol p-hexadecilaminobenzoico

A. A partir de metil p-hexadecilaminobenzoato

Se disuelve parcialmente metil p-hexadecilaminobenzoato (1
5 g) a temperatura ambiente en tetrahidrofurano (10 ml). A esto se
agrega en porciones un exceso de hidruro de aluminio y litio (0,5
g), y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente duran-
te un total de 2 horas. La mezcla se trata con exceso de cloruro
de amonio acuoso al 10%, y luego se filtra a través de tierra de
10 diatomeas. Evaporación en vacío del filtrado proporciona un resi-
duo sólido, peso 0,68 g. Recristalización en hexano proporciona el
producto del ejemplo como cristales blancos, p.f. 74-75°C.

B. A partir de ácido p-hexadecilaminobenzoico

Se disuelve ácido p-hexadecilaminobenzoico (2,0 g) en 20 ml
15 de tetrahidrofurano, seco, y a esto se agrega en porciones a tempe-
ratura ambiente 0,5 g de hidruro de aluminio y litio. La mezcla se
agita a temperatura ambiente durante 3 horas, y luego se enfría
rápidamente con solución de cloruro de amonio acuosa al 10%. La
mezcla se filtra, y el filtrado se evapora en vacío para proveer
20 un sólido amarillo. El residuo se extrae varias veces con metilen-
cloruro y los extractos se evaporan en vacío para proporcionar un
sólido blanco. Recristalización en hexano proporciona el producto
del ejemplo, p.f. 74-75°C. Reemplazo de ácido p-hexadecilaminoben-
zoico con ácido p-octilaminobenzoico, ácido p-nonilaminobenzoico,
25 ácido p-decilaminobenzoico, ácido p-undecilaminobenzoico, ácido p-
dodecilaminobenzoico, ácido p-tridecilaminobenzoico, ácido p-(14-
metilpentadecil)aminobenzoico, ácido p-pentadecilaminobenzoico,
ácido p-heptadecilaminobenzoico, ácido p-octadecilaminobenzoico, y

ácido nondecilaminobenzoico provee respectivamente, alcohol p-octilaminobencílico, alcohol p-nonilaminobencílico, alcohol p-decilaminobencílico, alcohol p-undecilaminobencílico, alcohol p-dodecilaminobencílico, alcohol p-tridecilaminobencílico, alcohol p-pentadecilaminobencílico, alcohol p-(14-metilpentadecil)aminobencílico, alcohol p-heptadecilaminobencílico, alcohol p-octadecilaminobencílico y alcohol p-nonadecilaminobencílico.

EJEMPLO 134

Clorhidrato de alcohol p-hexadecilaminobencílico

10 Se burbujea cloruro de hidrógeno con agitación en una solución de alcohol p-hexadecilaminobencílico (1,0 g) en éter dietílico anhidro (50 ml). Inmediatamente se forma un precipitado blanco, y luego de 3 minutos la mezcla se filtra y se lava varias veces con éter dietílico anhidro para proveer el producto del ejemplo como
15 un sólido blanco (1,0 g), p.f. en cocimiento a 70°C, y descomposición gradual hasta aproximadamente 160°C.

EJEMPLO 135

Bromhidrato de alcohol p-hexadecilaminobencílico

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 134 empleando 0,5 ml de ácido bromhídrico al 48% provee la sal.

EJEMPLO 136

Acetato de N-hexadecil-g-hidroxi-p-acetotoluidida

Se trata alcohol p-hexadecilaminobencílico (150 mg) en piridina (1 ml) con anhídrido acético (0,5 ml) y la mezcla se deja
25 reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se vierte en agua fría proporcionando una goma que rápidamente se cambia en un sólido blanco. Estos se recogen por filtración, se lavan con agua

y se secan. Esto provee 170 mg del producto del ejemplo p.f. 54-56°C. El análisis espectral de infrarrojo confirma la acetilación de los sitios de oxígeno y nitrógeno.

EJEMPLO 137

5 N-hexadecil- α -hidroxi-p-acetotoluidida

Acetato de N-hexadecil- α -hidroxi-p-acetotoluidida (2,0 g) en metanol (25 ml) se somete a reflujo con 3 ml de hidróxido de potasio 2N en metanol durante 2 horas. Se separa solvente en vacío, se agrega agua, y el residuo blanco se recoge por filtración. El sólido se disuelve en metileno cloruro, la solución resultante se seca sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtra, y se evapora. El producto del ejemplo se obtiene de este modo como un sólido blanco, p.f. 73-75°C.

EJEMPLO 138

15 Bromhidrato de acetato p-hexadecilaminobencílico

Se agrega acetil bromuro (0,33 ml) a una solución de alcohol p-hexadecilaminobencílico (1,0 g) en ácido trifluoroacético (5 ml), y la solución se agita a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se agregan dos gotas de agua, y la solución se evapora en vacío. El residuo se disuelve en hexano, y se re-evapora. El residuo se trata con éter dietílico anhidro, y el sólido blanco se recoge por filtración, se lava con éter dietílico anhidro, y se seca para proporcionar 1,01 g del producto del ejemplo, p.f. 80-82°C.

EJEMPLO 139

25 Acetato de p-hexadecilaminobencílico

Medio ml de acetato de sodio acuoso al 30% se agrega una solución de bromhidrato de acetato de alcohol p-hexadecilaminobencílico (100 mg) en metileno cloruro (2 ml). Luego de mezclar a fondo,

la capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, y se evapora a temperatura ambiente para proveer el producto (50 mg) del ejemplo, p.f. 43-45°C.

EJEMPLO 140

5 Bromhidrato de acetato p-heptadecilaminobencilo

En reemplazo de alcohol p-hexadecilaminobencilico en el ejemplo 138 con alcohol p-heptadecilaminobencilico proporciona al producto del ejemplo.

EJEMPLO 141

10 Acetato de N-tetradecil- α -hidroxi-p-acetotoluidida

Reemplazo de alcohol p-hexadecilaminobencilico en el ejemplo 136 con alcohol p-tetradecilaminobencilico proporciona el producto del ejemplo.

EJEMPLO 142

15 Bromhidrato de acetato de p-tetradecilaminobencilico

Reemplazo de alcohol p-hexadecilaminobencilico en el ejemplo 138 con alcohol p-tetradecilaminobencilico proporciona el producto del ejemplo.

EJEMPLO 143

20 Acetato de p-tetradecilaminobencilo

El reemplazo de bromhidrato de acetato de alcohol p-hexadecilaminobencilico en el ejemplo 139 con bromhidrato de acetato de alcohol p-tetradecilaminobencilico proporciona el producto del ejemplo.

EJEMPLO 144

25 Alcohol p-(1-metilundecilamino)bencilico

El reemplazo de ácidop-hexadecilaminobenzoico y su etil éster

en el ejemplo 133 con ácido p-(1-metilundecilamino)-benzoico proporciona el producto del ejemplo.

Ejemplo 145

Alcohol p-hexadecilamino- α -metilbencílico

5 p-aminobenzonitrilo (11,8 g, 0,1 mol) y 1-bromohexadecano (15,25 g, 0,05 mol) se disuelve en hexametilfosforamida (200 ml) y se calienta bajo nitrógeno en un baño de aceite mantenido a 120°C durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, y gradualmente se agrega agua (50 ml); la mezcla luego se enfría en un baño de hielo. El precipitado que se separa se filtra, se lava a fondo con agua y se seca. Luego se lava repetidamente con hexano y se seca, proporcionando 14,2 g de un sólido granular amarillo castaño pálido como un producto homogéneo. Recristalización en éter-hexano proporciona p-hexadecilaminobenzonitrilo como prismas amarillo pálido, p.f. 63-64°C.

10

15

Se agrega con agitación hidruro de di-isobutilaluminio (54 ml, solución al 25% en tolueno) a una solución de p-hexadecilaminobenzonitrilo (11,4 g) bajo una atmósfera de nitrógeno. La temperatura se eleva a 40°C durante la adición que lleva 30 minutos, y la reacción se agita durante una hora. Se agrega en 30 minutos una solución de metanol en tolueno (50 ml, 1:1) y la mezcla se vierte en ácido sulfúrico acuoso helado vigorosamente agitado (500 ml, 5%). Luego de 10 minutos se agrega tierra de diatomea (30g), y la mezcla se filtra y la capa orgánica se separa. La solución acuosa se extrae dos veces con tolueno (100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavan con bicarbonato de sodio acuoso, se seca sobre sulfato de magnesio, se descoliza con

20

25

carbón vegetal, se filtra y se evapora en vacío para proporcionar un sólido cristalino amarillo claro. El producto crudo se disuelve en dicloro metano y se filtra a través de silicato de magnesio (80 g) para proporcionar un material cristalino blanco por eliminación del solvente. El sólido se recristaliza en dicloro metano-hexano proporcionando p-hexadecilamino benzaldehido como agujas finas incoloras (6,0 g), p.f. 84-85°C.

Se disuelve p-hexadecilaminobenzaldehido (5,0 g) en dimetoxi etano (100 ml) bajo nitrógeno . Luego se agrega con agitación en 10 minutos metil litio (solución 1,5 M en éter, 30 ml). Luego de 15 minutos adicionales, se agrega agua (30 ml) para enfriar la reacción. La solución luego se diluye con diclorometano (250 ml) y se lava tres veces con agua. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra a través de silicato de magnesio hidratado y los solventes se eliminan en vacío para proporcionar un sólido amarillo. Recristalización de hexanos proporciona el producto del ejemplo, p.f. 55-56°C.

El producto del ejemplo también se prepara mediante el uso de bromuro de metil magnesio en lugar de metil litio. La reacción se lleva a cabo en éter dietílico o tetrahidrofurano con enfriamiento subsiguiente de la reacción con cloruro de amonio.

EJEMPLO 146

Alcohol p-hexadecilamino-O-fenilbencílico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 145 empleando fenil litio o bromuro de fenil magnesio provee el producto del ejemplo .

EJEMPLO 147

Alcohol p-hexadecilamino- α,α -dimetilbencílico

Se calienta p-aminoacetofenona (87,6 g) con hexadecil-
bromuro (198 g) en hexametilfosforanida seca (300 ml) que con-
5 tiene carbonato de potasio anhidro (90 g) durante 16 horas a
100°C. La solución se enfría a temperatura ambiente, se filtra
para eliminar sólidos, y el filtrado se diluye con agua fría
(20 ml). El sólido ámbar así obtenido se recoge y se lava con
agua. Recristalización de etanol seguido por dicloro metano
10 proporciona p-hexadecilaminoacetofenona.

Siguiendo los procedimientos del Ejemplo 145 empleando
p-hexadecilaminoacetofenona proporciona el producto del ejemplo.

EJEMPLO 148

Alcohol p-hexadecilamino- α -metílico, α -fenilbencílico

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 145 reacción de
p-hexadecilaminoacetofenona con fenil litio o bromuro de fenil
magnesio proporciona el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 149

Alcohol p-hexadecilamino- α,α -difenilbencílico

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 147 empleando
p-aminobenzofenona provee p-hexadecilaminobenzofenona.

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 145 reacción de
p-hexadecilaminobenzofenona con fenil litio o bromuro de fenil
magnesio proporciona el producto del ejemplo.

25

EJEMPLO 150

Clorhidrato de alcohol p-hexadecilamino- α -metilbencílico

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 134 empleando
alcohol p-hexadecilamino- α -metilbencílico provee el producto

del ejemplo.

EJEMPLO 151

Bromhidrato de acetato de p-hexadecilamino- α -metilbencilo

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 138 empleando alcohol p-hexadecilamino- α -metilbencílico proporciona el producto del ejemplo.

EJEMPLO 152

Acetato de p-hexadecilamino- α -metilbencílico

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 139 empleando bromhidrato de acetato de alcohol p-hexadecilamino- α -metilbencílico provee el producto del ejemplo.

EJEMPLO 153

Acetato de N-hexadecil-4'-(1-hidroxietyl)acetanilida

15 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 136 empleando alcohol p-hexadecilamino- α -metilbencílico provee el producto del ejemplo.

Ejemplo 154

N-hexadecil-4'-(1-hidroxietyl)acetanilida

20 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 137 empleando acetato de N-hexadecil-4'-(1-hidroxietyl)acetanilida provee el producto del ejemplo.

EJEMPLO 155

Acetato de N-hexadecil-4'-(1-hidroxi-1-metiletil)-acetanilida

25 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 136 empleando alcohol p-hexadecilamino- α , α -dimetilbencílico provee el producto del ejemplo.

EJEMPLO 156

Preparación de tabletas de 50 mg

	<u>Por tableta</u>		<u>Por 10.000 tabletas</u>
	0,050 gm.	Ingrediente activo	500 gm.
5	0,080 gm.	Lactosa	800 gm.
	0,010 gm.	Almidón de maíz (para mezcla)	100 gm.
	<u>0,008 gm.</u>	Almidón de maíz (para pasta)	<u>75 gm.</u>
	0,148 gm		1475 gm.
	<u>0,002 gm.</u>		<u>15 gm.</u>
10	0,150 gm.		1490 gm.

El ingrediente activo, lactosa y almidón de maíz (para mezcla) se mezclan entre sí. El almidón de maíz (para pasta) se suspende en 600 ml de agua y se calienta con agitación para formar una pasta. Esta pasta luego se utiliza para granular los polvos mezclados. Si es necesario se utiliza agua adicional. Los gránulos húmedos se hacen pasar a través de un tamiz manual N° 8 y se seca a 49°C. Los gránulos secos luego se hacen pasar a través de un tamiz N° 16. La mezcla se lubrica con estearato de magnesio al 1% y se comprime en tabletas en una máquina apropiada formada-
 20 ra de tabletas.

EJEMPLO 157

Preparación de suspensión oral

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
	Ingrediente activo	500 mg
25	Solución de Sorbitol (70% F.N.)	40 ml.
	Benzoato sódico	150 mg.
	Sacarina	10 mg.
	Colorante rojo	10 mg.
	Aromatizante de cereza	50 mg.
	Agua destilada cs. ad.	100 ml.

La solución de sorbitol se agrega a 40 ml de agua destilada y el ingrediente activo se suspende en la misma. La sacarina, benzoato sódico, aromatizante y colorante se agregan y se disuelven. El volumen se regula a 100 ml con agua destilada. Cada ml. de jarabe contiene 5 mg de ingrediente activo.

Ejemplo 158

p-hexadecilaminobenzaldehido

p-aminobenzonitrilo (11,8 g, 0,1 mol) y 1-bromo-hexadecano (15,25 g, 0,05 mol) se disuelven en hexametilfosforamida (200 ml) y se calienta bajo nitrógeno en un baño de aceite mantenido a 120°C durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y gradualmente se agrega agua (50 ml). La mezcla luego se enfría en un baño de hielo. El precipitado que se separa se filtra, se lava a fondo con agua, y se seca. Luego se lava repetidamente con hexano y se seca. Los 14,2 g de sólido granular amarillo castaño pálido se obtiene como un producto homogéneo. Recristalización de éter-hexano proporciona p-hexadecilaminobenzonitrilo como prismas amarillos pálidos, p.f. 63-64°C.

Se agrega con agitación hidruro de di-isobutilaluminio (54 ml, solución al 25% en tolueno) a una solución de p-hexadecilaminobenzonitrilo (11,4 g) bajo una atmósfera de nitrógeno. La temperatura se eleva a 40°C durante la adición que lleva 30 minutos y la reacción luego se agita durante 1 hora. Se agrega en 30 minutos una solución de metanol en tolueno (50 ml, 1:1) y la mezcla se vierte en ácido sulfúrico acuoso helado vigorosamente agitado (500 ml, 5%). Luego de 10 minutos se agrega tierra de diatomea (30 g), la mezcla se filtra y la capa orgánica se

separa. La solución acuosa se extrae dos veces con tolueno (100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavan con bicarbonato de sodio acuoso, se seca sobre sulfato de magnesio, se descoloriza con carbón vegetal, se filtra y se evapora en vacío para proporcionar un sólido cristalino amarillo claro. El producto crudo se disuelve en diclorometano y se filtra a través de silicato de magnesio hidratado (80 g) para proporcionar un material cristalino blanco por eliminación del solvente. El producto se recristaliza en diclorometano/hexano proporcionando agujas finas incoloras (6,0 g), p.f. 84-85°C.

EJEMPLO 159

p-octilaminobenzaldehido

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 158 empleando 1-bromooctano provee p-octilaminobenzonitrilo que a su vez proporciona el producto del ejemplo.

EJEMPLO 160

p-tetradecilaminobenzaldehido

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 158 empleando 1-bromotetradecano provee p-tetradecilaminobenzonitrilo que a su vez proporciona el producto del ejemplo.

EJEMPLO 161

1-bromo-15-metil hexadecano

Se prepara una solución de bromuro de 3-metilbutilmagnesio tratando 15,1 g (0,1 mol) de 3-metilbutil bromuro con 2,7 g (1,1 equivalentes) de virutas de magnesio en 50 ml de tetrahidrofurano seco. El reactivo Grignard resultante se agrega gota a gota a una solución de 36,1 g (1,1 equivalentes) de 1,2-dibromododecano y 0,2 g (1 milimol) de cloruro de cobre litio en 75 ml de tetrahi-

drosfurar seco. La solución se agita durante 1 hora, se evapora, y se destila fraccionadamente en vacío para proporcionar el producto del ejemplo como un líquido incoloro.

Mediante un procedimiento análogo descrito precedentemente, se hace reaccionar bromuro de 3-metilbutil magnesio en tetra-
5 hidrofurano con 34,5 g (0,11 moles) de 1,11-dibromoundecano y 0,2 g de cloruro de cobre litio en 75 ml de tetrahidrafurano. Luego de agitar 1 hora a -10°C, la solución se evapora, y el aceite resultante se destila en vacío para proporcionar el 1-
10 bromo-14-metilpentadecano.incoloro.

EJEMPLO 162

p-(14-metilpentadecil)aminobenzaldehido

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 158 empleando 1-bromo-14-metilpentadecano provee p-(14-metilpentadecilamino)
15 benzonitrilo que a su vez provee el producto del ejemplo.

EJEMPLO 163

p-(15-metilhexadecilamino)benzaldehido

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 158 empleando 1-bromo-15-metilhexadecano provee p-(15-metilhexadecilamino)
20 benzonitrilo que a su vez provee el producto del ejemplo.

EJEMPLO 164

p-(1-metillundecilamino)benzaldehido

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 158 empleando 2-bromododecano provee el benzonitrilo que a su vez provee el
25 producto del ejemplo.

EJEMPLO 165

p-heptadecilaminobenzaldehido

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 158 empleando 1-

bromoheptadecano provee p-heptadecilaminobenzonitrilo que a su vez provee el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 166

p-nonadecilaminobenzaldehido

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 158 empleando 1-bromononadecano provee p-nonadecilaminobenzonitrilo que a su vez provee el producto del ejemplo.

EJEMPLO 167

Clorhidrato de p-hexadecilaminobenzaldehido

10 Se burbujea cloruro de hidrógeno con agitación en una solución de p-hexadecilaminobenzaldehido(1g) en éter dietílico anhidro (50 ml). Inmediatamente se forma un precipitado blanco, y luego de tres minutos la mezcla se filtra y se lava varias veces con éter dietílico anhidro para proveer el producto del
15 ejemplo.

EJEMPLO 168

p-hexadecilaminoacetofenona

Se calienta p-aminoacetofenona (87,6 g) con 1-bromohexadecano (198 g) en hexametil fosforamida seca (300 ml) que contiene
20 carbonato de potasio anhidro (90 g) durante 16 horas a 100°C. La solución se enfría a temperatura ambiente, se filtra para eliminar sólidos, y el filtrado se diluye con agua fría (20 ml). El sólido ámbar así obtenido se recoge y se lava con agua. Recristalización en etanol seguido por dicloro-metano provee el
25 producto del ejemplo.

EJEMPLO 169

p-octilaminoacetofenona

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 168 empleando 1-

bromo octano provee el producto del ejemplo.

EJEMPLO 170

p-tetradecilaminoacetofenona

5 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 168 empleando 1-bromotetradecano provee el producto del ejemplo.

EJEMPLO 171

p-pentadecilaminoacetofenona

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 168 empleando 1-bromopentadecano provee el producto del ejemplo.

10

EJEMPLO 172

p-octadecilaminoacetofenona

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 168 empleando 1-bromooctadecano provee el producto del ejemplo.

EJEMPLO 173

15

p-hexadecilamino-2-oxiacetofenona

A. A 90 ml de tionil cloruro enfriado a 0°C se agregó en porción de 21,7 g (0,060 mol) de ácido p-hexadecilaminobenzoico. A la masa viscosa se agregó 100 ml de tolueno. Luego de agitar durante la noche (16,5 horas) el solvente se eliminó en vacío. Se agregó tolueno (50 ml) y el solvente se elimina en vacío. Esto provee clorhidrato de p-hexadecilaminobenzoil cloruro como un aceite ámbar.

20

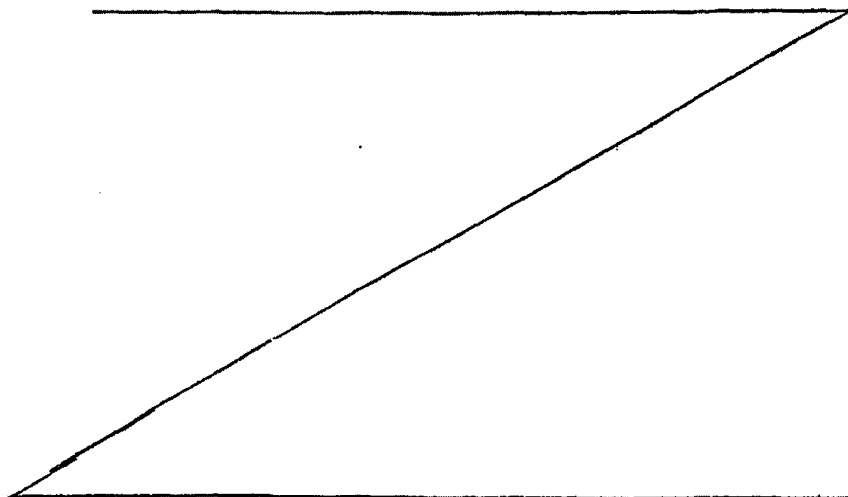
25

A una solución de éter de cuatro equivalentes de diazometano se agrega gota a gota a 0°C con agitación una solución de un equivalente de clorhidrato de p-hexadecilaminobenzoil cloruro en dimetoxietano y/o tetrahidrofurano.

La mezcla de reacción se agita durante 1 hora, cuando el

solvente y exceso de diazometano se eliminan en una corriente de nitrógeno. La diazocetona resultante se somete a reflujo en una mezcla de tetrahidrofurano y ácido sulfúrico diluido durante 10 horas. La mezcla se vierte en salmuera y se extrae con tetrahidro-
5 furano. La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio, y se evapora en vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proveer el producto del ejemplo.

B. Dos gramos de O-acetato de p-hexadecilamino-2-oxiaceto-
10 fenona en 150 cc de metanol se tratan con una solución de 2 g de bicarbonato de potasio en 40 cc de agua, y la mezcla se somete a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción luego se concentra en vacío. El sólido se recoge y se lava copiosamente con agua para proveer el producto del ejemplo.



EJEMPLO 174

Acetato de 4'Glicolil-N-hexadecilacetanilida

(N,O-diacetato de p-hexadecilamino-2-oxiacetofenona)

5 A. p-Hexadecilamino-2-oxiacetofenona (0,3 g) en piridina (2 ml) se trata con anhídrido acético (1 ml), y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se vierte en agua fría, y el producto del Ejemplo se recoge por filtración.

10 B. O-acetato de p-hexadecilamino-2-oxiacetofenona (0,3 g) en piridina (2 ml) se trata con anhídrido acético (1 ml) y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se vierte en agua fría, y el producto del Ejemplo se recoge por filtración.

EJEMPLO 175

15 O-Acetato de p-hexadecilamino-2-oxiacetofenona

20 La diazocetona preparada de acuerdo con el Ejemplo 173 se agrega a ácido acético glacial en ebullición (purificado por tratamiento con permanganato de potasio). Resulta una evolución inmediata de nitrógeno. Luego se sometió a reflujo durante 5 minutos el ácido acético se evapora bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proveer el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 176

25 O-Propionato de p-hexadecilamino-2-oxiacetofenona

 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 173 se agrega

la diazocetona a una solución en reflujo de ácido propiónico en dimetoxietano (p. eb. 64°C). Resulta una evolución inmediata de nitrógeno, y la mezcla se somete a reflujo durante aproximadamente 10 minutos. Luego se evapora por presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para proveer el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 177

O-Pivalato de p-Hexadecilamino-2-oxiacetofenona

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 173 la diazocetona se agrega a una solución al reflujo de ácido pivalico en dimetoxietano (p. eb 64°C). Resulta una evolución inmediata de nitrógeno, y la mezcla se somete a reflujo durante aproximadamente 10 minutos. Luego se evapora bajo presión reducida
15 y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna y sobre gel de sílice para proveer el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 178

Clorhidrato de O-Acetato de p-Hexadecilamino-2-oxiacetofenona

20 Se burbujea cloruro de hidrógeno con agitación en una solución de O-Acetato de p-hexadecilamino-2-oxiacetofenona (1 g) en éter dietílico anhidro (50 ml). Se forma inmediatamente un precipitado blanco, y luego de 3 minutos la mezcla se filtra y se lava varias veces con éter dietílico anhidro
25 para proveer el producto del Ejemplo como un sólido blanco.

EJEMPLO 179

p-Octadecilamino-2-oxiacetofenona

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 173 empleando ácido p-octilaminobenzoico, se forma el producto del Ejemplo.

5

EJEMPLO 180

p-Undecilamino-2-oxiacetofenona

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 175 empleando ácido p-undecilaminobenzoico se provee o-acetato de p-undecilamino-2-oxiacetofenona.

10 Saponificación con bicarbonato de potasio en metanol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 173 B genera el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 181

p-Tridecilamino-2-oxiacetofenona

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 175 empleando ácido p-tridecilaminobenzoico provee o-acetato de p-tridecilamino-2-oxiacetofenona.

Saponificación con bicarbonato de potasio en metanol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 173 B se genera
20 el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 182

p-Dodecilamino-2-oxiacetofenona

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 175 empleando ácido p-dodecilaminobenzoico provee o-acetato de p-tetradecil-
25 amino-2-oxiacetofenona.

Saponificación con bicarbonato de potasio en metanol

de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 173 B genera el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 183

p-Tetradecilamino-2-oxiacetofenona

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 175 empleando ácido p-tetradecilaminobenzoico provee O-acetato de p-tetradecilamino-2-oxiacetofenona.

10 Saponificación con bicarbonato de potasio en metanol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 173 B genera el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 184

p-Pentadecilamino-2-oxiacetofenona

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 175 empleando O-acetato de p-pentadecilamino-2-oxiacetofenona.

Saponificación con bicarbonato de potasio en metanol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 173 B genera el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 185

p-(14-Metilpentadecil)amino-2-oxiacetofenona

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 175 empleando p-(14-metilpentadecil)aminobenzoico provee O-acetato de p-(14-metilpentadecil)amino-2-oxiacetofenona.

25 Saponificación con bicarbonato de potasio en metanol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 173 B genera el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 186

p-Octadecilamino-2-oxiacetofenona

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 175 empleando

ácido p-octadecilaminobenzoico provee O-acetato de p-octadecilamino-2-oxiacetofenona.

Saponificación con bicarbonato de potasio en metanol acuoso de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 173 B que genera el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 187

p-Nonadecilamino-2-oxiacetofenona

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 175 empleando ácido p-nonadecilaminobenzoico provee O-acetato de p-nonadecilamino-2-oxiacetofenona.

Saponificación con bicarbonato de potasio en metanol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 173 B genera el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 188

p-Hexadecilaminobenzofenona

Se calienta p-Aminobenzofenona (75 g) con hexadecilbromuro (200 g) en hexametilfosforamida seca (300 ml) que contiene carbonato de potasio anhidro (90 g) durante 16 horas a 100°C. La solución se enfría a temperatura ambiente, se filtra para eliminar sólidos, el filtrado se diluye con agua fría (20 ml). El sólido así obtenido se recoge, se lava con agua. Recristalización en etanol seguido por diclorometano provee el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 189

p-Undecilaminobenzofenona

Se calienta p-Aminobenzofenona (75 g) con undecilbromuro (200 g) en hexametil fosforamida seca (300 ml) que

contiene carbonato de potasio anhidro (90 g) durante 16 horas a 100°C. La solución se enfría a temperatura ambiente, se filtra para eliminar sólidos, y el filtrado se diluye con agua fría. El sólido así obtenido se recoge y se lava con agua.
5 Recristalización en etanol seguido por dicloro metano provee el producto del ejemplo.

EJEMPLO 190

p-Octadecilaminobenzofenona

Se calienta p-Aminobenzofenona (25g) con octadecilbromuro
10 (70g) en hexametilfosforamina seca (100ml) que contiene carbonato de potasio anhidro (30g) durante 16 horas a 100°C. La solución se enfría a temperatura ambiente, se filtra para eliminar sólidos, y el filtrado se diluye con agua fría (10ml). El sólido así obtenido se recoge y se lava con agua. Recristalización en etanol
15 seguido por diclorometano provee el producto del ejemplo.

EJEMPLO 191

Cicloetilencetal de p-hexadecilaminobenzaldehído

Se disuelve p-hexadecilaminobenzaldehído (1,7g) en tolueno (20ml), y etilenglicol (2,5 ml) y se agrega ácido p-tolueno sulfónico (10mg). La reacción se calienta a reflujo durante 16 horas mientras se elimina agua utilizando una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción luego se enfría a temperatura ambiente, se diluye con tolueno (70ml), se lava una vez con bicarbonato de sodio acuoso y luego dos veces con agua. La capa orgánica luego se
25 se seca con sulfato de magnesio se descoloriza con carbón vegetal y se filtra a través de silicato de magnesio hidratado. La eliminar

ción del solvente en vacío proporciona un sólido amarillo claro que se recristaliza en hexanos proporcionando el producto del ejemplo, 1,6g, p.f.66,5-67,5°C.

EJEMPLO 192

5 Cicloetilencetal de p-octilaminobenzaldehido

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 191 empleando p-octilaminobenzaldehido proporciona el producto del ejemplo.

EJEMPLO 193

Cicloetilencetal de p-hexadecilaminoacetofenona

10 Siguiendo el procedimiento del ejemplo 191 empleando p-hexadecilaminoacetofenona proporciona el producto del ejemplo.

EJEMPLO 194

Cicloetilencetal de p-hexadecilamino-2-oxiacetofenona

15 Empleando el procedimiento del ejemplo 191 con p-hexadecil-amino -2-oxacetofenona proporciona el producto del ejemplo.

EJEMPLO 195

Cicloetilen tiocetal de p-hexadecilaminobenzaldehido

Una mezcla de 0,5g de p-hexadecilaminobenzaldehido, 1g de sulfato de sodio anhidro, 0,5g de cloruro de zinc recién fundido se agrega 10 ml de etanoditiol. La mezcla de reacción se coloca en un refrigerador (3-5°C) durante la noche. El exceso de dimercaptano se evapora en vacío, se agrega agua, y el producto se extrae con tolueno. El extracto se lava sucesivamente con agua, hidróxido de sodio diluido y agua. Se seca con sulfato de sodio
20 anhidro y con evaporación en vacío se obtiene un residuo sólido. Recristalización en hexanos proporciona el producto del ejemplo.

EJEMPLO 196

Cicloetilen hemitiocetal de p-hexadecilaminobenzaldehído

Una mezcla de 0,5 g de p-hexadecilaminobenzaldehído, 1g de sulfato de sodio anhidro, 0,5 g de cloruro de zinc recién fundido se agrega 10 ml de β -mercaptoetanol. La mezcla se enfría inicialmente para contrarrestar una reacción exotérmica, y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega agua, y el producto se extrae con diclorometano. Este último se lava hasta neutralidad, se seca y se evapora. Recristalización de hexano proporciona el producto del ejemplo.

EJEMPLO 197

Cicloetilen hemitiocetal de p-hexadecilaminacetofenona

Una mezcla de 0,5 g de p-hexadecilaminacetofenona, 1g de sulfato de sodio anhidro, y 0,5 g de cloruro de zinc recién fundido se agrega 10 ml de β -mercaptoetanol. La mezcla se enfría inicialmente para contrarrestar una reacción exotérmica, luego se deja reposar a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega agua y el producto se extrae con diclorometanol. Este último se lava con una base, luego con agua hasta neutralidad, se seca y se evapora. La recristalización en hexano proporciona el producto del ejemplo.

EJEMPLO 198

1,3-ciclorpropilentiocetal de p-hexadecilaminobenzaldehído

Una mezcla de 1,0g de p-hexadecilaminobenzaldehído, 2 g de sulfato de magnesio anhidro, y 1,0 g de cloruro de zinc recién fundido se agrega 1,5 g de 1,3-propanoditiol. La reacción se deja que tenga lugar durante la noche cuando se agrega agua. El producto

se extrae con diclorometano, y el extracto se lava con una base
agua, se seca y se evapora. La recristalización en hexanos propor-
ciona el producto del ejemplo.

EJEMPLO 199

5 Etil mercaptal de p-hexadecilaminobenzaldehido

A una mezcla de 1,0g de p-hexadecilaminobenzaldehido, 2g de
sulfato de magnesio anhidro, y 1,0 g de cloruro de zinc recién fun-
dido se agrega 1,5g de etilmercaptano. La reacción se deja que
tenga lugar durante 20 horas cuando se agrega agua. El producto se
10 extrae con diclorometano, y el extracto se lava con una base, agua,
se seca y se evapora. Cromatografía del residuo provee el producto
del ejemplo.

EJEMPLO 200

Bencilmercaptal de p-hexadecilaminobenzaldehido

15 A una mezcla de 1,0g de p-hexadecilaminobenzaldehido, 2g
de sulfato de magnesio anhidro, y 1,0g de cloruro de zinc recién
fundido se agrega 3 g de bencilmercaptano. La reacción se deja que
tenga lugar durante 20 horas cuando se agrega agua. El producto se
extrae con diclorometano, y el extracto se lava con una base, agua,
20 se seca y se evapora. Cromatografía de residuo provee el producto
del ejemplo.

EJEMPLO 201

Oxina de p-hexadecilaminobenzaldehido

p-hexadecilaminobenzaldehido en etanol-ácido acético se trata
25 con una solución de agua concentrada de clorhidrato de hidroxilamina.
El sólido se recoge luego de un breve período, se lava con alcohol,
y se seca para proveer el producto del ejemplo.

POOR
QUALITY

El uso de clorhidrato de metoxiamina provee metoxiamina de p-decilaminobenzaldehido.

EJEMPLO 202

Metoxima de p-hexadecilaminoacetofenona

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 201 con p-hexadecilaminoacetofenona se provee el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 203

Hidrazona de p-Hexadecilamino-2-oxiacetofenona

10 p-Hexadecilamino-2-oxiacetofenona disuelta en etanol -ácido acético se trata con solución de hidrazina acuosa. La hidrazona se precipita completamente luego de un corto tiempo cuando se recoge por filtración y se lava con agua.

EJEMPLO 204

Fenilhidrazona de p-Hexilaminoacetofenona

15 p-Hexilaminoacetofenona disuelta en etanol-ácido acético se trata con una solución de fenil hidrazina en agua-ácido acético. Luego de un corto tiempo la fenil hidrazona se separa, y se recoge y se lava con agua.

EJEMPLO 205

20 Preparación de Tabletas de 50 mg

	<u>Por tableta</u>		<u>Por 10,000 Tabletas</u>
	0.050 gm.	Ingrediente Activo	500 gm
	0,080 gm.	Lactosa	800 gm
	0,010 gm.	Almidón de maíz (para mezclar)	100 gm.
25	<u>0,008 gm.</u>	Almidón de maíz (para pasta)	<u>75 gm.</u>
	0,148 gm.		1475gm.
	0,002 gm.		15gm.
	<u>0,150 gm.</u>		<u>1490 gm.</u>

El ingrediente activo, lactosa y almidón de maíz (para mezcla) se mezclan entre sí. El almidón de maíz (para pasta) se suspenden en 300 ml de agua y se calienta con agitación para formar una pasta. Esta pasta luego se utiliza para regular los polvos mezclados. Si es necesario se agrega agua adicional. Los gránulos húmedos se hacen pasar a través de un tamiz manual N° 8 y se secan a 49°C. Los gránulos secos luego se hacen pasar a través de un tamiz N° 16. La mezcla se lubrica con estearato de magnesio al 1% y se comprimen en tabletas en una máquina apropiada formadora de tabletas.

EJEMPLO 206

Preparación de Suspensión Oral

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Ingrediente Activo	500 mg
15 Solución de Sorbitol (70% F.H.)	40 ml
Benzoato sódico	150 mg
Sacarina	10 mg
Colorante rojo	10 mg
Aromatizante de cereza	50 mg
20 Agua Destilada cs ad	100 ml

La solución de sorbitol se agrega a 40 ml de agua destilada y el ingrediente activo se suspende en la misma. La sacarina, benzoato sódico, aromatizante y colorantes se agregan y se disuelven. El volumen se regula a 100 ml con agua destilada. Cada ml de jarabe que contiene 5 mg de ingrediente activo.

EJEMPLO 207

p-Hexadecilaminobenzonitrilo

p-Aminobenzonitrilo (11,8 g, 0,1 mol) y l-bromo-
hexadecano (15,25 g., 0,05 mol) se disuelven en hexametil-
5 fosforamida (200 ml) y se calienta bajo nitrógeno en un baño
de aceite mantenido a 120° durante 2 horas. La mezcla de reacción
se enfría a temperatura ambiente y se agrega gradualmente agua
(50 ml). La mezcla luego se enfría en un baño de hielo. El
precipitado se filtra, se lava a fondo con agua y se seca.
10 Luego se lava repetidamente con hexano y se seca; se obtiene
14,2 g de sólido granular amarillo castaño pálido como un
producto homogéneo. Cristalización en éter-hexano proporciona
prismas amarillos pálidos, p.f. 63°-64°C.

En el procedimiento precedente el reemplazo de l-bromo-
15 hexadecano, con bromoalcano (C₈-C₁₉) provee los siguientes
productos:

- p-octilaminobenzonitrilo,
- p-nonilaminobenzonitrilo,
- p-decilaminobenzonitrilo,
- 20 p-undecilaminobenzonitrilo,
- p-(1-metilundecil)aminobenzonitrilo,
- p-dodecilaminobenzonitrilo,
- p-tridecilaminobenzonitrilo,
- p-tetradecilaminobenzonitrilo,
- 25 p-pentadecilaminobenzonitrilo,
- p-(14-metilpentadecil)aminobenzonitrilo,
- p-heptadecilaminobenzonitrilo,
- p-octadecilaminobenzonitrilo, y
- p-nonadecilaminobenzonitrilo.

Los bromoalcanos incluyen 1-bromo-14-metilpentadecano preparado como sigue:

Una solución de bromuro de 3-metilbutilmagnesio se prepara tratando 15,1 g de 3-metilbutil bromuro con 2,7 g de virutas de magnesio en 50 ml de tetrahidrofurano seco. El reactivo de Grignard resultante se agrega gota a gota a una solución de 34,5 g de 1,11-dibromoundecano y 0,2 g de cloruro de cobre y litio en 75 ml de tetrahidrofurano. Luego de 1 hora de agitación a -10°C , la solución se evapora, y el aceite resultante se destila en vacío para proporcionar el 1-bromo-14-metilpentadecano incoloro.

EJEMPLO 208

5-(p-Hexadecilaminofenil)tetrazol

Se agregan azida de sodio (0,98 g, 0,015 mol) y NH_4Cl a una solución de p-Hexadecilaminobenzonitrilo (5,13 g, 0,015 mol) en dimetilformamida. La mezcla se agita y se calienta en un baño de aceite mantenida a 120°C durante 42 horas. La mezcla de reacción se enfría y luego se vierte en agua helada, con agitación vigorosa. El precipitado que se separa se filtra, se lava con agua a fondo y se seca. El precipitado seco se lava repetidamente con éter y se seca; se obtiene 1,7 g de un polvo castaño pálido como un producto homogéneo. p.f. $114-116^{\circ}\text{C}$ (descomp.).

En el procedimiento precedente el reemplazo de p-hexadecilaminobenzonitrilo con el p-alkilo (C_8-C_{19}) aminobenzonitrilo descrito en el Ejemplo 1 provee los siguientes productos:

- 5-(p-octilaminofenil)tetrazol,
- 5-(p-nonilaminofenil)tetrazol,
- 5-(p-decilaminofenil)tetrazol,
- 5-(p-undecilaminofenil)tetrazol,
- 5 5-[p-(11-metilundecil)aminofenil]tetrazol,
- 5-(p-dodecilaminofenil)tetrazol,
- 5-(p-tridecilaminofenil)tetrazol,
- 5-(p-tetradecilaminofenil)tetrazol,
- 5-(p-pentadecilaminofenil)tetrazol,
- 10 5-[p-(14-metilpentadecil)aminofenil]tetrazol,
- 5-(p-heptadecilaminofenil)tetrazol
- 5-(p-octadecilaminofenil)tetrazol, y
- 5-(p-nonadecilaminofenil)tetrazol.

EJEMPLO 209

15 p-Hexadecilaminofenilacetnitrilo

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 207 empleando p-aminofenilacetnitrilo a 60°-80°C provee el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 210

20 p-Alquil(C₈-C₁₉)aminofenilacetnitrilo

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 207 empleando un bromoalcano (C₈-C₁₉) con p-aminofenilacetnitrilo a 60°-80°C. provee el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 211

β -(p-Hexadecilaminofenil)propionitrilo

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 207 empleando β -(p-aminofenil)propionitrilo a 60°-80°C provee el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 211'

β -(p-alkilo(C₈₋₁₉)aminofenil)propionitrilo

10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 207 empleando un bromoalcano (C₈₋₁₉) con β -(p-aminofenil)propionitrilo a 60-80°C provee el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 212

5-(p-hexadecilaminobencil)tetrazol

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 208 empleando p-hexadecilaminofenilacetnitrilo provee el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 213

5-(p-Alquil(C₈₋₁₉)aminobencil)tetrazol

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 208 p-Alquil(C₈₋₁₉)-aminofenilacetnitrilo provee el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 214

5- β -(p-Hexadecilaminofenil)etil/tetrazol

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 208 empleando β -(p-hexadecilaminofenil)propionitrilo provee el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 215

5- β -(p-Alquil(C₈₋₁₉)aminofenil)etil/tetrasol

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 208 empleando β -(p-alquilo(C₈₋₁₉)aminofenil)propionitrilo provee el producto del Ejemplo.

EJEMPLO 216

N-Acetil p-Hexadecilaminobenzonitrilo

10 p-Hexadecilaminobenzonitrilo (150 mg) en piridina (1 ml) se trata con anhídrido acético (0,5 ml), y la mezcla se deja reposar a temperatura ambiente durante 3 horas. Luego se vierte en agua, y el producto del Ejemplo se recoge.

EJEMPLO 217

Clorhidrato de p-Hexadecilaminobenzonitrilo

15 Se burbujea cloruro de hidrógeno con agitación en una solución de p-Hexadecilaminobenzonitrilo (1,0 g) en éter dietílico anhidro (50 ml). Inmediatamente se forma un precipitado blanco, y luego de varios minutos el producto de los Ejemplos se recoge y se lava con éter dietílico.

EJEMPLO 218

20 Preparación de Tabletas de 50 mg

	<u>Por tableta</u>		<u>por 10.000 Tabletas</u>
	0,050 gm.	Ingrediente activo	500 gm.
	0,080 gm.	Lactosa	800 gm.
	0,010 gm.	Almidón de maíz (para mezcla)	100 gm.
25	<u>0,008</u> gm.	Almidón de maíz (para pasta)	75 gm.
	0,148 gm.		<u>1475</u> gm.

0,002 gm.	15 gm.
0,150 gm.	<u>1490 gm.</u>

5 El ingrediente activo, lactosa y almidón de maíz (para mezcla) se mezclan entre sí. El almidón de maíz (para pasta) se suspende en 600 ml de agua y se calienta con agitación para formar una pasta. Esta pasta luego se utiliza para granular los polvos mezclados. Si es necesario se utiliza adicional. Los gránulos húmedos se hacen pasar a través de un tamiz manual N° 8 y se secan a 49°C. Los 10 gránulos secos luego se hacen pasar a través del tamiz N° 16. La mezcla se lubrica con estearato de magnesio al 1% y se comprime en tabletas en una máquina apropiada formadora de tabletas.

EJEMPLO 219

15 Preparación de Suspensión Oral

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
Ingrediente Activo	500 mg.
Solución de Sorbitol (70% N.F.)	40 ml.
Benzoato sódico	150 mg.
20 Sacarina	10 mg.
Colorante rojo	10 mg.
Aromatizante de cereza	50 mg.
Agua Destilada cs ad	100 ml.

25 La solución de sorbitol se agrega a 40 ml de agua destilada y el ingrediente activo se suspende en la misma.

La sacarina, benzoato sódico, aromatizante y colorante se agregan y se disuelven. El volumen se regula a 100 ml con

agua destilada. Cada ml de jarabe contiene 5 mg de ingrediente activo.

EJEMPLO 220

Preparación de Suspensión Oral

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
5	Dietil p-(hexadecilamino)benzoilmalonato	500 mg.
	Solución de Sorbitol (70% F.N.)	40 ml.
	Benzoato sódico	150 mg.
	Sacarina	10 mg.
10	Colorante rojo	10 mg.
	Aromatizante de cereza	50 mg.
	Agua Destilada cs ad	100 ml.

La solución de sorbitol se agrega a 40 ml de agua destilada y el dietil p-(hexadecilamino)benzoilmalonato se suspende en la misma. La sacarina, benzoato sódico, aromatizante y colorante se agregan y se disuelven. El volumen se regula a 100 ml con agua destilada. Cada ml de jarabe contiene 5 mg de dietil p-(hexadecilamino)benzoil malonato.

EJEMPLO 221

20 p-(Hexadecilamino)benzoilacetónitrilo

Una solución de 3,2 g de p-Aminobenzoilacetónitrilo en 25 ml de hexametilfosforamida que contiene 3,0 g de hexadecil bromuro se calienta a 100°C bajo N₂ durante 11 horas. La solución se enfría, se diluye con agua y se filtra. El sólido así obtenido se recristaliza en metileno cloruro-hexano. Este material se cromatografía sobre gel de sílice y luego se

recristaliza con ácido acético para proporcionar el producto puro.

Empleando una cantidad equimolar de decil bromuro, octil bromuro, dodecil bromuro, octadecil bromuro, 1-netil-
5. pentadecil bromuro, 15-netilhexadecil bromuro o 13,13-dimetiltetradecil bromuro en lugar del hexadecil bromuro precedente, se obtiene p-(decilamino)benzoilacetoneitrilo, p-(octilamino)benzoilacetoneitrilo, p-(dodecilamino)benzoilacetoneitrilo, p-(octadecilamino)benzoilacetoneitrilo, p-(1-
10. metilpentadecil)amino benzoilacetoneitrilo, p-(15-netilhexadecil)amino benzoilacetoneitrilo, p-(13,13-dimetiltetradecil)amino benzoilacetoneitrilo, respectivamente.

EJEMPLO 222

Clorhidrato de p-(Hexadecilamino)benzoil cloruro

15. Una solución de 25 g de ácido p-(hexadecilamino)benzoico, 830 ml de metileno cloruro, 130 ml de 1,2-dimetoxietano y 28 ml de tionil cloruro se somete a reflujo durante 1,5 horas. La solución anaranjada resultante se enfría, y luego se concentra. Se agrega tolueno y la solución se concentra para
20. eliminar excesos de tionil cloruro proporcionando un aceite ámbar de clorhidrato de p-hexadecilamino benzoil cloruro.

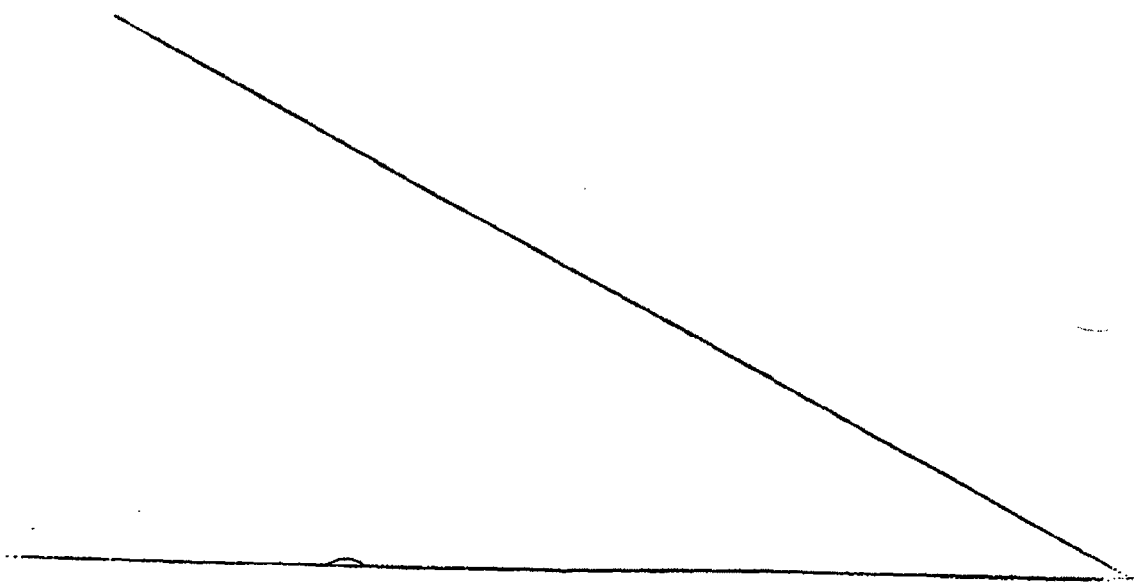
Empleando una cantidad equimolar de ácido p-(octilamino)-benzoico, ácido p-(nonilamino)benzoico, ácido p-(decilamino)-benzoico, ácido p-(undecilamino)benzoico, ácido p-(dodecil-
25. amino)benzoico, ácido p-(tridecilamino)benzoico, ácido p-(tetradecilamino)benzoico, ácido p-(pentadecilamino)benzoico, ácido p-(heptadecil)amino benzoico, ácido p-(octadecil)amino

benzoico, ácido p-(nonadecilamino)benzoico, ácido p-(1-metilpentadecil)amino]benzoico, ácido p-(15-metilhexadecil)amino]benzoico, y ácido p-(13,13-dimetiltetradecil)amino]benzoico en lugar del ácido p-(hexadecilamino)benzoico precedente,

5 se obtiene clorhidrato de cloruro de p-(octilamino)benzoil cloruro, clorhidrato de p-(nonilamino)benzoil cloruro, clorhidrato de p-(decilamino)benzoil cloruro, clorhidrato de p-(decilamino)benzoil cloruro, clorhidrato de p-(undecilamino)benzoil cloruro, clorhidrato de p-(dodecilamino)benzoil cloruro,

10 clorhidrato de p-(tridecilamino)benzoil cloruro, clorhidrato de p-(pentadecilamino)benzoil cloruro, clorhidrato de p-(heptadecilamino)benzoil cloruro, clorhidrato de p-(octadecilamino)benzoil cloruro, clorhidrato de p-(nonadecilamino)benzoil cloruro, clorhidrato de p-(1-metilpentadecil)amino]benzoil cloruro, clorhidrato de p-(15-metilhexadecil)amino]benzoil cloruro ; clorhidrato de p-(13,13-dimetiltetradecil)amino]benzoil cloruro, respectivamente.

15



EJEMPLO 223

N-trifluoracetil-p-(hexadecilamino)benzoil cloruro

A una suspensión agitada helada de 9,0 g de ácido p-hexadecilaminobenzoico en 100 ml de dimetoxietano y 16 ml de piridina se agrega 18 ml de anhídrido trifluoracético. La solución se agita a 0°C durante 30 minutos, luego a 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se diluye con 300 ml de éter y 100 g de hielo. Luego de agitar vigorosamente durante 15 minutos, las fases se separan, la solución de éter se lava con salmuera, se seca y se evapora hasta un sólido amorfo blanco.

A 9,2 g del producto precedente en 30 ml de metileno cloruro y 0,5 ml de dimetilformamida se agrega 5,7 ml de tionil cloruro. Luego de 20 horas a reflujo, el solvente se evapora para proporcionar un aceite móvil amarillo claro.

Empleando una cantidad equimolar de ácido p-(octilamino)benzoico, ácido p-(decilamino)benzoico, ácido p-(pentadecilamino)benzoico, ácido p-(octadecilamino)benzoico, ácido p-[(1-metilpentadecil)amino]benzoico, y ácido p-(15-metilhexadecil)amino]benzoico, ácido p-[(13,13-dimetiltetradecil)amino]benzoico en lugar del ácido p-(hexadecilamino)benzoico precedente, se obtiene N-trifluoracetil-p-(octilamino)benzoil cloruro, N-trifluoracetil-p-(decilamino)benzoil cloruro, N-trifluoracetil-p-(pentadecilamino)benzoil cloruro, N-trifluoracetil-p-(octadecilamino)benzoil cloruro, N-trifluoracetil-p-[(1-metilpentadecil)amino]benzoil cloruro, N-trifluoracetil-p-[(15-metilhexadecil)amino]benzoil cloruro y N-trifluoracetil-p-[(13,13-dimetiltetradecil)amino]benzoil cloruro, respectivamente.

EJEMPLO 224

Dietil p-(hexadecilamino)benzoilmalonato

Una solución de 26,6 g de dietil malonato y 10 ml de 1,2-dimetoxietano (DME) se agrega a una suspensión de 4,0 g de hidru-
5 ro de sodio en DME bajo argón. Luego se agrega una solución de
17,3 g de clorhidrato de p-(hexadecilamino)benzoíl cloruro en
DME. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 4,5 horas,
se enfría, se vierte sobre hielo, se acidifica, y se extrae con
éter. La solución de éter se lava con agua, solución de cloruro
10 de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se
concentra hasta sequedad. La adición de una pequeña cantidad de
etanol al residuo proporciona un sólido que se filtra y se des-
carta. El filtrado de etanol se concentra y el residuo se recris-
taliza en éter dietílico.

15 Empleando una cantidad equimolar de clorhidrato de p-(oc-
tilamino)benzoíl cloruro, clorhidrato de p-(tridecilamino)benzoíl
cloruro, clorhidrato de p-(pentadecilamino)benzoíl cloruro, clorhi-
drato de p-(nonadecilamino)benzoíl cloruro, clorhidrato de p-
[[1-metilpentadecil]amino]benzoíl cloruro, clorhidrato de p-
20 [[15-metilhexadecil]amino]benzoíl cloruro, en lugar del clorhi-
drato de p-hexadecilaminobenzoíl cloruro precedente, se obtiene
los ésteres de dietil p-(octilamino)benzoíl-p-(tridecilamino)-
benzoíl-, p-(pentadecilamino)benzoíl-, p-(nonadecilamino)benzoíl-,
p-[[1-metilpentadecil]amino]benzoíl-, y p-[[15-metilhexadecil]-
25 amino]benzoíl- malonato, respectivamente.

EJEMPLO 225

t-Butil etil p-(hexadecilamino)benzoilmalonato

Una solución de 28,0 g de t-butil etil malonato y 10 ml

de 1,2-dimetoxietano (DME) se agrega a una suspensión de 4,0 g de hidruro de sodio en DME bajo argón. Luego se agrega una solución de 17,3 g de clorhidrato de p-(hexadecilamino)benzoíl cloruro en DME. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 5 horas, se enfría, se vierte sobre hielo y se extrae con éter. La solución de éter se lava con agua, solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra hasta sequedad. El residuo luego se recristaliza en éter. Se lleva a cabo una segunda recristalización en metileno cloruro para proporcionar el producto.

Empleando una cantidad equimolar de clorhidrato de p-(octilamino)benzoíl cloruro, clorhidrato de p-(dodecilamino)benzoíl cloruro, clorhidrato de p-(pentadecilamino)benzoíl cloruro, clorhidrato de p-(octadecilamino)benzoíl cloruro, y clorhidrato de p-[(1-metilpentadecil)amino]benzoíl cloruro, clorhidrato de p-[(15-metilhexadecil)amino]benzoíl cloruro, en lugar del clorhidrato de p-(hexadecilamino)benzoíl cloruro precedente, se obtienen los ésteres de t-butil etil p-(octilamino)benzoíl-, p-(dodecilamino)benzoíl-, p-(pentadecilamino)benzoíl-, p-(octadecilamino)benzoíl-, p-[(1-metilpentadecil)amino]benzoíl-, y p-[(15-metilhexadecil)amino]benzoíl-, malonato, respectivamente.

EJEMPLO 226

2-Ciano-2-p-(hexadecilamino)benzoilacetato

Una solución de 18,8 g de etil cianoacetato y 10 ml de 1,2-dimetoxietano (DME) se agrega a una suspensión de 4,0 g de hidruro de sodio en DME bajo argón. Luego se agrega una solución de 17,3 g de clorhidrato de p-(hexadecilamino)benzoíl cloruro en DME. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 5 ho-

ras, se enfría, se vierte sobre hielo y se acidifica con ácido clorhídrico a pH 3. El sólido resultante se filtra, se lava tres veces con agua y se seca. Recristalización en hexano proporciona el producto.

5 Empleando una cantidad equimolar de clorhidrato de p-(octilamino)benzoíl cloruro, clorhidrato de p-(dodecilamino)benzoíl cloruro, clorhidrato de p-(pentadecilamino)benzoíl cloruro, clorhidrato de p-(octadecilamino)benzoíl cloruro y clorhidrato de p-[(1-metilpentadecil)amino]benzoíl cloruro, clorhidrato de
10 p-[(15-metilhexadecil)amino]benzoíl cloruro, en lugar del clorhidrato de p-(hexadecilamino)benzoíl cloruro precedente, se obtienen los ésteres de etil 2-ciano-2-(p-octilaminobenzoíl)-, 2-ciano-2-(p-dodecilaminobenzoíl)-, 2-ciano-2-(p-pentadecilaminobenzoíl)-, 2-ciano-2-(p-octadecilaminobenzoíl)-, 2-ciano-2-
15 p-[(1-metilpentadecil)amino]benzoíl]-, y 2-ciano-2-p-[(15-metilhexadecil)aminobenzoíl]- acetato, respectivamente.

EJEMPLO 227

Etil 2-p-hexadecilaminobenzoilacetoacetato

Una solución de 21,6 g de etil acetoacetato y 10 ml de
20 1,2-dimetoxietano (DME) se agrega a una suspensión de 4,0 g de hidruro de sodio en DME bajo argón. Luego se agrega una solución de 17,3 g de clorhidrato de p-(hexadecilamino)benzoíl cloruro en DME. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 5 horas, se enfría, se vierte sobre hielo y se extrae con éter. La solución de éter se lava con agua, solución de cloruro de sodio saturada,
25 ción de éter se lava con agua, solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra hasta sequedad. El producto del ejemplo se aísla por cromatografía en columna.

Empleando una cantidad equimolar de clorhidrato de p-(oc-
tilamino)benzoil cloruro, clorhidrato de p-(tridecilamino)benzoil
cloruro, clorhidrato de p-(pentadecilamino)benzoil cloruro, clorhi-
drato de p-(nonadecilamino)benzoil cloruro, clorhidrato de p-
5 $\left[\left(1\text{-metilpentadecil} \right) \text{amino} \right] \text{benzoil cloruro}$ y clorhidrato de p-
 $\left[\left(15\text{-metilhexadecil} \right) \text{amino} \right] \text{benzoil cloruro}$, clorhidrato de p-
 $\left[\left(13,13\text{-dimetiltetradecil} \right) \text{amino} \right] \text{benzoil cloruro}$ en lugar del
clorhidrato de p-(hexadecilamino)benzoil cloruro precedente, se
obtienen los ésteres de etil 2-p-(octilamino)benzoil-, 2-
10 p-(tridecilamino)benzoil-, 2-p-(pentadecilamino)benzoil-, 2-p-
(nonadecilamino)benzoil-, 2-p- $\left[\left(1\text{-metilpentadecil} \right) \text{amino} \right] \text{benzoil-}$,
2-p- $\left[\left(15\text{-metilhexadecil} \right) \text{amino} \right] \text{benzoil-}$, y 2-p- $\left[\left(13,13\text{-dimetil-} \right. \right.$
tetradecil)amino]benzoil- acetoacetato, respectivamente.

EJEMPLO 228

15 Acido p-(hexadecilamino)benzoilacético

Dos gramos de etil p-(hexadecilamino)benzoilacetato se
agrega a una solución de hidróxido de potasio en agua-etanol.
La mezcla de reacción se agita durante 24 horas a temperatura
ambiente. Una neutralización cuidadosa con ácido sulfúrico pro-
20 porcionó un precipitado que se filtró, se lavó con agua, y se se-
có para proporcionar el producto.

Empleando una cantidad equimolar de etil p-(octilamino)-
benzoilacetato, etil p-(dodecilamino)benzoilacetato, etil p-(te-
tradecilamino)benzoilacetato, y etil p-(nonadecilamino)benzoil
25 acetato en lugar del etil p-hexadecilaminobenzoil acetato prece-
dente, se obtienen ácido p-octilaminobenzoilacético, ácido p-dode-
cilaminobenzoilacético, ácido p-tetradecilaminobenzoilacético,
ácido p-nonadecilaminobenzoilacético, respectivamente.

EJEMPLO 229

4'-Hexadecilamino-2-(metilsulfonil)acetofenona

Una solución de 864 mg (0,036 mol) de hidruro de sodio, 3,2 g (0,034 mol) de dimetilsulfona, 4 ml de dimetilsulfóxido y 20 ml de 1,2-dimetoxietano se agita a 60°C durante 1 hora bajo una atmósfera de argón. A esta se agrega una solución de 5,0 g (0,013 mol) de metil p-(hexadecilamino)benzoato y 50 ml de tetrahidrofurano y la reacción se agita a 60°C durante 1,5 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfría, se vierte sobre hielo, se acidifica con ácido clorhídrico diluido a pH 3 y luego se extrae con cloroformo. La capa orgánica se lava tres veces con agua, solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentra hasta sequedad. El sólido crudo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metilen cloruro para proporcionar el producto.

Empleando una cantidad equimolar de metil p-(dodecilamino)benzoato, metil p-(pentadecilamino)benzoato, metil p-(1-metilpentadecil)aminobenzoato, y metil p-[(15-metilhexadecil)amino]benzoato en lugar del metil p-(hexadecilamino)benzoato precedente, se obtienen las 4'-dodecilamino-2-(metilsulfonil)-, 4'-pentadecilamino-2-(metilsulfonil)-, 4'-(1-metilpentadecil)amino-2-(metilsulfonil)-, y 4'-(15-metilhexadecil)amino-2-(metilsulfonil)acetofenonas, respectivamente.

EJEMPLO 230

4'-Hexadecilamino-2-(metilsulfinil)acetofenona

A una solución de 5,8 g de dimetilsulfóxido, secada sobre tamices, y 50 ml de tetrahidrofurano (THF) se agrega lentamente 28 ml (0,07 mol) de n-butil litio (2,42M en hexano). A es-

ta mezcla se agrega 10 g de metil p-(hexadecilamino)benzoato en 200 ml de THF. Luego de 2 horas, la mezcla de reacción se vierte en hielo, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae rápidamente con cloroformo. La capa de cloroformo se lava con agua, solución de cloruro de sodio saturada, y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Una concentración proporcionó un sólido que se lava con 500 ml de hexano caliente, se filtra en caliente y luego se lava con una segunda porción de 50 ml de hexano. El sólido blanco se seca en vacío proporcionando el producto.

Empleando una cantidad equimolar de metil p-(dodecilamino)benzoato, metil p-(pentadecilamino)benzoato, metil p-[(1-metilpentadecil)amino]benzoato, y metil p-[(15-metilhexadecil)amino]benzoato en lugar del metil p-(hexadecilamino)benzoato precedente, se obtienen las 4'-dodecilamino-2-(metilsulfinil)-, 4'-pentadecilamino-2-(metilsulfinil)-, 4'-[(1-metilpentadecil)amino]-2-(metilsulfinil)-, y 4'-[(15-metilhexadecil)amino]-2-(metilsulfinil)- acetofenonas, respectivamente.

EJEMPLO 231

20 4'-Hexadecilamino-2-(fenilsulfonyl)acetofenona

Una solución de 864 mg (0,036 mol) de hidruro de sodio, 5,3 g (0,034 mol) de metilfenilsulfona, 4 ml de dimetilsulfóxido y 20 ml de 1,2-dimetoxietano se agita a 60°C durante 1 hora bajo una atmósfera de argón. A esta se agrega una solución de 5,0 g (0,013 mol) de metil p-(hexadecilamino)benzoato y 50 ml de tetrahidrofurano y la reacción se agita a 60°C durante 1,5 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfría, se vierte sobre hielo, se acidifica con ácido clorhídrico diluido a pH 3 y luego

se extrae con cloroformo. La capa orgánica se lava tres veces con agua, solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentra hasta sequedad. El sólido crudo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo
5 con metil cloruro para proporcionar el producto.

Empleando una cantidad equimolar de metil p-(decilamino)-benzoato, metil p-(nonadecilamino)benzoato, metil p-(11-metilpentadecil)amino]benzoato, y metil p-(15-metilhexadecil)amino]benzoato en lugar del metil p-(hexadecilamino)benzoato preceden-
10 tes, se obtienen las 4'-decilamino-2-(fenilsulfonil)-, 4'-nonadecilamino-2-(fenilsulfonil)-, 4'-(11-metilpentadecil)amino-2-(fenilsulfonil)-, y 4'-(15-metilhexadecil)amino-2-(fenilsulfonil)- acetofenonas, respectivamente.

EJEMPLO 232

15 4'-Hexadecilamino-2-(fenilsulfonil)acetofenona

A una solución de 6,2 g de metilfenilsulfóxido, secado sobre tamices, y 50 ml de tetrahidrofurano (THF) se agrega lentamente 28 ml (0,07 mol) de n-butil litio (2,42M en hexano). A esta mezcla se agrega 10 g de metil p-(hexadecilamino)benzoato
20 en 200 ml de THF. Luego de 2 horas, la mezcla de reacción se vierte sobre hielo, se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se extrae rápidamente con cloroformo. La capa de cloroformo se lava con agua, solución de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Una concentración proporciona un sólido
25 que se lava con 500 ml de hexano caliente, se filtra en caliente, y luego se lava con una segunda porción de 50 ml de hexano. El sólido blanco se seca en vacío proporcionando el producto.

Empleando una cantidad equimolar de metil p-(decilamino)-benzoato, metil p-(nonadecilamino)benzoato, metil p-[(1-metilpentadecil)amino]benzoato, y metil p-[(15-metilhexadecil)amino]benzoato en lugar del metil p-(hexadecilamino)benzoato precedente, se obtienen las 4'-decilamino-2-(fenilsulfinil)-, 4'-nonadecilamino-2-(fenilsulfinil)-, 4'-(1-metilpentadecil)amino-2-(fenilsulfinil)-, y 4'-(15-metilhexadecil)amino-2-(fenilsulfinil)-acetofenonas, respectivamente.

EJEMPLO 233

10 3-p-(hexadecilamino)benzoil-2,4-pentanodiona

Una solución de 28,4 g de 2,4-pentanodiona y 20 ml de 1,2-dimetoxietano (DME) se agrega a una suspensión de 13,6 g de hidruro de sodio en 220 ml de DME bajo argón. Luego se agrega una solución de 28,7 g de clorhidrato de p-(hexadecilamino)benzoil cloruro en DME. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas, se enfría, se vierte sobre hielo y se extrae con éter. La solución de éter se lava con agua, solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. El residuo luego se cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el producto. Recristalización en metileno cloruro proporciona el producto.

Empleando una cantidad equimolar de clorhidrato de p-(octilamino)benzoil cloruro, clorhidrato de p-(tridecilamino)benzoil cloruro, clorhidrato de p-(pentadecilamino)benzoil cloruro, clorhidrato de p-(nonadecilamino)benzoil cloruro, clorhidrato de p-[(1-metilpentadecil)amino]benzoil cloruro, y clorhidrato de p-[(15-metilhexadecil)amino]benzoil cloruro, en lugar del clorhidrato de p-(hexadecilamino)benzoil cloruro precedente, se

obtienen las 3-p-(octilamino)benzoíl-, 3-p-(tridecilamino)benzoíl-, 3-p-(pentadecilamino)benzoíl-, 3-p-(nonadecilamino)benzoíl-, p-[1-metilpentadecil)amino]benzoíl-, y 3-p-[15-metilhexadecil)amino]benzoíl-2,4-pentanodionas, respectivamente.

EJEMPLO 234

5

Etil 2-benzoíl-2-(p-hexadecilaminobenzoíl)acetato

Una solución de 31,8 g de etil benzoilacetato y 10 ml de 1,2-dimetoxietano (DME) se agrega a una suspensión de 4,0 g de hidruro de sodio en DME bajo argón. Una solución de 17,3 g de
10 clorhidrato de p-(hexadecilamino)benzoíl cloruro se agrega luego en DME. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 5 horas, se enfría, se vierte sobre hielo y se extrae con éter. La solución de éter se lava con agua, solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra
15 hasta sequedad. El producto se aísla mediante cromatografía en columna.

Empleando una cantidad equimolar de clorhidrato de p-(octilamino)benzoíl cloruro, clorhidrato de p-(dodecilamino)benzoíl cloruro, clorhidrato de p-(pentadecilamino)benzoíl cloruro,
20 clorhidrato de p-(octadecilamino)benzoíl cloruro, clorhidrato de p-[1-metilpentadecil)amino]benzoíl cloruro y clorhidrato de p-[15-metilhexadecil)amino]benzoíl cloruro en lugar del clorhidrato de p-hexadecilaminobenzoíl cloruro precedente, se obtienen los ésteres de etil 2-benzoíl-2-(p-octilaminobenzoíl)-, 2-benzoíl-2-(p-dodecilaminobenzoíl)-, 2-benzoíl-2-(pentadecilaminobenzoíl)-, 2-benzoíl-2-(p-octadecilaminobenzoíl)-, 2-benzoíl-2-
25 [p-[1-metilpentadecil)amino]benzoíl]-, y 2-benzoíl-2-[p-[15-metilhexadecilamino]benzoíl]- acetato, respectivamente.

EJEMPLO 235

Acido 3-p-(Hexadecilamino)benzoilpropiónico

Una solución de 5,4 g de metil 3-p-(hexadecilamino)benzoilpropionato se agita con 5,4 g de hidróxido de potasio en 100 ml de etanol al 95% durante 3 horas a reflujo. La mezcla de reacción se enfría, se diluye con 50 ml de etanol y 100 ml de agua, y se neutraliza con ácido clorhídrico. La solución se enfría a temperatura ambiente y se filtra. El sólido blanco se lava con etanol acuoso al 50% y se seca. El producto se recristaliza en etanol.

Empleando una cantidad equimolar de metil 3-p-(octilamino)benzoilpropionato, metil 3-p-(dodecilamino)benzoilpropionato, metil 3-p-(pentadecilamino)benzoilpropionato, metil 3-p-(octadecilamino)benzoilpropionato, metil 3-p-[(1-metilpentadecil)amino]benzoilpropionato, y metil 3-p-[(15-metilhexadecil)amino]benzoilpropionato en lugar del metil 3-p-hexadecilaminobenzoilpropionato precedente, se obtienen los ácidos 3-p-(octilamino)benzoil-, 3-p-(dodecilamino)benzoil-, 3-p-(pentadecilamino)benzoil-, 3-p-(octadecilamino)benzoil-, 3-p-[(1-metilpentadecil)amino]benzoil-, y 3-p-[(15-metilhexadecil)amino]benzoil- propiónicos, respectivamente.

EJEMPLO 236

Acido 4-p-(hexadecilamino)benzoilbutírico

A 2,0 g de dietil 2-p-[(hexadecilamino)benzoil]glutarato se agrega un exceso de hidróxido de sodio 1N. La mezcla de reacción se calienta durante 3 horas. Luego de enfriar, la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico diluido y luego se calienta durante 30 minutos adicionales. Luego de enfriar la mezcla se ex-

trae con éter y la solución de éter se lava con agua y se seca. Una concentración de la solución de éter, seguido por recristalización del residuo en metileno cloruro, proporciona el producto.

5 Empleando una cantidad equimolar de dietil 2-p-(octil-amino)benzoilglutarato, dietil 2-p-(dodecilamino)benzoilglutarato, dietil 2-p-(pentadecilamino)benzoilglutarato, dietil 2-p-(nonadecilamino)benzoilglutarato, dietil 2-p-[(1-metilpentadecil)amino]benzoilglutarato y dietil 2-p-[(15-metilhexadecil)amino]benzoilglutarato en lugar del dietil 2-p-(hexadecilamino)benzoilglutarato del párrafo precedente, se obtienen los ácidos 4-p-(octilamino)benzoil-, 4-p-(dodecilamino)benzoil-, 4-p-(pentadecilamino)benzoil-, 4-p-(nonadecilamino)benzoil-, 4-p-[(1-metilpentadecil)amino]benzoil-, y 4-p-[(15-metilhexadecil)amino]benzoil- butíricos, respectivamente.

10

15

EJEMPLO 237

Metil 3-p-(hexadecilamino)benzoilpropionato

Una mezcla de 62 g de metil 3-(p-aminobenzoil)propionato, 9,2 g de hexadecil bromuro, y 4,2 g de carbonato de potasio se agita durante 20 horas a 125°C bajo nitrógeno. La mezcla luego se enfría a 25°C y se agrega 30 ml de agua luego de agitar, el producto se filtra y se lava con agua. Recristalización en metanol proporciona el producto.

20

Empleando una cantidad equimolar de octil bromuro, dodecil bromuro, pentadecil bromuro, octadecil bromuro, 1-metilpentadecil bromuro y 15-metilhexadecil bromuro en lugar del hexadecil bromuro precedente, se obtienen los ésteres de metil 3-(p-octilaminobenzoil)-, 3-(p-dodecilaminobenzoil)-, 3-(p-pentadecil-

25

aminobenzóil)-, 3-(p-octadecilaminobenzóil)-, 3-(p-[(1-metilpentadecil)amino]benzóil)-, y 3-[p-[(15-metilhexadecil)amino]benzóil]-propionato, respectivamente.

EJEMPLO 238

5 Metil 3-p-aminobenzóilpropionato

Una mezcla de 35 g de ácido 3-p-acetamidobenzóilpropiónico, 700 ml de metanol y 1,4 ml de ácido sulfúrico concentrado se somete a reflujo durante 76 horas. La solución se enfría a 35°C y se vierte en 7 g de acetato de sodio anhidro mientras se agita.

10 La mezcla de reacción se agita en un baño de hielo. El producto se filtra y se lava con metanol frío.

EJEMPLO 239

Etil p-(hexadecilamino)benzóilacetato

15 Una solución de 3,0 g de t-butil etil p-(hexadecilamino)-benzóilmalonato en 10 ml de ácido trifluoracético se calienta con agitación durante 3 horas. La solución se vierte sobre hielo y se neutraliza con hidróxido de potasio. El precipitado resultante se lava con agua y se seca. Recristalización en cloroformo proporciona el producto deseado.

20 Empleando una cantidad equimolar de t-butil etil (p-octilaminobenzóil)malonato, t-butil etil (p-dodecilaminobenzóil)malonato, t-butil etil (p-pentadecilaminobenzóil)malonato, t-butil etil (p-octadecilaminobenzóil)malonato, t-butil etil [p-[(1-metilpentadecil)amino]benzóil]malonato y t-butil etil [p-[(15-metilhexadecil)amino]benzóil]malonato en lugar del t-butil etil (p-hexadecilaminobenzóil)malonato precedente, se obtienen los ésteres de etil p-(octilamino)benzóil-, p-(dodecilamino)benzóil-, p-(pentadecilamino)benzóil-, p-(octadecilamino)benzóil-, p-[(1-metilpentadecil)-

25

amino]benzoíl-, y p-[(15-metilhexadecil)amino]benzoíl- acetato, respectivamente.

EJEMPLO 240

Etil 4-p-(hexadecilamino)benzoílbutirato

5 A una solución de 50 ml de etanol y 2 ml de ácido sulfúrico se agrega 4,0 g de ácido 4-p-(hexadecilamino)benzoíl-butírico. La mezcla se somete a reflujo durante 6 horas y se deja enfriar. La mezcla de reacción se neutraliza con carbonato de sodio y el etanol se elimina en un evaporador rotatorio. Recristalización
10 del residuo en hexano-cloroformo proporciona el producto deseado.

 Empleando una cantidad equimolar de ácido 4-(p-octilaminobenzóíl)butírico, ácido 4-(p-dodecilaminobenzóíl)butírico, ácido 4-(p-pentadecilaminobenzóíl)butírico, 4-(p-nonadecilaminobenzóíl)butírico, ácido 4-p-[(1-metilpentadecil)amino]benzoíl-butírico, ácido 4-p-[(15-metilhexadecil)amino]benzoíl-butírico,
15 en lugar del ácido 4-(p-hexadecilaminobenzóíl)butírico precedente, se obtienen los ésteres de etil 4-(p-octilaminobenzóíl), 4-(p-dodecilaminobenzóíl)-, 4-(p-pentadecilaminobenzóíl)-, 4-(nonadecilaminobenzóíl)-, 4-p-[(1-metilpentadecil)amino]benzoíl-, y
20 4-p-[(15-metilhexadecil)amino]benzoíl-butirato, respectivamente.

EJEMPLO 241

Dietil 2-p-(hexadecilamino)benzoílglutarato

 A una mezcla de 16,0 g de dietil glutarato y 18,0 g de N-
25 trifluoracetil-p-(hexadecilamino)benzoíl cloruro en 25 ml de 1,2-dimetoxietano bajo argón se agrega 2,0 g de hidruro de sodio. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 5 horas, se enfría, y se vierte sobre hielo. La mezcla luego se agita durante 5 horas

adicionales, manteniendo un pH alcalino con hidróxido de sodio. La mezcla de reacción luego se extrae con éter y la solución de éter se lava con agua, solución de cloruro de sodio saturada y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El éter luego se elimina para proporcionar el producto crudo. El producto puro es obtenido por cromatografía sobre gel de sílice seguido por recristalización en metileno cloruro.

Empleando una cantidad equimolar de N-trifluoracetil-p-(octilamino)benzoil cloruro, N-trifluoracetil-p-(dodecilamino)benzoil cloruro, N-trifluoracetil-p-(pentadecilamino)benzoil cloruro, N-trifluoracetil-p-(nonadecilamino)benzoil cloruro, N-trifluoracetil-p-[(1-metilpentadecil)amino]benzoil cloruro y N-trifluoracetil-p-[(15-metilhexadecil)amino]benzoil cloruro en lugar del N-trifluoracetil-p-(hexadecilamino)benzoil cloruro del párrafo precedente se obtienen los ésteres de dietil 2-(p-octilaminobenzoil)-, 2-(dodecilaminobenzoil)-, 2-(p-pentadecilaminobenzoil)-, 3-(p-nonadecilaminobenzoil)-, 2-p-[(1-metilpentadecil)amino]benzoil-, y 2-p-[(15-metilhexadecil)amino]benzoil- glutarato, respectivamente.

EJEMPLO 242

Dietil 2-p-(hexadecilamino)benzoilsuccinato

A una mezcla de 15,6 g de dietil succinato y 18,0 g de N-trifluoracetil-p-(hexadecilamino)benzoil cloruro en 25 ml de 1,2-dimetoxietano bajo argón se agrega 2,0 g de hidruro de sodio. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 5 horas, se enfría, y se vierte sobre hielo. La mezcla luego se agita durante 5 horas adicionales, manteniendo un pH alcalino con hidróxido de sodio. La mezcla de reacción luego se extrae con éter y la

solución de éter se lava con agua, solución de cloruro de sodio saturada, y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El éter luego se elimina para proporcionar el producto crudo. El producto puro es obtenido por cromatografía sobre gel de sílice seguido por cristalización en metileno cloruro.

5 Empleado una cantidad equimolar de N-trifluoracetil-p-(octilamino)benzoíl cloruro, N-trifluoracetil-p-(dodecilamino)benzoíl cloruro, N-trifluoracetil-p-(pentadecilamino)benzoíl cloruro, N-trifluoracetil-p-(octadecilamino)benzoíl cloruro; 10 N-trifluoracetil-p-[(1-metilpentadecil)amino]benzoíl cloruro, y N-trifluoracetil-p-[(15-metilhexadecil)amino]benzoíl cloruro en lugar del N-trifluoracetil-p-(hexadecilamino)benzoíl cloruro precedente, se obtienen los ésteres de dietil 2-(p-octilamino- 5 benzoíl)-, 2-(p-dodecilaminobenzoíl)-, 2-(p-pentadecilamino- benzoíl)-, 2-(p-octadecilaminobenzoíl)-, 2-[p-[(1-metilpenta- 15 decil)amino]benzoíl]-, y 2-[p-[(15-metilhexadecil)amino]benzoíl]- succinato, respectivamente.

EJEMPLO 243

Preparación de N-carbobenciloxi-4-(hexadecilamino)benzoíl cloruro

20 A 15 g de ácido 4-(hexadecilamino)benzoico en 200 ml de cloroformo caliente se agrega 15 g de carbonato de sodio en 150 ml de agua. A la solución vigorosamente agitada se agrega 10 g de carbobenzoíl cloruro. Luego de 2 horas de agitación a 25 40°C, las capas se separan, se lavan tres veces con ácido clorhídrico 1N, se seca, y se evapora hasta un aceite. El aceite se disuelve en 300 ml de tolueno, se trata con 15 ml de tionil cloruro, y la solución se somete a reflujo durante 5 horas. Los sol-

ventes se evaporan y el residuo se disuelve tres veces con tolueno evaporando cada vez para proporcionar un aceite anaranjado viscoso.

EJEMPLO 244

5 Preparación de dietil 4-(hexadecilamino)benzoilmalonato

A una solución caliente de N-carbobenzoiloxi-N-(4-hexadecilamino)benzoil cloruro en 100 ml de éter se agrega una solución de 30,1 g de dietilmalonato de sodio en 20 ml de 1,2-dimetoxietano. Se forma un precipitado inmediatamente, pero la mezcla se
10 somete a reflujo durante 1 hora y se filtra mientras está caliente. El sólido se lava varias veces con éter caliente, luego el éter se evapora para proporcionar un sólido blanco. El producto se disuelve en tetrahidrofurano (100 ml) y se hidrogena sobre
15 600 mg de 10% Pd-sobre-carbón a 3,5 kgs/cm² hasta que cesa la absorción de hidrógeno. El catalizador se separa por filtración. La solución se evapora, y el residuo se cristaliza en ácido acético para proporcionar el compuesto del encabezamiento como una masa cristalina.

EJEMPLO 245

20 Preparación de N-(t-butiloxicarbonil)-4-(n-hexadecilamino)benzoilimidazol

Una solución de 10 g de ácido 4-(n-hexadecilamino)benzoico en 100 ml de dioxano se trata con 4,0 g de t-butilazidoformiato y 10 ml de piridina. Luego de agitar a temperatura ambiente durante
25 18 horas, el amido-ácido protegido se precipita de la solución mediante la adición de 150 ml de agua. El producto se recoge y se seca a fondo. El producto crudo se disuelve en 200 ml de una mez-

cla que consiste en metileno cloruro/dimetoxi etano/piridina (1:4:1), y a esto se agrega 5,4 g de 1,1'-carbonildiimidazol. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente y los solventes se evaporan para proporcionar el compuesto del encabezamiento hasta un aceite espeso anaranjado.

EJEMPLO 246

Preparación de etil 2-p-hexadecilaminobenzoilacetoacetato

Una solución de 21,6 g de etil acetoacetato y 10 ml de 1,2-dimetoxietano (DME) se agrega a una suspensión de 4,0 g de hidruro de sodio en DME bajo argón. Luego se agrega una solución de 17,3 g de 1-N-t-butiloxicarbonil-p-(hexadecilamino)-benzoilimidazol en DME. La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 5 horas, se enfría, se vierte sobre hielo y se extrae con éter. La solución de éter se lava con agua, solución de cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra hasta sequedad. El residuo se calienta durante 30 minutos a 40°C en 50 ml de ácido trifluoroacético anhidro. El solvente nuevamente se evapora y el aceite se cristaliza en acetona para proporcionar etil 2-p-(hexadecilamino)-benzoil-acetoacetato.

EJEMPLO 247

Preparación de t-butil etil p-(N-trifluoroacetil-N-hexadecil)-amino/benzoil malonato

En 125 ml de 1,2-dimetoxietano (DME) se suspenden 926 mg de hidruro de sodio, previamente lavado con hexano. A esta suspensión se agrega 4,0 g de etil t-butil malonato en 5 ml de DME. La mezcla se agita 15 minutos adicionales luego de cesar la evolución de hidrógeno. A esta mezcla luego se agrega una solu-

ción de 5,0 g de p-(N-hexadecil-N-trifluoracetilamino)benzoíl cloruro en 15 ml de DME. La reacción se agita durante 3 horas, se vierte sobre 100 g de hielo, se acidifica con ácido clorhídrico y se extrae en éter. La solución de éter se lava con solución de cloruro de sodio saturada, agua, y se seca sobre sulfato de magnesio. Concentración de la solución de éter por destilación proporciona el producto.

Empleando una cantidad equimolar de p-(n-octil-N-trifluoracetilamino)benzoíl cloruro, p-(N-dodecil-N-trifluoracetilamino)benzoíl cloruro, p-(N-pentadecil-N-trifluoracetilamino)benzoíl cloruro, p- $\left\{ \left[\text{(1-metilpentadecil)-N-trifluoracetil} \right] \text{amino} \right\}$ benzoíl cloruro y p- $\left\{ \left[\text{(15-metil hexadecil)-N-trifluoracetil} \right] \text{amino} \right\}$ benzoíl cloruro en lugar de p-(N-hexadecil-N-trifluoracetilamino)benzoíl cloruro se obtienen los ésteres de t-butil etil p-(N-trifluoracetil-N-octilamino)benzoíl, p-(N-trifluoracetil-N-dodecilamino)benzoíl, p-(N-trifluoracetil-N-pentadecilamino)benzoíl, p- $\left[\text{(1-metilpentadecil)-N-trifluoracetilamino} \right]$ benzoíl y p- $\left[\text{(15-metilhexadecil)N-trifluoracetilamino} \right]$ benzoíl malonato, respectivamente.

20 EJEMPLO 248

Preparación de etil p-(hexadecilamino)benzoíl acetato

A 20 ml de ácido trifluoracético se agrega 4,0 g de t-butil etil p- $\left[\text{(N-trifluoracetil N-hexadecil)amino} \right]$ benzoíl malonato. Esta mezcla se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría y se concentra hasta un líquido. El líquido se disuelve en metileno cloruro, se extrae con agua y la solución de metileno cloruro se seca sobre sulfato de magnesio. La solución se filtra y se concentra en vacío para proporcionar 3,6 g de lí-

quido. A este residuo líquido se agrega 25 ml de etanol seguido por metileno cloruro hasta que ocurre una solución. A esta solución se agrega 7 ml de hidróxido de sodio 1N que se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se enfría para proporcionar cristales. Filtración y recristalización en etanol proporciona el producto.

Empleando una cantidad equimolar de t-butil etil p-[(N-trifluoracetil N-octil)amino]benzoílo malonato, t-butil etil p-[(N-trifluoracetil N-dodecil)amino]benzoílo malonato, t-butil etil p-[(N-trifluoracetil N-pentadecil)amino]benzoílo malonato, t-butil etil p-[(1-metilpentadecil)N-trifluoracetil]amino]benzoílo malonato, y t-butil etil p-[(15-metil hexadecil)N-trifluoracetil]amino]benzoílo malonato en lugar de t-butil etil p-[(N-trifluoracetil N-hexadecil)amino]benzoílo malonato, se obtienen los ésteres de etil p-(octilamino)benzoílo, p-(dodecilamino)benzoílo, p-(pentadecilamino)benzoílo, p-[(1-metilpentadecil)amino]benzoílo y p-[(15-metilhexadecil)amino]benzoílo acetato, respectivamente.

EJEMPLO 249

20 Preparación de 1,13-dimetiltetradecil bromuro

Una solución de t-butilmagnesio bromuro se prepara haciendo reaccionar 13,7 g de t-butil bromuro con 2,67 g de virutas de magnesio en 50 ml de tetrahidrofurano seco. La solución de reactivo Grignard se agrega gota a gota a una solución agitada fría (-10°C) de 36,1 g de 1,12-dibromododecano y 0,2 g de Li₂CuCl₄ en 75 ml de tetrahidrofurano seco a un régimen tal que la temperatura de acción no excede -5°C. Luego de una 1 hora adicional de agitación a -10°C, el solvente se evapora y el líquido

resultante se fracciona en vacío para proporcionar 13,13-dimetiltetradecil bromuro como un líquido incoloro.

EJEMPLO 250

Preparación de etil 4-(13,13-dimetiltetradecil)aminobenzoato

5 Una solución de 10 g de 13,13-dimetiltetradecil bromuro y 10,8 g de etil 4-aminobenzoato en 75 ml de hexametilfosforamida se calienta a 110°C durante 17 horas. La solución enfriada se diluye con 100 ml de agua, se filtra; y el residuo se lava en porciones con 100 ml de 50% de etanol-agua. Luego de secar, el
10 producto se cristaliza en etanol para proporcionar etil 4-(13,13-dimetiltetradecil)aminobenzoato como cristales incoloros.

EJEMPLO 251

Preparación de ácido 4-(13,13-dimetiltetradecil)aminobenzoico

15 Una solución de 5 g de etil 4-(13,13-dimetiltetradecil)aminobenzoato en 75 ml de etanol al 95% se saponifica con 2,5 g de hidróxido de potasio al 85% mediante reflujo durante 5 horas. La solución caliente se diluye con 150 ml de agua y se ajusta a pH 5 con ácido clorhídrico al 37%. El precipitado se filtra, se lava con agua, se seca en vacío y se cristaliza en ácido acético
20 para proporcionar el compuesto del encabezamiento como un sólido amorfo color crema.

EJEMPLO 252

Preparación de 14-metilpentadecil bromuro

25 Mediante un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 255 se hace reaccionar bromuro de 3-metilbutilmagnesio en tetrahidrofurano con 34,5 g de 1,11-dibromoundecano y 0,2 g de Li_2CuCl_4 en 75 ml de tetrahidrofurano. Luego de 1 hora de agitar a -10°C, la solución se evapora y el aceite resultante se destila

en vacío para proporcionar el 14-metil pentadecil bromuro incoloro.

EJEMPLO 253

Preparación de etil 4-(14-metilpentadecil)aminobenzoato

5 Una solución de 10 g de 14-metilpentadecil bromuro y
10,8 g de etil 4-aminobenzoato en 75 ml de hexametilfosforamida
se calienta a 120°C durante 17 horas. La solución enfriada se
diluye con 100 ml de agua, se filtra, y el residuo se lava con
100 ml de 50% de etanol-agua. El producto se seca, luego se
10 cristaliza en etanol para proporcionar etil 4-(14-metilpentadecil)aminobenzoato como cristales incoloros.

EJEMPLO 254

Preparación de ácido 4-(14-metilpentadecil)aminobenzoico

15 Una muestra de 4 g de etil 4-(14-metilpentadecil)amino-
benzoato se hidroliza con 2,0 g de hidróxido de potasio al 85%
en 60 ml de etanol al 95% mediante reflujo de la solución duran-
te 5 horas. La solución se enfría, se diluye con 100 ml de agua,
y se acidifica a pH 4,5 con ácido clorhídrico al 37%. El preci-
pitado se recoge y se seca en vacío para proporcionar el com-
20 puesto del encabezamiento como un polvo blanco.

EJEMPLO 255

Preparación de 15-metilhexadecil bromuro

25 Una solución de 3-metilbutilmagnesio bromuro se prepara
tratando 15,1 g de 3-metilbutil bromuro con 2,7 g de virutas
de magnesio en 50 ml de tetrahidrofurano seco. El reactivo de
Grignard se agrega gota a gota a una solución fría (-10°C) de
36,1 g de 1,12-dibromododecano y 0,2 g de Li_2CuCl_4 en 75 ml
de tetrahidrofurano seco. La solución se agita durante 1 hora,

se evapora, y se destila fraccionadamente en vacío para proporcionar 15-metilhexadecil bromuro como un líquido incoloro.

EJEMPLO 256

Preparación de etil 4-(15-metilhexadecil)aminobenzoato

5 Una mezcla de 5 g de 15-metilhexadecil bromuro y 5,2 g de etil 4-aminobenzoato en 50 ml de hexametilfosforamida se calienta durante 17 horas a 120°C. La solución enfriada se diluye con un volumen igual de agua y el precipitado resultante se filtra, se lava con 100 ml de etanol al 50%, se seca, y se cristaliza en etanol para proporcionar un sólido cristalino incoloro.

EJEMPLO 257

Preparación de ácido 4-(15-metilhexadecil)aminobenzoico

15 Una solución de 3,5 g de etil 4-(15-metilhexadecil)aminobenzoato y 1,7 g de hidróxido de potasio al 85% en 50 ml de etanol al 95% se calienta a reflujo durante 5 horas. La solución caliente se diluye con 100 ml de agua y se regula a pH 5 con ácido clorhídrico al 37%. El precipitado se recoge, se seca, y se cristaliza en ácido acético para proporcionar el compuesto del encabezamiento, como un sólido amorfo color crema.

EJEMPLO 258

20

Preparación de 11-oxo-15,15-dimetilhexadecil bromuro

Se prepara una solución de éter de bromuro de 4,4-dimetilpentilmagnesio a partir de 35 g (0,195mmol) de 1-bromo-4,4-dimetilpentano (preparado burbujeando isobutileno a través de una solución de 3-bromopropanol en ácido sulfúrico concentrado) y 5,2 g de virutas de magnesio en 100 ml de éter anhidro. Luego de someter a reflujo el reactivo de Grignard durante 1/2 hora,

el calentamiento se elimina y se agregan porciones de 17,9 g (1 eq.) de cloruro de cadmio recién secado. La solución nuevamente se somete a reflujo durante 1/2 hora, luego el éter se separa por destilación y se reemplaza con 200 ml de tolueno seco. Cuando la temperatura de reacción ha alcanzado 80°C, el calentamiento se elimina y se agregan en porciones 27,7 g (97,5 mmoles) de 11-bromoundecanoil cloruro. El calentamiento se continúa durante 45 minutos a 100°C, la solución se enfría y se mezcla con 200 ml de 10% de ácido sulfúrico-agua. Luego de haberse disuelto la mayoría de las sales, las capas se separan, y la capa acuosa se extra dos veces con éter. Las soluciones orgánicas se lavan con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secan y condensan formando una masa semisólida amarilla. La destilación en vacío proporciona el compuesto del encabezamiento como un sólido ceroso incoloro de baja temperatura de fusión.

EJEMPLO 259

Preparación de etil 4(11-oxo-15,15-dimetilhexadecil)aminobenzoato

Una solución de 15 g (43,2 mmoles) de 11-oxo-15,15-dimetilhexadecil bromuro y 14,3 g (2 eq.) de etil 4-aminobenzoato en 100 ml de hexametilfosforamida se calienta a 120°C durante 18 horas. La solución enfriada se diluye con 200 ml de agua y se filtra. El sólido resultante se lava con 200 ml en porciones de etanol-agua al 50%, se secan, y se cristaliza en etanol para proporcionar un sólido ceroso incoloro.

EJEMPLO 260

Preparación de etil 4(15,15-dimetilhexadecil)amino benzoato

Una solución fría-hielo de 10 g (23,2 mmoles) de etil 4(11-oxo-15,15-dimetilhexadecil)aminobenzoato en 100 ml de tetra-

hidrofurano seco se trata con 8,5 ml (1,1 eq.) de complejo borano-tetrahidrofurano 1M. Se calienta la solución durante 15 horas a 50°C, se enfría, y se mezcla con 100 ml de solución de ácido clorhídrico al 10%. Esto se extrae dos veces con 100 ml de éter, se seca, y se condensa hasta un jarabe incoloro.

Una mezcla de etil 4-(11-hidroxi-15,15-dimetilhexadecil)-aminobenzoato crudo (23,2 mmoles) y 2,6 g (1,1 eq.) de trietilamina en 200 ml de metileno cloruro se enfría a -15°C en un baño de hielo seco y acetona. A la solución vigorosamente agitada se agrega 2,9 g de metanosulfonil cloruro en 25 ml de metileno cloruro a un régimen tal que la temperatura de reacción no excede -10°C. Luego de haberse agregado el metano sulfonil cloruro, la reacción se deja calentar a temperatura ambiente, luego se lava en sucesión con 100 ml de las siguientes soluciones heladas: agua, ácido clorhídrico al 10%, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera. La solución orgánica secada se condensa hasta un aceite anaranjado viscoso.

El etil 4(11-metanosulfoniloxi-15,15-dimetilhexadecil)amino-benzoato crudo se disuelve en 30 ml de tetrahidrofurano seco y el matraz de reacción se inunda con argón. A esto se agrega 49 ml de trietilborohidruro de litio 1M en tetrahidrofurano, y la solución se agita a 50°C durante 17 horas. La reacción luego se enfría y se trata en sucesión con 10 ml de hidróxido de sodio 5N y 16 ml de soluciones de peróxido de hidrógeno al 30%. La mezcla se vierte en 300 ml de agua y se extrae tres veces con porciones de 100 ml de metileno cloruro. Las capas orgánicas se combinan, se secan, y se condensan hasta un aceite viscoso, cristalización en etanol proporciona el compuesto del encabezamiento como una masa

cristalina blanca.

EJEMPLO 261

Preparación de ácido 4-(15,15-dimetilhexadecil)aminobenzoico

Una solución de 5 g (12 mmoles) de etil 4(15,15-dimetilhexadecil)aminobenzoato y 2,4 g (3 eq.) de hidróxido de potasio al 85% en 50 ml de etanol al 95% se calienta a 80°C durante 4 horas. La solución se diluye con 100 ml de etanol, se acidifica hasta pH 5 con ácido clorhídrico al 37%, se filtra, y el precipitado blanco se lava con agua. Secado, seguido por cristalización en ácido acético proporciona el compuesto del encabezamiento como cristales blancos.

EJEMPLO 262

Preparación de Tabletas de 50 mg

	<u>Por Tableta</u>		<u>Por 10.000 Tabletas</u>
15	0,050 gm	p-(hexadecilamino)benzoil-acetonitrilo	500 gm
	0,080 gm	lactosa	800 gm
	0,010 gm	almidón de maíz (para mezcla)	100 gm
	<u>0,008 gm</u>	almidón de maíz (para pasta)	<u>75 gm</u>
	0,148 gm		1475 gm
20	<u>0,002 gm</u>	estearato de magnesio (1%)	<u>15 gm</u>
	0,150 gm		1490 gm

El p-(hexadecilamino)benzoilacetonitrilo, lactosa y almidón de maíz (para mezcla) se mezclan entre sí. El almidón de maíz (para pasta) se suspende en 600 ml de agua y se calienta con 25 agitación para formar una pasta. Esta pasta luego se utiliza para granular los polvos mezclados. Si es necesario se agrega agua adi-

cional. Los gránulos húmedos se hacen pasar a través de un tamiz manual N° 8 y se secan a 49°C. Los gránulos secos luego se hacen pasar a través de un tamiz N° 16. La mezcla se lubrica con estearato de magnesio al 1% y se comprime en tabletas en una máquina
5 apropiada formadora de tabletas.

EJEMPLO 263

Preparación de 1-(metoxicarbonil)propil 4-(hexadecilamino)benzoato

A una solución de 10,0 g (24 mmoles) de clorhidrato de 4-(hexadecilamino)benzoil cloruro en 200 ml de metilén cloruro
10 se agrega gota a gota una solución de 3 g (25,4 moles) de metil α -hidroxi butirato y 5 g (50 mmoles) de trietilamina en 100 ml de éter. Luego de 17 horas de agitación a temperatura ambiente, el precipitado se filtra y se lava con varias porciones de éter. La solución de éter se lava con agua, se seca, y se condensa hasta
15 el compuesto del encabezamiento cristalino.

EJEMPLO 264

Preparación de 1-(etoxicarbonil)etil 4-(hexadecilamino)benzoato

A una mezcla caliente de 7 g (18,3 mmoles) de 4-(hexadecil- amino)benzoato de sodio en 100 ml de etanol se agrega 4,7 g
20 (18,3 mmoles) de etil α -tosiloxipropionato. Luego de 17 horas a reflujo, la solución enfriada se diluye con un volumen igual de agua y el precipitado resultante se filtra. Luego de lavar con etanol frío y secar, el producto se cristaliza en acetonitrilo para proporcionar el producto como cristales incoloros.

EJEMPLO 265

25

Preparación de 2-ciano-2-propil 4-(hexadecilamino)benzoato

Una solución agitada de 20 g (48,0 mmoles) de clorhidrato de 4-(hexadecilamino)benzoil cloruro en 500 ml de acetona y 50 ml

de piridina se enfría en un baño de agua helada, y a esta en por-
ciones se agrega 4,3 g (51 mmoles) de ciano-hidrina y acetona.
La solución se calienta a temperatura ambiente y se agita duran-
te 2 horas adicionales. Los solventes se evaporan hasta una goma
5 amarilla, que se cristaliza en cristales blancuzcos en etanol.

EJEMPLO 266

Preparación de 1-carboxietil 4-(hexadecilamino)benzoato

Una mezcla de 5 g (12,1 mmoles) de 1-cianoetil 4-(hexade-
cilamino)benzoato en 100 ml de ácido sulfúrico al 75% se calienta
10 a 50°C durante 20 horas. La solución enfriada se diluye con agua,
se filtra, y el residuo se seca para proporcionar la amida como
un sólido amorfo blanco.

EJEMPLO 267

Preparación de 1-carboxietil 4-(hexadecilamino)benzoato

15 Un matraz que contiene 10,0 g (27,7 mmoles) de ácido 4-
(hexadecilamino)benzoico, 3,3 g (36 mmoles) de ácido láctico,
500 mg de ácido toluenosulfónico y 500 ml de tolueno es equipado
con un extractor Soxhlet cargado con tamices moleculares 4Å
Linde. La solución se somete a reflujo durante 24 horas, durante
20 cuyo tiempo el extractor Soxhlet se carga dos veces más con
tamices frescos. La solución caliente se filtra y se deja enfriar,
por lo cual el producto se separa como cristales blancos.

EJEMPLO 268

25 Preparación de clorhidrato de 1-(clorocarbonil)etil 4-(hexadecil-
amino)benzoato

El clorhidrato de amina se prepara disolviendo 6 g
(13,8 mmoles) de 1-carboxietil 4-(hexadecilamino)benzoato en
100 ml de dimetoxietano-metilen cloruro (4:1) y haciendo pasar

gas ácido clorhídrico seco a través de la solución fría hasta que no se forma precipitado adicional. A esto se agrega 5 ml (5 eq.) de tionil cloruro y la solución se somete a reflujo hasta que todo el precipitado se ha vuelto a disolver (aproximadamente 1 hora). Los solventes se evaporan para proporcionar una masa semicristalina anaranjada del clorhidrato de cloruro de ácido.

EJEMPLO 269

Preparación de 1-(dimetilcarbamoil)etil 4-(hexadecilamino)-benzoato

A una solución de 3 g (6,32 mmoles) de 1-(clorocarbonil)etil 4-(hexadecilamino)benzoato en 25 ml de piridina se agrega 0,6 g (7,5 mmoles) de clorhidrato de dimetilamina. La solución se agita a 50°C durante 15 horas, luego se evapora hasta sequedad. El residuo se divide entre 50 ml de agua y 50 ml de metileno cloruro. Las capas se separan, y la solución acuosa se lava una vez con 50 ml de metileno cloruro. Las soluciones orgánicas combinadas se secan, se condensan, y el residuo se cristaliza en acetonitrilo para proporcionar el compuesto del encabezamiento como cristales incoloros.

EJEMPLO 270

Preparación de clorhidrato de 4-(hexadecilamino)benzoil cloruro

Se prepara una solución fría de 25 g (69,1 mmoles) de ácido 4-(hexadecilamino)benzoico en 500 ml de dimetoxietano-metilen cloruro (4:1) y se burbujea ácido clorhídrico seco a través de la solución hasta que no se forma más precipitado. La solución se trata con 25 ml (5 eq.) de tionil cloruro y se somete a reflujo hasta que todo el precipitado se ha disuelto. Los sol-

ventes se evaporan para proporcionar una masa semicristalina anaranjada.

EJEMPLO 271

Preparación de N-trifluoracetil-4-(hexadecilamino)benzoil cloruro

5

A una suspensión helada agitada de 9 g (24,9 mmoles) de ácido 4-(hexadecilamino)benzoico en 100 de dimetoxietano y 16 ml de piridina se trata con 18 ml (5,2 eq.) de anhídrido trifluoracético. La solución se agita a 0°C durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se diluye con 300 ml de éter y 100 g de hielo. Luego de agitar vigorosamente durante 15 minutos, las fases se separan, la solución de éter se lava con salmuera, se seca y se evapora hasta un sólido amorfo blanco.

10

15

A 9,2 g (20,1 mmoles) del producto precedente en 30 ml de metilen cloruro y 0,5 ml de dimetilformamida se agrega 5,7 ml (80 mmoles) de tionil cloruro. Luego de 20 horas a reflujo, los solventes se evaporan para proporcionar un aceite móvil amarillo claro.

EJEMPLO 272

20

Preparación de ácido 0-4-(hexadecilamino)benzoil/nálico

A una solución caliente de N-carbobenciloxi-4-(hexadecilamino)benzoil cloruro y 1,3 g (1 eq.) de trietilamina en 100 ml de éter se trata con 2 g (14,9 mmoles) de ácido nálico. Se forma un precipitado inmediatamente, pero la mezcla se somete a reflujo durante 1 hora y se filtra mientras está caliente. El sólido se lava varias veces con éter caliente, luego el éter se evapora para proporcionar un sólido blanco. El producto se di-

25

suelve en tetrahidrofurano (100 ml) y se hidrogena sobre 600 mg de 10% Pd (C) a 3,5 kgs/cm² hasta que cesa la absorción de hidrógeno. El catalizador se filtra, la solución se evapora, y el residuo se cristaliza en ácido acético para proporcionar el compuesto del encabezamiento como una masa cristalina color canela.

EJEMPLO 273

Preparación de dietil 0-/4-(hexadecilamino)benzoíl/malato

De manera similar al ejemplo 272 una solución de 6,0 g (11,7 mmoles) de N-carbobenciloxi-4-(hexadecilamino)benzoíl cloruro y 1,2 g de trietilamina en 100 ml de éter caliente se trata con 2,3 g de dietilmalato. Luego de 1 hora de reflujo, el precipitado se separa por filtración y se lava con éter caliente. Luego de evaporación hasta sequedad, el intermediario se disuelve en 50 ml de ácido al 30% bromhídrico/acético y se calienta a 50°C durante 2 horas. Los solventes se evaporan y el producto se divide entre metileno cloruro y agua. Las capas se separan y el metileno cloruro se evapora. El residuo se cristaliza en acetona para proporcionar cristales incoloros.

EJEMPLO 274

20 Preparación de dietil 0-/4-(hexadecilamino)benzoíl/tartarato

N-trifluoracetil-4-(hexadecilamino)benzoíl cloruro y 1,2 g de trietilamina en 100 ml de éter caliente se trata con 2,5 g (12,1 mmoles) de dietil tartarato y se somete a reflujo durante 24 horas. La solución caliente se filtra, el residuo se lava con éter caliente, y la solución se evapora. Luego de tratamiento con carbonato de potasio metanólico acuoso, el producto se precipita por acidificación, se filtra, y se seca. Cristalización en acetona proporciona el dietil tartarato como un sólido cristali-

no blanco:

EJEMPLO 275

Preparación de 1-(carbamoil)propil 4-(hexadecilamino)benzoato

A una solución de 4 g (8,7 mmoles) de 1-(metoxicarbonil)-
5 propil 4-(hexadecilamino)benzoato en 50 ml de etanol se burbujea
gas amoníaco hasta que cesa la absorción. La reacción se agita
a temperatura ambiente durante 24 horas, luego se diluye con
100 ml de agua. El precipitado se recoge, se lava con agua y se
seca. Cristalización en metil celosolve proporciona cristales
10 blancos.

EJEMPLO 276

N-carbobenciloxi-4-(hexadecilamino)benzoil cloruro

A 15 g (41,5 mmoles) de ácido 4-(hexadecilamino)benzoico
en 200 ml de cloroformo caliente se agrega 15 g de carbonato de
15 sodio en 150 ml de agua. A la solución vigorosamente agitada se
agrega 10 g (59 mmoles) de carbobenciloxi cloruro. Luego de 2
horas de agitación a 40°C, las capas se separan, se lavan tres
veces con ácido clorhídrico 1N, se seca, y se evapora hasta un
aceite. El aceite se disuelve en 300 ml de tolueno, se trata
20 con 15 ml (5 eq.) de tionil cloruro y la solución se somete a re-
flujo durante 5 horas. Los solventes se evaporan y el residuo se
disuelve tres veces con tolueno, evaporando cada vez para propor-
cionar un aceite anaranjado viscoso.

EJEMPLO 277

25 Preparación de 4-(N-t-butiloxicarbonil-N-hexadecilamino)benzoil
imidazol

A una solución de 10 g (27,7 mmoles) de ácido 4-(hexadecil-
amino)benzoico en 100 ml de dioxano se trata con 4,0 g (27,8 mmo-

les) de t-butilazidoformiato y 10 ml de piridina. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, el amidoácido protegido se precipita de la solución mediante la adición de 150 ml de agua. El producto se recoge y se seca a fondo. El producto crudo se disuelve en 200 ml de una mezcla que consiste en metileno cloruro/dimetoxietano/piridina (1:4:1) y a eso se agrega 5,4 g (1,2 eq.) de 1,1'-carbonildiimidazol. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente y los solventes se evaporan para proporcionar el compuesto del encabezamiento como un aceite anaranjado espeso.

EJEMPLO 278

Preparación de 2-(etoxicarbonil)vinil 4-(hexadecilamino)benzoato

A una mezcla que contiene 4,3 g (8,33 mmoles) de 4-(N-t-butiloxicarbonil-N-hexadecilamino)benzoil imidazol, 50 ml de cloroformo, y 50 ml de hidróxido de sodio 5N se agrega 3 g (2,4 eq.) de etil α -formil acetato. La solución se agita vigorosamente durante 24 horas. Las capas se separan, y la solución de cloroformo se lava una vez con 50 ml de hidróxido de sodio 1N. El solvente se evapora y el residuo se calienta durante 30 minutos a 40°C en 50 ml de ácido trifluoracético anhidro. El solvente nuevamente se evapora y el aceite se cristaliza en acetona para proporcionar cristales amarillos claros de 2-(etoxicarbonil)vinil 4-(hexadecilamino)benzoato.

EJEMPLO 279

Preparación de 1-cianoetil 4-(hexadecilamino)benzoato

Una mezcla de 1 g (16,1 mmoles) de cianuro de potasio, 5 ml de diisopropiletilamina y 800 mg (18,1 mmoles) de acetal-

dehido en 50 ml de tetrahidrofurano se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. A esta solución se agrega 6,7 g (16,1 mmoles) de clorhidrato de 4-(hexadecilamino)benzoil cloruro en 50 ml de tetrahidrofurano. Luego de agitar durante 2 horas adicionales, la solución se diluye con 100 ml de agua y se extrae con éter. Luego de secar con sulfato de magnesio, el éter se evapora y el residuo se cristaliza en acetonitrilo para proporcionar el compuesto del encabezamiento.

EJEMPLO 280

10 Preparación de 1-(etoxicarbonil)-2-propenil 4-(hexadecilamino)-benzoato

De manera similar al ejemplo 278 una solución de 5,3 g (10,4 mmoles) de N-(t-butiloxicarbonil)-4-(hexadecilamino)benzoilimidazol en 50 ml de dioxano se trata con 3,7 g (1,15 eq.) de etil acetoacetato de cobre. Luego de agitar a 40°C durante 24 horas, la solución se filtra y se condensa. El residuo se disuelve en 50 ml de ácido trifluoracético caliente (40°C), se agita durante 2 horas, y nuevamente se condensa. Cristalización en acetona proporciona el compuesto del encabezamiento como un sólido incoloro.

EJEMPLO 281

Preparación de ácido 3-O-4-(hexadecilamino)benzoil/glicérico

A una solución de 3,6 g (40 mmoles) de gliceraldehido y 2,44 g (20 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina en un baño de agua helada se agrega 11 mmoles de N-trifluoracetil-4-(hexadecilamino)benzoil cloruro. Luego de 4 horas, el producto se divide entre 50 ml de cloroformo y 50 ml de agua, y a la solución bien agitada se agrega 2 g de bromo y 1 g de hidróxido de sodio.

Luego de cromatografía en capa delgada a intervalos demuestra que la oxidación está completa, la mezcla se agita 2 horas a 20°C y las capas se separan. La capa orgánica se evapora y el residuo se cristaliza en ácido acético para proporcionar el compuesto del encabezamiento como un sólido oleoso de color crema.

5

Este éster también se prepara empleando ácido glicérico en los procedimientos de los ejemplos 16 y 17.

EJEMPLO 282

Preparación de 2-(etoxicarbonil)etil 4-(hexadecilamino)benzoato

10

Una solución de 4 g (8,7 mmoles) de 2-(etoxicarbonil)-vinil 4-(hexadecilamino)benzoato y 400 mg de 10% Pd (C) en 100 ml de tetrahidrofurano se hidrogena a 3,5 kgs/cm² hasta que cesa la absorción de hidrógeno. El catalizador se filtra, la solución se evapora, y el residuo se cristaliza en acetonitrilo para proporcionar 2-(etoxicarbonil)etil 4-(hexadecilamino)benzoato.

15

EJEMPLO 283

Preparación de etil O-4-(hexadecilamino)benzoil/glicolato

Una solución de 11,5 g (30 mmoles) de 4-(hexadecilamino)-benzoato y 13,0 g de etil cloroacetato en 100 ml de hexametilfosforamida se calienta a 125°C durante 6 horas, se enfría, y se diluye con 100 ml de agua. La solución acuosa se extrae tres veces con 250 ml de éter. Las capas de éter combinadas, se secan, se diluyen con 100 ml de metileno cloruro y se hacen pasar a través de una mezcla de gel de sílice y aluminio. El producto se cristaliza en hexano y luego en acetonitrilo para proporcionar cristales amarillos claros.

20

25

Se suspende ácido 4-(hexadecilamino)benzoico en solvente de dimetoxietano-metileno cloruro mezclado y se agita mientras se

agrega una solución etanólica de un equivalente molar de etil diazoacetato. Este último se prepara por tratamiento de etil glicinato en etanol con un mol de cada uno de butil nitrilo y ácido acético.

5

EJEMPLO 284

Preparación de 4-clorofenil 4-(hexadecilamino)benzoato

A una solución de 6,4 g (50 mmoles) de 4-clorofenol y 7,6 g (75 mmoles) de trietilamina en 500 ml de metilén cloruro se agrega 10,4 g (25 mmoles) de clorhidrato de 4-(hexadecilamino)benzoil cloruro en 250 ml de metilén cloruro. Luego de 4 horas a reflujo, la solución se enfría, se lava con agua y se diluye con ácido fosfórico, y se seca. Luego de hacer pasar la solución a través de una columna de alúmina, el solvente se evapora y el residuo se cristaliza en diisopropil éter.

15

EJEMPLO 285

Preparación de tetrahidropiranyl 4-(hexadecilamino)benzoato

Una mezcla de 7 g (19,4 mmoles) de ácido 4-(hexadecilamino)benzoico, 2 g (23,8 mmoles) de dihidropirano y 100 mg de ácido p-toluensulfónico anhidro en 50 ml de tolueno se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución se lava con bicarbonato de sodio saturado, se seca, y se condensa. El residuo se cristaliza en metilciclohexano hasta cristales blancos.

EJEMPLO 286

25 Preparación de 3-piridil 4-(hexadecilamino)benzoato

Una muestra de 6 g (16,6 mmoles) de ácido 4-(hexadecilamino)benzoico y 2,7 g (16,6 mmoles) de 1,1'-carbonildiimidazol en 50 ml de tetrahidrofurano seco se agita durante 2 horas. Luego,

se agrega 1,58 g (16,6 mmoles) de 3-hidroxipiridina y un vestigio de catalizador de hidruro de sodio y la reacción se somete a reflujo durante 3 horas. La solución se enfría, se filtra, y se evapora. El producto se cristaliza en isopropanol.

EJEMPLO 287

5

Preparación de etil 4-(2,4,6,8-tetrametilnonilamino)benzoato

Una solución de 9 g (34,2 mmoles) de 2,4,6,8-tetrametilnonilbromuro, 6 g (1,06 eq.) de etil 4-aminobenzoato y 5 g (1,05 eq) de carbonato de potasio en polvo seco en 50 ml de hexametilfosforamida se agita a 120°C durante 17 horas. La solución enfriada se diluye con 100 ml de agua, el precipitado se filtra y se lava con 100 ml de etanol acuoso al 50%. El producto se seca y se cristaliza dos veces con etanol hasta cristales incoloros.

10

EJEMPLO 288

15

Preparación de etil 4-(1-etiltetradecilamino)benzoato

Diez gramos (43,8 mmoles) de 3-hidroxipentadecano y 4,9 g (1,1 eq.) de trietilamina en 250 ml de metileno cloruro se enfría a -10°C en un baño de acetona-hielo seco. A la solución agitada se agrega gota a gota 5,7 g (1,1 eq.) de metanosulfonil cloruro en 10 ml de metileno cloruro a un régimen tal que la temperatura de reacción no excede de -5°C. Luego de completarse la adición, la solución se calienta a temperatura ambiente y se lava en sucesión con 100 ml de las siguientes soluciones heladas: agua, ácido clorhídrico al 10%, bicarbonato de sodio saturado, y salmuera. El metileno cloruro se seca y se evapora hasta un aceite anaranjado viscoso. Se agita a 120°C durante 18 horas pentadecano-3-metanosulfonato (13,4 g, 43,7 mmo-

20

25

les) y 14,4 g (2 eq.) de etil 4-aminobenzoato en 75 ml de hexametilfosforamida. La solución enfriada se diluye con 150 ml de agua, el precipitado se filtra, se lava con 150 ml de etanol acuoso al 50% y se seca. Cristalización en etanol y luego en acetone nitrilo proporciona el producto como un sólido blanco.

EJEMPLO 289

Preparación de 4-(14-metilpentadecilamino)benzoato

A una solución de 10 g (27,7 mmoles) de ácido 4-(14-metilpentadecilamino)benzoico en 300 ml de etanol caliente se agrega 6,0 ml (1,1 eq.) de hidróxido de sodio 5N. A medida que se enfría la solución, el compuesto del encabezamiento se cristaliza como una masa blanca. Este se recoge y se seca en vacío.

EJEMPLO 290

Preparación de ácido 4-(14-metilpentadecil)aminobenzoico

Una muestra de 4 g (10,3 mmoles) de etil 4-(14-metilpentadecil)aminobenzoato se hidroliza con 2,0 g (3 eq.) de hidróxido de potasio al 85% en 60 ml de etanol al 95% sometiendo a reflujo la solución durante 5 horas. La solución se enfría, se diluye con 100 ml de agua y se acidifica hasta pH 4,5 con ácido clorhídrico al 37%. El precipitado se recoge y se seca en vacío para proporcionar el compuesto del encabezamiento como un polvo blanco.

EJEMPLO 291

Preparación de 15-metilhexadecilbromuro

Se prepara una solución de bromuro de 3-metilbutilmagnesio tratando 15 g (0,1 mol) de 3-metilbutil bromuro con 2,7 g (1,1 eq.) de virutas de magnesio en 50 ml de tetrahidrofurano seco. El reactivo Grignard resultante se agrega gota a gota a una so-

lución fría (-10°C) de 36,1 g (1,1 eq.) de 1,12-dibromododecano y 0,2 g (1 mmol) de cuprato de dilitiotetracloro en 75 ml de tetrahidrofurano seco. La solución se agita durante 1 hora, se evapora, y se destila fraccionadamente en vacío para proporcionar
5 15-metil. hexadecilbromuro como un líquido incoloro.

TABLA I

Los siguientes alquil bromuros ramificados se preparan siguiendo el método descrito en el Ejemplo 291 y utilizando los bromuros de partida indicados.

10	292	3-metilbutilbromuro y 1,11-dibromoundecano	14-metilpentadecilbromuro
	293	t-butil bromuro y 1,12-dibromododecano	13,13-dimetiltetradecil bromuro
	294	4,4-dimetilpentil bromuro y 1,11-dibromoundecano	15,15-dimetilhexadecil bromuro

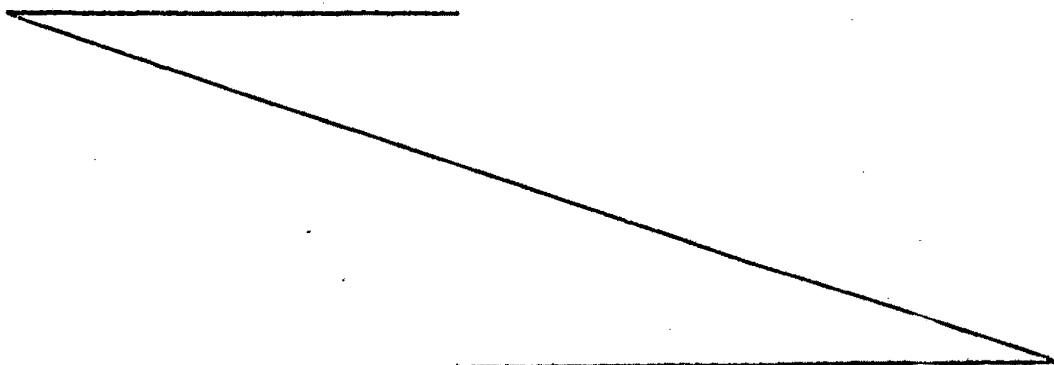


TABLA II

Los siguientes etil 4-(alquilamino ramificado y no ramificado)benzoatos se preparan a partir de los siguientes materiales de partida alquílicos como se describe en los Ejemplos 287 ó 288 para pro-

5 porcionar:

EJEM- PLO	COMPUESTO ALQUILICO DE PARTIDA	METODO DEL EJEMPLO	PRODUCTO ETIL 4-(ALQUILAMINO) BENZOATO
295	1-metilpentadecanol	288	Etil 4-(1-metilpentadecilamino)-benzoato
296	1-heptilnonilbromuro	287	Etil 4-(1-heptilnonil(amino))-benzoato
297	2-etildodecanol	288	Etil 4-(2-etildodecilamino)-benzoato
298	1,4-dietiloctil bromuro	287	Etil 4-(1,4-dietiloctilamino)-benzoato
299	11-metildodecil bromuro	"	Etil 4-(11-metildodecilamino)-benzoato
300	5,5-dimetilhexil bromuro	"	Etil 4-(5,5-dimetilhexilamino)benzoato
301	4,8,12-trimetiltridecanol	288	Etil 4-(4,8,12-trimetiltridocilamino)benzoato
302	1,4-dimetil-1-hexanol	288	Etil 4(1,4-dimetil-1-etilhexilamino)-benzoato
303	15-metilhexadecil bromuro	287	Etil 4-(15-metilhexadecilamino)-benzoato
304	14-metilpentadecil bromuro	"	Etil 4-(14-metilpentadecilamino)-benzoato
305	13,13-dimetiltetradecil bromuro	"	Etil 4-(13,13-dimetiltetradecilamino)benzoato
306	15,15-dimetilhexadecil bromuro	"	Etil 4-(15,15-dimetilhexadecilamino)benzoato

TABLA III

Los siguientes ácidos 4-(alquilamino ramificado y no ramificado) benzoicos se preparan empleando el método descrito en el

Ejemplo 290:

EJEMPLO NUMERO	ACIDOS 4-(ALQUILAMINO) BENZOICOS
307	ácido 4-(1-metilpentadecilamino) benzoico
308	ácido 4-(1-heptilnonilamino) benzoico
309	ácido 4-(2-etildodecilamino) benzoico
310	ácido 4-(1,4-dietiloctilamino) benzoico
311	ácido 4-(11-metildodecilamino) benzoico
312	ácido 4-(5,5-dimetilhexilamino) benzoico
313	ácido 4-(4,8,12-trimetiltridecilamino) benzoico
314	ácido 4-(2,4,6,8-tetrametilnonilamino) benzoico
315	ácido 4-(14-metilpentadecilamino) benzoico
316	ácido 4-(14-metilpentadecilamino) benzoico
317	ácido 4-(dimetilhexadecilamino) benzoico

TABLA IV

Los siguientes carboximetil -4-(alquilamino)benzoatos se preparan de acuerdo con el método indicado. Los acil cloruros necesarios para el método del Ejemplo 263 se preparan de acuerdo con el Ejemplo 270. Los acil cloruros necesarios para los métodos del Ejemplo 272 y 273 se preparan de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 276. Los acil cloruros necesarios para el método del Ejemplo 274 se preparan de acuerdo con el Ejemplo 271, y las sales sódicas requeridas para los métodos de los Ejemplos 264 y 283 se preparan por el procedimiento del Ejemplo 289.

EJEMPLO Nº	MÉTODO DE ACUERDO CON EL EJEMPLO	REACTIVO UTILIZADO PARA FORMAR LA PORCIÓN ESTER	DERIVADO DE CARBOXIMETIL 4(ALQUILAMINO)BENZOICO
318	363	Metil α -hidroxibutirato	Metil α -(4-(tridecilamino)benzoiloxi)butirato
319	"	Metil α -hidroxibutirato	Metil α -(4-(nonilamino)benzoiloxi)butirato
320	"	Etil α -hidroxibutirato	Etil α -(4-(1-metildodecilamino)-benzoiloxi)butirato
321	"	Etil α -hidroxibutirato	Metil α -(4-(4,8,12-trimetiltridecilamino)benzoiloxi)butirato
322	283	Metil cloroacetato	Acido O-(4-(hexadecilamino)benzoil)-glicolic (luego de suave hidrolisis alcalina)
323	"	Etil cloroacetato	Etil O-(4-(tridecilamino)benzoil)-glicolato
324	"	Metil cloroacetato	Metil O-(4-(heptadecilamino)benzoil)glicolato
325	"	Metil cloroacetato	Etil O-(4-(1-heptilnonilamino)benzoil)glicolato
326	"	Etil cloroacetato	Etil O-(4-(1,4-dietil-1-etil-hexilamino)benzoil)glicolato
327	"	Etil cloroacetato	Etil O-(4-(15,15-dietilhexadecilamino)benzoil)glicolato
328	264	Metil α -tosiloxipropionato	Metil α -(4-(decilamino)benzoiloxi)-propionato

TABLA IV CONTINUACION

329	267	Acido α -Hidroxipropionico	Acido α -(4-(pentadecilamino)benzoiloxi)-propionico
330	"	Acido α -Hidroxipropionico	Acido α -(4-(nonadecilamino)benzoiloxi)-propionico
331	"	Acido α -Hidroxisobutirico	Acido α -(4-(1-heptilnonilamino)benzoiloxi)isobutirico
332	"	Acido α -Hidroxipropionico	Acido α -(4-(1,4-dietiloctilamino)benzoiloxi)propionico
333	"	Acido α -Hidroxipropionico	Acido α -(4-(15-metilhexadecilamino)benzoiloxi)propionico
334	"	Acido α -Hidroxipropionico	Acido α -(4-(13,13-dimetiltetradecilamino)benzoiloxi)propionico
335	"	Acido α -Hidroxisobutirico	Acido α -(4-(1-metilpentadecilamino)benzoiloxi)isobutirico
336	264	Metil α -tosiloxipropionato	Metil α -(4-(1-heptilnonilamino)benzoiloxi)propionato
337	"	Etil α -tosiloxipropionato	Etil α -(4-(13,13-dimetiltetradecilamino)benzoiloxi)propionato
338	272	Acido Malico	Acido O-(4-(heptadecilamino)benzoil)malico
339	273	Dietil malato	Dietil O-(4-(heptadecilamino)benzoil)malato
340	272	Acido malico	Acido O-(4-(decilamino)benzoil)malico
341	273	Dietil malato	Dietil O-(4-(decilamino)benzoil)malato
342	274	Dietil tartarato	Dietil O-(4-(5,5-dimetilhexilamino)benzoil)tartarato
343	"	Dietil tartarato	Dietil O-(4-(2-etildodecilamino)benzoil)tartarato
344	273	Dietil malato	Dietil O-(4-(1-metilpentadecilamino)benzoil)malato
345	274	Acido Citrico	Acido O-(4-(15-metilhexadecilamino)benzoil)citrico

TABLA IV (CONTINUACION)

346	274	Acido Citrico	Acido O-(4-(dodecilamino)benzoil) citrico	
347	"	Acido Citrico	Acido C-(4-(2,4,6,8-tetrametilnonilamino)benzoil) citrico	
5	348	"	Acido O-(4-(etil tetradecilamino)benzoil) citrico	
349	267	Acido α -Hidroxisobutirico	Acido α -(4-(1-metilpentadecilamino)benzoiloxi) isobutirico	
10	350	"	Acido α -Hidroxisobutirico	Acido α -(4-(hexadecilamino)benzoiloxi) isobutirico

TABLA V

Los siguientes alcoxicarbonilalquil y carbamoilalquil 4-alquilamino) benzoatos se prepara haciendo reaccionar el apropiado acil cloruro (clorocarbonilalquil 4-alquilaminobenzoato preparado por el método del Ejemplo 268) con el alcohol o amina que se indica de la manera descrita en el Ejemplo 269.

EJEMPLO	ALCOHOL O AMINA DE PARTIDA	PRODUCTO DE ALCOXICARBONILALQUIL O CARBAMOILQUIL ES TER
351	1-Propanol	1-(propoxycarbonil)etil 4-(pentadecilamino)-benzoato
352	Clohidrato de dimetilamina	1-(dimetilcarbamoil)etil 4-(pentadecilamino)-benzoato
353	1-Propanol	1-(propoxycarbonil)etil 4-(nonadecilamino)benzoato
354	Clohidrato de dietilamina	1-(dietilcarbamoil)etil 4-(nonadecilamino)benzoato
355	Dimetilaminocetanol	2-(2-dimetilaminocetoxycarbonil)-2-propil 4-(1-heptilnonilamino)benzoato
356	1-Propanol	2-(propoxycarbonil)-2-propil 4-(1-heptilnonilamino)benzoato
357	Clohidrato de Dimetilamina	2-(dimetilcarbamoil)-2-propil 4-(1-heptilnonilamino)benzoato
	Etanol	1-(etoxycarbonil)etil (1,4-dietiloctilamino)-benzoato
358	Clohidrato de Dietilamina	1-(dietilcarbamoil)etil 4-(15-metilhexadecilamino)benzoato

TABLA V (CONTINUACION)

359	Metanol	1-(metoxicarbonil)etil 4-(15-metilhexadecilamino)benzoato
360	Amoniaco	1-(carbamoil)etil 4-(13,13-dimetiltetradecilamino)benzoato
361	Etanol	1-(etoxicarbonil)etil 4-(13,13-dimetiltetradecilamino)benzoato
362	Clohidrato de etilamina	Di1-(diethylcarbamoil)etil 4-(13,13-dimetiltetradecilamino)benzoato
363	1-Propanol	2-(propoxicarbonil)-2-propil 4-(1-metilpentadecilamino)benzoato
364	2-Propanol	2-(isopropoxicarbonil)-2-propil 4-(1-metilpentadecilamino)benzoato
365	Clohidrato de metilamina	Di2-(dimethylcarbamoil)-2-propil 4-(1-metilpentadecilamino)benzoato
366	2-Propanol	2-(isopropoxicarbonil)-2-propil 4-(hexadecilamino)benzoato
367	Dimetilamino etanol	2-(2-dimetilaminoetoxicarbonil)-2-propil 4-(hexadecilamino)benzoato
368	Clohidrato de etilamina	Di2-(diethylcarbamoil)-2-propil 4-(hexadecilamino)benzoato

TABLA VI

Los siguientes α cianoalquil 4-(alquilamino)benzoatos se preparan a partir del acil cloruro apropiado (preparado por el procedimiento descrito en el Ejemplo 270) por tratamiento con los reactivos indicados:

EJEMPLO	ALDEHIDO O CIANOHIDRINA DE PARTIDA	METODO DEL EJEMPLO	PRODUCTO DE α -CIANOALQUIL 4-(ALQUILAMINO) BENZOATO
369	Formaldehido	279	Cianometil 4-(decilamino)benzoato
370	Cianohidrina de acetona	265	2-ciano-2-propil 4-(decilamino)benzoato
371	Acetaldehido	279	1-cianoetil 4-(tetradecilamino)benzoato
372	Propionaldehido	"	1-cianopropil 4-(pentadecilamino)benzoato
373	Cianohidrina de acetona	265	2-ciano-2-propil 4-(heptadecilamino)benzoato
374	Formaldehido	279	Cianometil 4-(1-metilpentadecilamino)benzoato
375	α -Metil propionaldehido	"	1-ciano-2-metilpropil 4-(1-metilpentadecilamino)benzoato
376	Acetaldehido	"	1-cianoetil 4-(1,4-dietiloctilamino)benzoato
377	Acetaldehido	"	1-cianoetil 4-(5,5-dimetilhexilamino)benzoato
378	Formaldehido	"	Cianometil 4-(5,5-dimetilhexilamino)benzoato
379	Cianohidrina de acetona	265	2-ciano-2-propil 4-(1,4-dimetil-1-etilhexilamino)benzoato
380	Formaldehido	279	Cianometil 4-(13,13-dimetiltetradecilamino)benzoato
381	Acetaldehido	"	1-cianoetil 4-(13,13-dimetiltetradecilamino)-benzoato
382	Cianohidrina de acetona	265	2-ciano-2-propil 4-(13,13-dimetiltetradecilamino)benzoato
383	Formaldehido	279	Cianometil 4-(14-metilpentadecilamino)-benzoato
384	Acetaldehido	"	1-cianoetil 4-(14-metilpentadecilamino)-benzoato

TABLA VII

Los siguientes α -carbamoilalquil 4-(alquilamino)benzoatos se preparan por hidrólisis de los correspondientes α -cianoalquil 4-(alquilamino)benzoato de acuerdo con el Ejemplo 266.

EJEM PLO	HIDROLISIS DEL COMPUESTO CIA- NO DEL EJEMPLO	PRODUCTO DE α -CARBAMOILALQUIL 4-(ALQUILAMINO)BEN- ZOATO
385	369	Carbamoilmetil 4-(decilamino)benzoato
386	370	2-(carbamoil)-2-propil 4-(decilamino)benzoato
387	371	1-(carbamoil)etil 4-(tetradecilamino)benzoato
388	372	1-(carbamoil)propil 4-(pentadecilamino)benzoato
389	373	2-(carbamoil)-2-propil -(heptadecilamino)benzoato
390	374	Carbamoilmetil 4-(1-metilpentadecilamino)benzoato
391	375	1-(carbamoil)-2-metilpropil 4-(1-metilpentadecila mino)benzoato
392	376	1-(carbamoil)etil 4-(1,4-dietiloctilamino)benzoa- to
393	377	1-(carbamoil)etil 4-(5,5-dimetilhexilamino)benzoa to
394	378	Carbamoilmetil 4-(5,5-dimetilhexilamino) benzoato
395	379	2-(carbamoil)-2-propil 4-(1,4-dimetil-1-etil-hexilamino)- benzoato
396	380	Carbamoil metil 4-(13,13-dimetiltetradecilamino)-benzoato
397	381	1-(carbamoil)etil 4-(13,13-dimetiltetradecil-amino)benzoato
398	382	2-(carbamoil)-2-propil 4-(13,13-dimetiltetradecil-amino) benzoato
399	383	Carbamoilmetil 4-(14-metilpentacilamino)-benzoato
400	384	1-(carbamoil)etil 4-(14-metilpentacilamino)-benzoato

TABLA VIII

Los siguientes ésteres de β -hidroxi acrilatos se preparan activando primero el ácido correspondiente como se describe en el Ejemplo 277, luego tratando los resultantes agentes acilantes con las sales enólicas apropiadas como se describe en el Ejemplo 278 ó 280.

EJEMPLO	GRUPO ALQUILO EN EL ACIDO 4-(ALQUILAMINO) BENZOICO UTILIZADO	METODO DEL COMPUESTO β -CETO EJEMPLO UTILIZADO	FORMADA DE ENOL UTILIZADO	PRODUCTO DE ALCOXICARBONILALQUENILO 4-(ALQUILAMINO)-BENZOATO
401	Hexadecilo	278	Etil α -formilpropionato	2-(etocarbonil)propenil 4-(hexadecilamino)benzoato
402	Decilo	"	Etil α -formilpropionato	2-(etoxicarbonil)propenil 4-(decilamino)benzoato
403	Tridecilo	"	Etil α -formilpropionato	2-(etoxicarbonil)propenil 4-(tridecilamino)benzoato
404	Nonadecilo	"	Etil α -formilpropionato	2-(etoxicarbonil)propenil 4-(nonadecilamino)benzoato
405	1-etiltetradecilo	"	Etil α -formilpropionato	2-(etoxicarbonil)propenil 4-(1-etiltetradecil)benzoato
406	13,13-dimetiltetradecilo	"	Etil α -formilpropionato	2-(etoxicarbonil)propenil 4-(13,13-dimetiltetradecil)benzoato

TABLA VIII (CONTINUACION)

407	Nonilo	278	Etil α -formil- acetato	2-(etoxicarbonil)vinil 4-(nonilamino)benzoato
408	Tetradecilo	"	Etil α -formil- acetato	2-(etoxicarbonil)vinil 4-(tetradecilamino)benzoato
409	Octadecilo	"	Etil α -formil- acetato	2-(etoxicarbonil)vinil 4-(octadecilamino)benzoato
410	11-metildodecilo	"	Etil α -formil- acetato	2-(etoxicarbonil)vinil 4-(11-metildodecilamino)benzoato
411	5,5-dimetilhexilo	"	Etil α -formil- acetato	2-(etoxicarbonil)vinil 4-(5,5-dimetilhexilamino)benzoato
412	2,4,6,8-tetrametilnonilo	"	Etil α -formil- acetato	2-(etoxicarbonil)vinil 4-(2,4,6,8-tetrametilnonilamino)benzoato
413	Decilo	280	Fetil acetoacetato de cobre	1-(etoxicarbonil)-2-propenil 4-(decilamino)benzoato
414	Pentadecilo	"	Fetil acetoacetato de cobre	1-(etoxicarbonil)-2-propenil 4-(pentadecilamino)benzoato
415	Heptadecilo	"	Fetil acetoacetato de cobre	1-(etoxicarbonil)-2-propenil 4-(heptadecilamino)benzoato
416	15,15-dimetilhexadecilo	"	Fetil acetoacetato	1-(etoxicarbonil)-2-propenil 4-(15,15-dimetilhexadecilamino)benzoato
417	14-metilpentadecilo	"	Etil acetoacetato de cobre	1-(etoxicarbonil)-2-propenil 4-(14-metilpentadecilamino)benzoato
418	1,4-dietiloctilo	"	Etil acetoacetato de cobre	1-(etoxicarbonil)-2-propenil 4-(1,4-dietiloctilamino)benzoato
419	1-etiltetradecilo	"	Etil acetoacetato de cobre	1-(etoxicarbonil)-2-propenil 4-(1-etiltetradecilamino)benzoato

TABLA IX

Los siguientes etoxicarbonilalquil 4-(alquilamino)benzoatos se preparan por hidrogenación de los correspondientes acrilatos de la Tabla VIII por aplicación del método descrito en el Ejemplo 282.

EJEMPLO	PRODUCTO
420	2-(etoxicarbonil)propil 4-(hexadecilamino)benzoato
421	2-(etoxicarbonil)propil 4-(decilamino)benzoato
422	2-(etoxicarbonil)propil 4-(tridecilamino)benzoato
423	2-(etoxicarbonil)propil 4-nonadecilamino)benzoato
424	2-(etoxicarbonil)propil 4-(1-etiltetradecilamino)benzoato
425	2-(etoxicarbonil)propil 4-(13,13-dimetiltetradecilamino)benzoato
426	2-(etoxicarbonil)etil 4-(nonilamino)benzoato
427	2-(etoxicarbonil)etil 4-(tetradecilamino)benzoato
428	2-(etoxicarbonil)etil 4-(octadecilamino)benzoato
429	2-(etoxicarbonil)etil 4-(11-metildodecilamino)benzoato
430	2-(etoxicarbonil)etil 4-(5,5-dimetilhexilamino)benzoato
431	2-(etoxicarbonil)etil 4-(2,4,6,8-tetrametilnonilamino)benzoato
432	1-(etoxicarbonil)-2-propil 4-(decilamino)benzoato
433	1-(etoxicarbonil)-2-propil 4-(pentacilamino)benzoato
434	1-(etoxicarbonil)-2-propil 4-(heptadecilamino)benzoato
435	1-(etoxicarbonil)-2-propil 4-(15,15-dimetilhexadecilamino)benzoato
436	1-(etoxicarbonil)-2-propil 4-(14-metilpentadecilamino)benzoato
437	1-(etoxicarbonil)-2-propil 4-(1,4-dietiloctilamino)benzoato
438	1-(etoxicarbonil)-2-propil 4-(1-etiltetradecilamino)benzoato

TABLA X

Los siguientes derivados de 4-(alquilamino)benzilo de ácido glicérico se preparan por el método del Ejemplo 281. Los acil cloruros necesarios para el procedimiento se prepara por el método del Ejemplo 270

EJEMPLO	Derivado de 4-(alquilamino)Benzilo de Acido Glicérico Preparado
439	Acido 3-O- $\sqrt{4}$ -(octilamino)benzoi <u>l</u> 7glicérico
440	Acido 3-O- $\sqrt{4}$ -(undecilamino)benzoi <u>l</u> 7glicérico
441	Acido 3-O- $\sqrt{4}$ -(pentadecilamino)benzoi <u>l</u> 7glicérico
442	Acido 3-O- $\sqrt{4}$ -(nonadecilamino)benzoi <u>l</u> 7glicérico
443	Acido 3-O- $\sqrt{4}$ -(1-metilpentadecilamino)benzoi <u>l</u> 7glicérico
444	Acido 3-O- $\sqrt{4}$ -(2-etildodecilamino)benzoi <u>l</u> 7glicérico
445	Acido 3-O- $\sqrt{4}$ -(4,8,12-trimetiltridecilamino)benzoi <u>l</u> 7glicérico
446	Acido 3-O- $\sqrt{4}$ -(15-metilhexadecilamino)benzoi <u>l</u> 7glicérico
447	Acido 3-O- $\sqrt{4}$ -(13,13-dimetiltetradecilamino)benzoi <u>l</u> 7glicérico
448	Acido 3-O- $\sqrt{4}$ -(5,5-dimetilhexilamino)benzoi <u>l</u> 7glicérico

TABLA XI

Los siguientes 3-piridil y fenil ésteres de ácidos 4-(alquilamino)benzoico se preparan como se describe en los Ejemplos 284 ó 286. Los acil cloruros para el método del Ejemplo 284 se preparan de acuerdo con el método del Ejemplo 270.

EJEMPLO	3-Piridinol o Fenil de partida	Método del Ejemplo	Producto Ester
449	3-hidroxi-5-cloropiridina	284	5-cloro-3-piridil 4-(nonilamino) benzoato
450	3-hidroxi-5-metilpiridina	286	4-metil-3-piridil 4-(nonilamino) benzoato
451	3-hidroxi-5-carboxi-piridina	284	5-carboxi-3-piridil 4-(nonilamino) benzoato
452	3,6-dihidroxipiridina	284	6-hidroxi-3-piridil 4-(undecilamino) benzoato
453	Fenol	286	Fenil 4-(undecilamino) benzoato
454	3-bromofenol	286	3-bromofenil 4-(undecilamino) benzoato
455	1-(t-butoxicarbonil)-fenol	286	1-(t-butoxicarbonil) fenil 4-(nonilamino)-benzoato
456	2-cloro-3-hidroxipiridina	284	2-cloro-3-piridil 4-(tridecilamino) benzoato
457	3-hidroxi-6-metilpiridina	286	6-metil-3-piridil 4-(tridecilamino) benzoato
458	2,6-dimetil-3-hidroxipiridina	286	2,6-dimetil-3-piridil 4-(pentadecilamino)-benzoato
459	2-metoxi-3-hidroxipiridina	286	2-metoxi-3-piridil 4-(pentadecilamino) benzoato
460	2,3-dihidroxipiridina	286	2-hidroxi-3-piridil 4-(pentadecilamino) benzoato
461	ácido 4-hidroxibenzoico	284	4-carboxifenil 4-(tridecilamino) benzoato
462	4-cianofenol	284	4-cianofenil 4-(pentadecilamino) benzoato
463	3-hidroxi-5-cloropiridina	286	5-cloro-3-piridil 4-(hexadecilamino) benzoato
464	2-metil-3-hidroxipiridina	286	2-metil-3-piridil 4-(hexadecilamino) benzoato
465	2-metoxi-3-hidroxi-piridina	284	2-metoxi-3-piridil 4-(heptadecilamino) benzoato
466	3-hidroxi-4-carboxi-piridina	284	4-carboxi-3-piridil 4-(heptadecilamino) benzoato

TABLA XI (continuación)

467	2,6-diclorofenol	286	2,6-diclorofenil 4-(hexadecilamino)benzoato
468	4-metoxicarbonilfenol	286	4-metoxicarbonilfenil 4-(hexadecilamino)-benzoato
469	3-metilfenol	284	3-metilfenil 4-(heptadecilamino)benzoato
470	3-hidroxi-4-metilpiridina	286	4-metil-3-piridil 4-(1-heptilnonilamino)-benzoato
471	3-hidroxi-2-metoxi-piridina	286	2-metoxi-3-piridil 4-(1-heptilnonilamino)-benzoato
472	2,4-difluorfenol	286	2,4-difluorfenil 4-(1-heptilnonilamino)-benzoato
473	4-carboxamidofenol	284	4-carboxamidofenil 4-(1-heptilnonilamino)benzoato
474	4-etilfenol	284	4-etilfenil 4-(1-heptilnonilamino)benzoato
475	2-cloro-3-hidroxi-piridina	286	2-cloro-3-piridil 4-(1,4-dietiloctilamino)-benzoato
476	2-metoxi-3-hidroxi-piridina	286	2-metoxi-3-piridil 4-(1,4-dietiloctilamino)-benzoato
477	2,4-diclorofenol	286	2,4-diclorofenil 4-(1,4-dietiloctilamino)-benzoato
478	4-metilfenol	284	4-metilfenil 4-(1,4-dietiloctilamino)-benzoato
479	3-hidroxi-5-cloropiridina	"	5-cloro-3-piridil 4-(5,5-dimetilhexilamino)-benzoato
480	3-hidroxi-6-metilpiridina	286	6-metil-3-piridil 4-(5,5-dimetilhexilamino)-benzoato
481	Fenol	286	Fenil 4-(5,5-dimetilhexilamino)benzoato
482	2,6-diclorofenol	284	2,6-diclorofenil 4-(5,5-dimetilhexilamino)-benzoato
483	4-fluorfenol	286	4-fluorfenil 4-(5,5-dimetilhexilamino)-benzoato
484	3-hidroxipiridina	284	3-piridil 4-(2,4,6,8-tetrametilnonilamino)-benzoato
485	3-hidroxi-6-metoxi-piridina	284	6-metoxi-3-piridil 4-(2,4,6,8-tetrametilnonilamino)benzoato
486	2-bromofenol	286	2-bromofenil 4-(2,4,6,8-tetrametilnonilamino)benzoato
487	2-etilfenol	286	2-etilfenil 4-(2,4,6,8-tetrametilnonilamino)benzoato

TABLA XI (continuación)

488	4-clorofenol	286	4-clorofenil 4-(2,4,6,8-tetrametilnonilamino)benzoato
489	2,6-dimetil-3-hidroxi-piridina	284	2,6-dimetil-3-piridil 4-(1,4-dimetil-1-etilhexilamino)benzoato
490	2-carboxi-3-hidroxi-piridina	284	2-carboxi-3-piridil 4-(1,4-dimetil-1-etilhexilamino)benzoato
491	2,4-difluorfenol	286	2,4-difluorfenil 4-(1,4-dimetil-1-etilhexilamino)benzoato
492	4-(<u>t</u> -butoxicarbonil)fenol	286	4-(<u>t</u> -butoxicarbonil)fenil 4-(1,4-dimetil-1-etilhexilamino)benzoato
493	3-hidroxi-6-cloropiridina	284	6-cloro-3-piridil 4-(14-metilpentadecilamino)benzoato
494	3-hidroxi-5-carboxipiridina	284	5-carboxi-3-piridil 4-(14-metilpentadecilamino)benzoato
495	2-metoxicarbonilfenilo	284	2-metoxicarbonilfenil 4-(14-metilpentadecilamino)benzoato
496	2-bromofenol	286	2-bromofenil 4-(14-metilpentadecilamino)benzoato
497	Fenol	286	Fenil 4-(14-metilpentadecilamino)benzoato
498	3-hidroxi-4-metilfenol	284	4-metil-3-piridil 4-(15,15-dimetilhexadecilamino)benzoato
499	3-hidroxi-6-carboxipiridina	284	6-carboxi-3-piridil 4-(15,15-dimetilhexadecilamino)benzoato
500	3-hidroxipiridina	284	3-piridil 4-(15,15-dimetilhexadecilamino)benzoato
501	3,5-dihidroxipiridina	284	6-hidroxi-3-piridil 4-(15,15-dimetilhexadecilamino)benzoato
502	4-cianofenol	286	4-cianofenil 4-(15,15-dimetilhexadecilamino)benzoato
503	4-carboxamido fenol	286	4-carboxamido fenil 4-(15,15-dimetilhexadecilamino)benzoato
504	2-etilfenol	286	2-etilfenil 4-(15,15-dimetilhexadecilamino)benzoato

EJEMPLO 505

Preparación de Tabletas de 50 mg

	<u>Por Tableta</u>		<u>Por 10.000 Tabletas</u>
5	0,050 gm.	Acido 0- $\left[\begin{array}{l} / \\ 4- \end{array} \right.$ -(hexadecilamino)benzoil $\left[\begin{array}{l} / \\ - \end{array} \right.$ -glicólico	500 gm.
	0,080 gm.	Lactosa	800 gm.
	0,010 gm.	Almidón de maíz (para Mezcla)	100 gm.
	<u>0,008 gm.</u>	Almidón de maíz (para Pasta)	<u>75 gm.</u>
	0,148 gm.		1475 gm.
10	<u>0,002 gm.</u>	Estearato de Magnesio (1%)	<u>15 gm.</u>
	0,150 gm.		1490 gm.

El ácido 0- $\left[\begin{array}{l} / \\ 4- \end{array} \right.$ -(hexadecilamino)benzoil $\left[\begin{array}{l} / \\ - \end{array} \right.$ -glicólico, lactosa, almidón de maíz (para mezcla) se mezclan entre sí. El almidón de maíz (para pasta) se suspende en 300 ml de agua y se calienta con agitación para formar una pasta. Esta pasta luego se utiliza para regular los polvos mezclados. Si es necesario se agrega agua adicional. Los gránulos húmedos se hacen pasar a través de un tamiz manual N° 8 y se seca a 49°C. Los gránulos secos se hacen luego pasar a través de un tamiz N° 16. La mezcla se lubrica con estearato de magnesio al 1% y se comprime en tabletas en la máquina apropiada formadora de tabletas.

EJEMPLO 506

Preparación de Suspensión Oral

	<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad</u>
25	Acido 0 ³ - $\left[\begin{array}{l} / \\ 4- \end{array} \right.$ -(tetradecilamino)benzoil $\left[\begin{array}{l} / \\ - \end{array} \right.$ -glicerico	500 mg
	Solución de Sorbitol (70% F.M.)	40 ml.
	Benzoato sódico	150 mg.

Sacarina	10 mg.
Colorante rojo	10 mg.
Aromatizante de cereza	50 mg.
Agua Destilada cs ad	100 ml.

5 La solución de sorbitol se agrega a 40 ml de agua destilada y el ácido O^3 - \lceil 4-(tetradecilamino)benzoil \rceil glicérico se suspende en la misma. La sacarina, benzoato sódico, aromatizante y colorante se agregan y se disuelven. El volumen se regula a 100 ml con agua destilada. Cada ml de jarabe
10 contiene 5 mg de ácido O^3 - \lceil 4-(tetradecilamino)benzoil \rceil glicérico.

EJEMPLO 507

Preparación de Etil α -etoxi- α \lceil 4-(hexadecilamino)benzoiloxi \rceil -
acetato

15 En una mezcla de 10 ml de 1,2-dietoxietano y 5,8 ml de etanol se hace pasar 3,65 g de gas cloruro de hidrógeno con enfriamiento. Luego se agrega 10,2 g de etil glioxilato y luego de 24 horas a 25°C, se agrega 200 ml de agua y hielo. La mezcla luego se extrae varias veces con éter y los extractos
20 se secan sobresulfato de sodio anhidro. Luego de la evaporación de los extractos hasta un aceite, el etil α -cloro- α -etoxi acetato así formado se agrega a una mezcla agitada de 35,0 g de 4-(hexadecilamino)benzoato sódico en 125 ml de hexanctilfosforanida. Después de 24 horas a 20°C., el producto

se obtiene como cristales blancos mediante cuidadosa adición con agua.

EJEMPLO 508

Preparación de 1-Etoxietil 4-(hexadecilamino)benzoato

5 Una mezcla de 22,0 g de etil 1-cloroetil éter, 77,0 g de 4-(hexadecilamino)benzoato sódico y 250 ml de hexametilfosforanida se agita a 20°C durante 24 horas. Luego de lenta adición de agua hasta el punto de cristalización y reposo durante 3 horas, el acetal éster se recoge en un filtro.
10

EJEMPLO 509

Preparación de sulfometil 4-(hexadecilamino)benzoato de potasio

15 A 39,3 g de 4-(hexadecilamino)benzoato de potasio en 125 ml de hexametilfosforanida se agrega a 26,0 g de iodometanosulfonato de potasio en polvo. Luego de agitar durante 24 horas a 25°C, el producto se obtiene mediante cuidadosa dilución con agua o alcohol hasta el punto de cristalización.

20 Cuando esta reacción se lleva a cabo con 2-iodoetanosulfonato de potasio, se obtiene el sulfoetil -éster de potasio.

EJEMPLO 510

Preparación de 2-4-(hexadecilamino)benzoiloxi-5-metiltetra-
hidrofurano

25 En 50 ml de 1,2-dimetoxietano, 9,4 g. de N-tri-

fluoracetil-4-(hexadecilamino)benzoil cloruro, 2,2 g de trietilamina y 2,2 g de 2-hidroxi-5-metiltetrahidrofurano se calientan juntos a 60°C durante 24 horas. Luego de adición a 30°C de una pequeña cantidad de carbonato de potasio acuoso durante 4 horas, el producto cristalino blanco se aísla mediante adición de agua, filtración y recristalización en acetonitrilo.

EJEMPLO 511

Preparación de 1-[4-(Hexadecilamino)benzoil]imidazol

10 Una solución de 10 g de ácido 4-(hexadecilamino)benzoico, 10 ml de piridina y 4,0 g de t-butilazidoformiato en 100 ml de dioxano se agita durante 18 horas a 20°C. Luego se agrega 5,4 g de 1,1'-carbonildiimidazol y la agitación se continua durante 20 horas. Los solventes se evaporan hasta un aceite
15 espeso que se disuelve en 100 ml de cloroformo caliente, a lo cual se agrega 5 ml de ácido trifluoroacético. Luego de 30 minutos a 55°C, la solución enfriada se neutraliza con diisopropiletilamina. El producto blanco se cristaliza en acetonitrilo.

EJEMPLO 512

Preparación de Acido α -etoxi- α -[4-(hexadecilamino)benzoiloxi]acético

20 Una solución de 4,1g de 1-[4-(hexadecilamino)benzoil]imidazol y 1,2 g de α -etoxiglicólico ácido en 30 ml de 1,2-dimetoxietano se calienta a 40°C durante 5 horas. El correspondiente acetal éster se aísla mediante dilución con agua fría

hasta el punto de cristalización.

EJEMPLO 513

Preparación de sulfoetil 4-(hexadecilamino)benzoato sódico

Una mezcla de 4,1 g de 1-[4-(hexadecilamino)benzoil]-
5 imidazol y 1,5 g de 2-hidroxietanosulfonato de sodio en 15 ml
de hexametilfosforamido se calienta a 60°C durante 8 horas.
El producto cristalino blanco se obtiene agregando etanol
hasta que comienza la cristalización.

Cuando se emplea un 1,3 g de hidroximetanosulfonato de
10 sodio en el procedimiento precedente, se obtiene el sulfonetil
éster de sodio.

EJEMPLO 514

Etil (4-hexadecilamino-fenil)acetato

Una solución de 8,2 g de ácido p-aminofenilacético, 150
15 ml de etanol absoluto, y 3 ml de eterato de trifluoruro de boro
se calienta a reflujo durante 15 horas. La solución se concentra
hasta cerca de 50 ml y por destilación del solvente y luego
se evapora hasta sequedad en vacío. El residuo se disuelve en
éter etílico, se lava con bicarbonato de sodio acuoso, se seca
20 y se evapora para proporcionar etil p-aminofenilacetato. Una
mezcla de 5,0 g de esta amina, 9,4 g de 1-bromohexadecano,
4,2 g de carbonato de potasio anhidro y 40 ml de hexametilfos-
foramida se calienta a 80°C durante 7 horas. La mezcla luego
se enfría, se diluye en agua y se extrae con éter etílico. Los
25 extractos de éter se lava con agua, se seca y se evapora. El

residuo se recristaliza en una mezcla de cloroformo y hexano, proporcionando etil (4-hexadecilaminofenil)acetato.

5 Similarmente, preparados a partir de ácido p-aminofenil-acético son etil (4-nonadecilaminofenil)acetato, etil (4-pentadecilaminofenil)acetato, etil (4-decilaminofenil)acetato, etil (4-octilaminofenil)acetato, etil [4-[1-metilpentadecil]amino]fenil]acetato, etil [4-[2,4,6,8-tetranetilnonil]amino]fenil]acetato, y etil [4-[15-metilhexadecil]amino]fenil]acetato.

EJEMPLO 515

10

Acido (4-Hexadecilaminofenil)acético

Una mezcla de 6,0 g de etil (4-hexadecilaminofenil)acetato, 7,0 g de hidróxido de potasio y 100 ml de etanol-agua (9:1) se calienta a reflujo durante 4 horas. Mientras está caliente, la mezcla se regula a pH 7 con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se diluye con agua, se enfría y se filtra. Recristalización del precipitado proporciona ácido (4-hexadecilaminofenil)acético.

15

Similarmente preparados a partir de sus correspondientes etil ésteres son ácido (4-nonadecilaminofenil)acético, ácido (4-pentadecilaminofenil)acético, ácido (4-decilaminofenil)acético, ácido (4-octilaminofenil)acético, ácido [4-[1-metilpentadecil]amino]fenil]acético, ácido [4-[2,4,6,8-tetranetilnonil]amino]fenil]acético, y ácido [4-[15-metilhexadecil]amino]fenil]acético.

20

25

EJEMPLO 516

Etil 4-(hexadecilamino)hidrocinamato

Una mezcla de 5,0 g de ácido p-nitrocinámico y 100 ml de paladio al 10% sobre carbón en 200 ml de etanol contiene 5 gotas de HCl etanólico 5,5N se trata con hidrógeno en un aparato Parr a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla luego se filtra a través de celite y el filtrado se concentra, proporcionando ácido p-amino hidrocinámico.

Una solución de 10,0 g de ácido p-amino hidrocinámico en 100 ml de etanol absoluto que contiene 16 ml de éterato de trifluoruro de boro se calienta a reflujo durante 48 horas. La solución luego se enfría, se vierte en carbonato de sodio acuoso al 5%, y se extrae con metileno cloruro. Evaporación de los extractos orgánicos proporcionan etil p-amino hidrocinamato.

En una manera de acuerdo con el Ejemplo 514 se alquila etil p-amino hidrocinamato con 1-bromohexadecano y carbonato de potasio en hexametilfosforamida, proporcionando etil 4-(hexadecilamino)hidrocinamato.

De manera similar, se preparan los siguientes ésteres: etil 4-(nonadecilamino)hidrocinamato, etil 4-(tetradecilamino)hidrocinamato, etil 4-(octilamino)hidrocinamato, etil 4-(1-metilpentadecil)amino/hidrocinamato, etil 4-(14-metilpentadecil)amino/hidrocinamato y etil 4-(decilamino)hidrocinamato.

EJEMPLO 517

Acido 4-(Hexadecilamino)hidrocinámico

En una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 515,

se hidroliza el etil 4-hexadecilaminohidrocina-
mato con hidróxido de potasio hasta ácido 4-(hexadecilamino)hidrocina-
mico.

5 Similarmente preparado por hidrólisis del correspon-
diente éster son ácido 4-(nonadecilamino)hidrocina-
mico, ácido 4-(tetradecilamino)hidrocina-
mico, ácido 4-(octilamino)hidro-
cinámico, ácido 4-[1-(1-metilpentadecil)amino]hidrocina-
mico, ácido 4-[14-(14-metilpentadecil)amino]hidrocina-
mico, y ácido 4-(decilamino)hidrocina-
mico.

10

EJEMPLO 518

Etil 4-(N-hexadecilacetamido)hidrocina-
mato

15 Una mezcla de 10,0 g de etil 4-(hexadecilamino)-
hidrocina-
mato, 50 ml de piridina y 25 ml de anhídrido acético
se calienta en un baño de vapor durante 15 horas. La solución
se vierte en hielo y se regula a pH 6 con ácido clorhídrico
concentrado. La mezcla se filtra y los cristales se lavan
con agua. El sólido se recristaliza en etanol, proporcionando
etil 4-(N-hexadecilacetamido)hidrocina-
mato.

EJEMPLO 519

20

Acido p-Hexadecilmetilamino)hidrocina-
mato

25 Una solución de 7,8 g de etil 4-hexadecilaminohidro-
cinamato en 125 ml de metileno cloruro y 5 ml de metil fluor-
sulfonato se agita a temperatura ambiente durante 20 horas.
La mezcla se vierte en hielo y se hace básica con hidróxido
de sodio 10N. Las capas se separan, y la fase acuosa se
extrae con metileno cloruro. Los extractos orgánicos combinados

se secan y se evaporan, proporcionando etil p-hexadecilmetilaminhidrocinnamato. Hidrólisis de este éster como en el Ejemplo 2 provee el compuesto del encabezamiento.

EJEMPLO 520

5 Acido y etil éster de 4-(Hexadecilamino)cinnámico

Una mezcla de etil p-aminocinnamato, un equivalente de 1-bromohexadecano, un equivalente de carbonato de potasio anhidro y hexametilfosforamida se calienta durante 20 horas a 60°C. La mezcla luego se enfría, se diluye con agua, y se extrae con éter. Los extractos de éter combinados se secan, se filtran y se evaporan para proveer etil 4-hexadecilaminocinnamato. El éster se hidroliza con hidróxido de sodio en una solución de 1:1 agua:etanol a temperatura de baño de vapor durante 10 horas. La solución caliente luego se acidifica con ácido acético, se filtra y el precipitado se lava con agua. Recristalización en cloroformo proporciona ácido 4-hexadecilaminocinnámico.

15 Similarmente se prepararon ácido 4-(nonadecilamino)cinnámico, ácido 4-(tetradecilamino)cinnámico, ácido 4-(decilamino)cinnámico, ácido 4-(octilamino)cinnámico, y ácido 4-(1-metilpentadecilamino)cinnámico.

EJEMPLO 521

Acido 4-(4-Hexadecilaminofenil)butírico

25 Una solución de 10,0 g de ácido 4-(4-nitrofenil)butírico en 150 ml de etanol que contiene 50 mg del catalizador de paladio al 10% sobre carbón se hidrogena hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Luego el sistema se purifica

con nitrógeno y la solución se filtra a través de almohadilla de celito, se agrega 3 ml de oterato de trifluoruro de boro, y la solución se calienta a reflujo durante 10 horas. Luego de enfriamiento y evaporación del etanol, se obtiene un residuo incoloro. El producto se recrystaliza en etanol-hexano y se proporciona etil 4-(4-aminofenil)butirato.

Una muestra de etil 4-(4-aminofenil)-butirato se alquila y subsiguientemente se hidroliza como se describe en el Ejemplo 520 para proporcionar ácido 4-(4-hexadecilaminofenil)butírico.

Similarmente preparados son ácido 4-(4-nonadecilaminofenil)-butírico, ácido 4-(4-tridecilaminofenil)butírico, ácido 4-(4-(1-metilpentadecil)amino)fenil)butírico, y ácido 4-(4-(11-metildodecilamino)fenil)butírico.

EJEMPLO 522

15 Acido (4-Hexadecilaminofenil)propioico

Una muestra de 50 g de etil p-aminocinamato se disuelve en 500 ml de etil éter y se agrega gota a gota una solución de 50 g de anhídrido trifluoroacético en 30 ml de éter. Cuando se completa la adición, la reacción se deja agitar durante otra hora. La mezcla luego se diluye con hexano y se filtra, proporcionando etil p-(trifluoroacetamido)cinamato.

Una solución de 40 g de etil p-(trifluoroacetamido)-cinamato en 200 ml de tetracloruro de carbono se enfría en hielo. Se agrega gota a gota bromo (28 g), la reacción se deja agitar durante una hora adicional, y luego el solvente se evapora. El residuo cristalino es el dibromo éster.

Una solución de 11,4 g (0,204 mol) de hidróxido de potasio en 300 ml de etanol al 95 por ciento se enfría a 40°C y se agrega

20 g (0,051 mol) del dibromo éster crudo precedente. Luego de 30 minutos, la reacción se calienta a reflujo durante 5 horas. La solución luego se enfría y se filtra. El filtrado se trata con ácido acético hasta que el solvente es neutro al litmus, luego se concentra, se enfría y se filtra, proporcionando ácido p-aminofenilpropiónico.

La esterificación de ácido p-aminofenilpropiónico con etanol y eterato de trifluoruro de boro, como en el Ejemplo 514 provee etil p-aminofenilpropiolato.

Como en el Ejemplo 520 se alquila etil p-aminofenilpropiolato con 1-bromohexadecano, subsiguientemente se hidroliza con hidróxido de potasio proporcionar ácido (4-hexadecilamino fenil)propiónico.

Alquilaciones análogas de etil p-aminofenilpropiolato, seguido por hidrólisis básica, provee ácido (4-tetradecilamino fenil)propiónico y ácido (4-decilaminofenil)propiónico.

EJEMPLO 523

Etil 5-(p-hexadecilaminofenil)-2,4-pentadienoato

Una muestra de p-aminobenzonitrilo se trata a 135° durante 15 horas con cantidades equimolares de 1-bromohexadecano y carbonato de potasio anhidro en hexanetil fosforamida. Luego de enfriar la mezcla se diluye con agua y se extrae con éter. Evaporación de los extractos de éter y recristalización de residuos proporciona p-(hexadecilamino)benzonitrilo.

La solución de 11,4 g de p-(hexadecilamino)benzonitrilo en 150 ml de tolueno bajo nitrógeno se trata con 52,5 ml de hidruro de isobutilaluminio (25% en tolueno) mediante adición gota a gota. Luego de completarse la adición, la reacción se

agita durante otra hora. La reacción luego se enfría rápidamente con 10 ml de una solución de 1:1 en metanol:tolueno, se vierte en 250 ml de ácido sulfúrico acuoso al 10% helado, luego se agita durante 1/2 hora y se filtra a través de celite. La fase acuosa se neutraliza con hidróxido de sodio acuoso 5N. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca y se evapora, proporcionando p-(hexadecilamino)benzaldehído.

A una mezcla de 0,2 mol (dispersión al 50% en aceite mineral) de hidruro de sodio en 350 ml de 1,2-dimetoxietano enfriado a 10° se agrega gota a gota 0,2 mol de trietil 4-fosfonocrotonato y la mezcla se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se agrega una solución de 0,2 mol de p-(hexadecilamino)benzaldehído en 150 ml de 1,2-dimetoxi etano manteniendo la temperatura debajo de 25°. La reacción luego se calienta a reflujo durante una hora, se deja enfriar, luego se vierte en agua (3 litros). Extracción de la mezcla con éter provee etil 5-(p-hexadecilaminofenil)-2,4-pentadienoato.

De manera análoga, se preparan los siguientes ésteres: etil 5-(p-octadecilaminofenil)-2,4-pentadienoato, etil 5-(p-dodecilaminofenil)-2,4-pentadienoato, y etil 5-[4-(1-metilpentadecil)amino]fenil]-2,4-pentadienoato.

EJEMPLO 524

Acido 5-(p-Hexadecilaminofenil)-2,4-pentadienoico

Una muestra de etil 5-(p-hexadecilaminofenil)-2,4-pentadienoato se hidroliza de acuerdo con el Ejemplo 515 para proporcionar ácido 5-(p-hexadecilaminofenil)-2,4-pentadienoico.

También preparados de manera análoga por hidrólisis en sus respectivos ésteres son: ácido 5-(p-octadecilaminofenil)-2,4-pentadienoico, ácido 5-(p-dodecilaminofenil)-2,4-pentadienoico, ácido 5-(4-[1-metilpentadecil]amino)fenil]-2,4-pentadienoico.

EJEMPLO 525

Acido (4-Hexadecilaminofenil)pirúvico

Una mezcla de 0,10 mol de metil p-aminofenilpiruvato, 0,10 mol de 1-bromo hexadecano, y 0,10 mol de carbonato de potasio anhidro en 40 ml de hexametilfosforamido se calienta a 80°C durante 20 horas. La mezcla luego se enfría, y se diluye con agua y se extrae con éter. La solución etérea luego se evapora, proporcionando metil (4-hexadecilaminofenil)piruvato.

Una mezcla de 5 g de metil (4-hexadecilaminofenil)piruvato, 5 g de hidróxido de potasio y 50 ml de una solución de 1:1 etanol:agua se calienta a 50° durante 3 horas. Mientras está caliente, la mezcla de reacción se neutraliza con ácido acético y se enfría. El precipitado se recoge, se seca y se recristaliza, proporcionando ácido (4-hexadecilaminofenil)piruvico.

De manera similar, se preparan ácido (4-heptadecilaminofenil)piruvico, ácido (4-tetradecilaminofenil)pirúvico, y ácido [4-[13,13-dimetiltetraecil]amino]fenil]pirúvico

EJEMPLO 526

Acido 4-(4-Hexadecilaminofenil)-2-oxo-butírico

Una solución de 0,1 mol de ácido 4-hexadecilaminohidro-

cinámico en 500 ml de metileno cloruro se agita bajo reflujo mientras se burbujea en la misma una corriente de gas cloruro de hidrógeno. Luego de una hora se agrega 0,1 mol de tionil cloruro, y la agitación se continua durante otra hora. El
5 solvente se evapora en vacío y el residuo se disuelve en metileno cloruro y la solución se enfría 0°. Se agrega una solución de cianuro de sodio acuoso al 50% y el sistema de dos fases se agita a 12 horas a 0° en presencia de una cantidad catalítica de bromuro de tetrabutilamonio. Separación de
10 las capas y evaporación de la fase orgánica proporciona 4-hexadecilaminohidrocinnamóil cianuro crudo. Este material se hidroliza con ácido clorhídrico concentrado en una solución de etanol-agua para proveer el compuesto del encabezamiento.

15 EJEMPLO 527

Etil p-aminofenilglioxilato

Una solución de 10 g de etil p-hidrofenilglioxilato en 10,0 ml de etanol se hidrogena a temperatura ambiente y presión atmosférica con catalizador de paladio al 10% sobre carbón hasta que el material de partida ha desaparecido por
20 análisis cromatográfico de capa delgada. El sistema se purifica con nitrógeno, la mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celite y el solvente se evapora. Recristalización de residuo provee etil p-aminofenilglioxilato.

25 EJEMPLO 528

Acido (4-Hexadecilaminofenil)glioxilato

Una muestra de etil p-aminofenilglioxilato se N-

alquila y luego se hidroliza mediante el método del Ejemplo 518 proporcionando ácido (4-Hexadecilaminofenil)glioxílico.

De una manera similar, se preparan los siguientes ácidos: ácido (4-heptadecilaminofenil)glioxílico, ácido
5 $\lceil 4-\lceil (11\text{-metildodecil})\text{amino}\rceil\text{fenil}\rceil$ glioxílico y ácido
 $\lceil 4-\lceil (14\text{-metilpentadecil})\text{amino}\rceil\text{fenil}\rceil$ glióxico.

EJEMPLO 529

2-(4-Hexadecilaminofenil)etanol

Una mezcla de 1,0 g de hidruro de aluminio litio
10 en 20 ml de éter etílico seco se agita a temperatura ambiente
a medida que se agrega lentamente una solución de 5,0 g de
etil (4-hexadecilaminofenil)acetato en 15 ml de éter etílico
seco. Cuando se completa la adición, la reacción se agita
durante dos horas adicionales y luego se enfría rápidamente
15 con cloruro de amonio acuoso al 10%. La mezcla se filtra a través
de celite, las fases se separan, y el éter se evapora para
proporcionar 2-(4-hexadecilaminofenil)-etanol.

De una manera análoga, se preparan los siguientes
compuestos: 2-(4-nonadecilaminofenil)etanol, 2-(4-penta-
20 decilaminofenil)etanol, 2-(4-docilaminofenil)etanol, 2-
(4-octilaminofenil)etanol, 2- $\lceil 4-\lceil (1\text{-metilpentadecil})\text{-}$
amino $\rceil\text{fenil}\rceil$ etanol, 2- $\lceil 4-\lceil (2,4,6,8\text{-tetrametilnonil})\text{amino-fenil}\rceil$
etanol, y 2- $\lceil 4-\lceil (15\text{-metilhexadecil})\text{amino}\rceil\text{fenil}\rceil$ etanol.

EJEMPLO 530

25 3-(4-Hexadecilaminofenil)propanol

Mediante un método análogo al descrito en el Ejemplo 529,
se reduce etil 4-hexadecilaminohidrocinnamato con hidruro de alu-
minio y litio para proveer el compuesto del encabezamiento.

EJEMPLO 531

Clorhidrato de 4-(hexadecilamino)hidrocinamoil cloruro

Una solución de 37,6 g de ácido 4-hexadecilaminohidro-
cinámico, preparado como se describe en el Ejemplo 517 en 200 ml
5 de metilencloruro y 300 ml de 1,2-dimetoxidetano se agita bajo
reflujo mientras se burbujea gas cloruro de hidrógeno durante
1 hora. La mezcla luego se trata con 65,5g de tionil cloruro y
se agita bajo reflujo durante otra hora. La solución oscura se
evapora en vacío para proporcionar clorhidrato de 4-(hexadecila-
10 mino)hidrocinamoil cloruro.

De manera similar, los ácidos indicados en el Ejemplo 517
se convierten en sus respectivos cloruros de ácidos como sigue:
clorhidrato de 4-(nonadecilamino)hidrocinamoil cloruro, clorhi-
drato de 4-(pentadecilamino)hidrocinamoil cloruro, clorhidrato de
15 4-(decilamino)hidrocinamoil cloruro, clorhidrato de 4-(octilamino)
hidrocinamoil cloruro, clorhidrato de 4- $\overline{\text{[1-metilpentadecil]amino}}$
hidrocinamoil cloruro, clorhidrato de 4- $\overline{\text{[2,4,6,8-tetrametilnonil]}}$
amino $\overline{\text{[]}}$ hidrocinamoil cloruro, y clorhidrato de 4- $\overline{\text{[15-metilhexade-}}$
cil)amino $\overline{\text{[]}}$ hidrocinamoil cloruro.

20 EJEMPLO 532

Bencil 4-(hexadecilamino)hidrocinato

Una muestra de 10,0 g de clorhidrato de 4-(hexadecilamino)
hidrocinamoil cloruro se trata con 9,5 g de 4-dimetilaminopiridina
y 2,5g de alcohol bencílico en 80 ml de metilen cloruro y la solu-
25 ción se calienta a reflujo durante 4 horas. La solución de reacción
luego se enfría, se lava dos veces con agua y se seca sobre sulfato
de magnesio. La solución de metilencloruro se hace pasar a través
de una almohadilla de alumina. El filtrado se concentra y el residuo

se recristaliza en cloroformo-hexano para proporcionar bencil 4-(hexadecilamino)hidrocinamato.

Similarmente, el apropiado clorhidrato de cloruro de ácido provee bencil 4-(nonadecilamino)hidrocinamato, bencil 4-(pentadecilamino)cinamato, bencil 4-(decilamino)-hidrocinamato, bencil 4-(octilamino)hidroxinamato, bencil 4- $\left[\begin{array}{l} \text{(1-metilpentadecil) amino} \\ \text{hidrocinamato, bencil 4-} \end{array} \right]$ (14-metilpentadecil) amino $\left[\begin{array}{l} \text{fenilpropiolato, ben-} \\ \text{cil 4-} \end{array} \right]$ (2,4,6,8-tetrametilnonil) amino $\left[\begin{array}{l} \text{hidrocinamato, y bencil} \\ \text{4-(hexadecilamino) fenilacetato.} \end{array} \right]$

10

EJEMPLO 533

2-Piridilmetil 4-(hexadecilamino)hidrocinamato

Una solución de 10,0 g de clorhidrato de 4-(hexadecilamino)hidrocinamoil cloruro, 9,5 g de dimetil amino piridina y 2,51 g de 2-piridilcarbinol se calienta a reflujo durante 4 horas y se elabora de una manera análoga al Ejemplo 19, proporcionando 2-piridilmetil 4-(hexadecilamino)hidroxinamato.

15

La reacción del cloruro de ácido apropiado con 2-piridilcarbinol provee similarmente 2-piridilmetil 4-(pentadecilamino)cinamato, 2-piridilmetil 4-(decilamino)-hidrocinamato, y 2-piridilmetil 4- $\left[\begin{array}{l} \text{(1-metilpentadecil)-amino} \\ \text{fenilpropiolato.} \end{array} \right]$

20

Reacciones análogas con clorhidrato de cloruro de ácido y 3- ó 4-piridilcarbinol provee lo siguiente: 3-piridilmetil 4-(hexadecilamino)hidrocinamato, 3-piridilmetil 4-(pentadecilamino)cinamato, 4-piridilmetil 4-(hexadecilamino)hidrocinamato y 4-piridilmetil 4-(pentadecilamino) fenilacetato.

25

EJEMPLO 534

2-etoxietil 4-(hexadecilamino)hidrocinamato

Preparado como se describe en el Ejemplo 531, 10,0g de

clorhidrato de 4-(hexadecilamino)hidrocinamoil cloruro en 80 ml de metilen cloruro se trata con 9,5 g de 4-dimetilamino piridina y 2,1g de 2-etoxietanol, análogo al método del ejemplo 19. Elaboración y filtración a través de alumina provee 2-etoxietil 4-(hexadecilamino)hidrocinamato.

También preparado de una manera similar a partir del clorhidrato de cloruro de ácido requerido son 2-etoxietil 4-(nonadecilamino)hidroxinamato, 2-etoxietil 4-(pentadecilamino)cianamato, 2-etoxietil 4-(decilamino)hidroxinamato y 2-etoxietil 4-(1-metilpentadecil)amino7fenilpropiolato.

EJEMPLO 535

2-dimetilaminoetil 4-(hexadecilamino)hidrocinamato

Como en el método del Ejemplo 534, clorhidrato de 4-(hexadecilamino)hidrocinamoil cloruro se trata con 2-dimetilaminoetanol para proveer 2-dimetilaminoetil 4-(hexadecilamino)hidroxinamato.

De una manera similar, los siguientes ésteres derivan de cloruro de ácido precursores: 2-dimetilaminoetil 4-(nonadecilamino)cinamato, 2-dimetilaminoetil 4-(pentadecilamino)hidrocinamato y 2-dimetilaminoetil 4-(1-metilpentadecil)amino7fenilpropiolato.

EJEMPLO 536

2,3-dihidroxi propil 4-(hexadecilamino)hidrocinámico

Una solución de 10 g de ácido 4-(hexadecilamino)hidroxinámico 1,0g de glicero, y 10 ml de esterato de trifluoro de boro en 200 ml de tolueno se agita bajo reflujo durante 72 horas.

Dilución con agua y extracción del producto con metilencloruro proporciona 2,3-dihidroxi propil 4-(hexadecilamino)hidrocinamato.

Los siguientes compuestos también se preparan de una manera

similar por tratamiento del ácido carboxílico necesario con glicerol: 2,3-dihidroxipropil 4-(nonadecilamino)hidrocinamato; 2,3-dihidroxipropil 4-(pentadecilamino)hidroxinamato, 2,3-dihidroxi-
5 propil (4-hexadecilaminofenil)acetato, 2,3-dihidroxi-
(4-pentadecilaminofenil)acetato, 2,3-dihidroxi-
propil (4-decilaminofenil)acetato, 2,3-dihidroxi-
propil 4-(4-hexadecilaminofenil)butirato, 2,3-dihidroxi-
propil 4-(4-pentadecilaminofenil)butirato, 2,3-dihidroxi-
propil 4-(4-octilaminofenil)butirato,
y 2,3-dihidroxi-
10 propil $\overline{4}$ - $\overline{1}$ -(14-metilpentadecil)amino $\overline{7}$ fenil $\overline{1}$ butirato

EJEMPLO 537

2-fenil-1,3-dioxan-5-il 4-(hexadecilamino)hidrocinamato

Una solución de 450 mg de 1,3-bencilidenglicerol y 1,22 g de 4-dimetilaminopiperidina en 10 ml de metileno cloruro se trata con 1,16 g de clorhidrato de 4-(hexadecilamino)hidrocinamoil cic-
15 ruro. Luego de 15 minutos, la solución se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio anhidro y se evapora, proveyendo el compuesto del encabezamiento.

EJEMPLO 538

2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil 4-(hexadecilamino)hidroxinamato

Una mezcla de 2-fenil-1,3-dioxan-5-il-4-(hexadecilamino)hidro-
20 cinamato, paladio al 10% sobre carbón y ácido acético se trata con hidrógeno en un aparato Parr a temperatura ambiente hasta que cesa la absorción de hidrógeno. La mezcla se filtra y el filtrado se evapora. Recristalización del residuo con cloroformo provee
25 el compuesto del encabezamiento.

EJEMPLO 539

2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil 4-(hexadecilamino)cinamato

El éster del encabezamiento se prepara como el ejemplo 536

por la reacción de ácido 4-(hexadecilamino)hidroxinámico con 1,2-dihidroxiopropano y eterato de trifluoruro de boro.

Similarmente preparados son 2-hidroxiopropil 4-(tetradecil-amino)hidroxinamato, 2-hidroxiopropil 4-(decilamino)-hidroxinamato,
5 2-hidroxiopropil 4-(octilamino)hidroxinamato, 2-hidroxiopropil 4-(hexadecilamino)cinamato y 2-hidroxiopropil 4-(4-hexadecilamino-fenil)butirato.

EJEMPLO 540

3-hidroxiopropil 4-(hexadecilamino)hidrocinamato

10 Como en el ejemplo 536 el compuesto del encabezamiento se prepara por la reacción de ácido 4-(hexadecilamino)hidroxinámico con 3-hidroxiopropanol y eterato de trifluoruro de boro.

Similarmente, se preparan 3-hidroxiopropil 4-(tetradecilamino)-hidroxinamato, 3-hidroxiopropil (4-hexadecilaminofenil)-acetato, 3-
15 hidroxiopropil 4-(4-hexadecilaminofenil)butirato y 3-hidroxiopropil (4-tetradecilaminofenil)acetato.

EJEMPLO 541

Fenil 4-(hexadecilamino)hidrocinamato

Una solución de 0,05 mols de ácido 4-(hexadecilamino)-
20 hidrocinámico y 0,05 mol de 1,1'-carbonil diimidazol en 50 ml de tetrahidrofurano se trata con 0,052 mol de fenol y un vestigio de hidruro de sodio. La reacción se calienta a reflujo durante 3 horas, luego se enfría, se filtra y evapora en vacío proporcionando fenil 4-(hexadecilamino)hidrocinamato.

25 Similarmente preparados a partir de los ácidos carboxílicos precursores son: fenil (4-nonadecilaminofenil)acetato, fenil (4-heptadecilaminofenil)acetato, fenil (4-decilaminofenil)acetato, fenil [4-(1-metilpentadecil)amino]fenil]-acetato, fenil 4-[14-

metilpentadecil)amino]fenilpropiolato, fenil 4-(nonadecilamino)hidrocinamato, fenil 4-(tetradecilamino)cinamato, fenil 4-(decilamino)hidrocinamato, fenil 4-(4-hexadecilaminofenil)butirato, fenil 4-(4-tridecilaminofenil)butirato, 4-carboetoxifenil 4-(hexadecilamino)hidrocinamato, y 4-carboxifenil 4-(hexadecilamino)-cinamato.

EJEMPLO 542

3-piridil 4-(hexadecilamino)hidrocinamato

De una manera análoga a la descrita en el ejemplo 541, ácido 4-(hexadecilamino)hidrocinámico se esterifica con 3-hidroxipiridina para proveer 3-piridil 4-(hexadecilamino)hidrocinamato. Similarmente preparados son 3-piridil (4-heptadecilaminofenil)acetato, 3-piridil 4-(decilamino)fenilpropiolato, 3-piridil 4-(nonadecilamino)hidrocinamato, 3-piridil 4-(tetradecilamino)hidrocinamato, 3-piridil (4-hexadecilaminofenil)butirato, 3-piridil (4-tridecilamino)fenil)-butirato, 5-carboetoxi-3-piridil 4-(hexadecilamino)hidrocinamato, y 5-carboxi-3-piridil 4-(hexadecilamino)cinamato.

EJEMPLO 543

Carboximetil 4-(hexadecilamino)hidrocinamato

Una solución de la sal sódica de ácido 4-(hexadecilamino)hidrocinámico (0,01 mol), metil cloroacetato (0,1 mol) y 50 ml de hexametilfosforamida se calienta a 125° durante 5 horas. La solución luego se enfría y se diluye con agua y éter. La fase de éter se separa, se lava con dos porciones de agua, se seca y se evapora. Recristalización de residuo provee el carbometoximetil éster. Este éster se hidroliza selectivamente con 1,5 equivalentes de hidróxido de sodio etanólico al 90% 0,1N caliente durante 2 horas. Enfriamiento y acidificación con ácido clorhídrico 0,1N proporciona el compuesto del encabezamiento cristalino blanco.

Similarmente preparado son carboximetil 4-(hexadecilamino)-fenilacetato y carboximetil 4-(hexadecilamino)-cinamato.

EJEMPLO 544

2-(4-hexadecilaminofenil)acetamida

5 Una solución de ácido (4-hexadecilaminofenil)acético se convierte en el correspondiente clorhidrato de cloruro de ácido como se describe en el ejemplo 531.

Una muestra de clorhidrato de (4-hexadecilaminofenil)acetil cloruro se suspende en metilen cloruro a 0° a medida que se burbu-
10 jea gas amoníaco anhidro durante media hora. Al término de este tiempo, la mezcla de reacción se lava con agua y luego bicarbonato de sodio acuoso. La fase orgánica luego se seca, se filtra y se evapora, proporcionando 2-(4-hexadecilaminofenil)acetamida.

EJEMPLO 545

15 4-(hexadecilamino)hidrocinamida

Como en el método descrito en el ejemplo 544 clorhidrato de cloruro de ácido 4-(hexadecilamino)hidrocinámico se trata con amoníaco anhidro para proporcionar 4-(hexadecilamino)hidrocinamamida.

EJEMPLO 546

20 (4-hexadecilaminofenil)acetonitrilo

Una solución de 2-(4-hexadecilaminofenil)acetamida en bence-
no se enfría a 10° y se burbujea en la misma una corriente de gas
cloruro de hidrógeno seco. Luego de media hora se agrega un exceso
de tionil cloruro y la reacción se calienta a reflujo durante 5 ho-
25 ras. La reacción luego se enfría en hielo y se vierte en una suspen-
sión de hielo y agua. Lentamente se agrega hidróxido de potasio acuoso al 50% frío hasta que la mezcla es básica a litmus. Las capas
luego se separan y en la porción acuosa se extrae con más benceno.

Los extractos de benceno combinados se lavan con carbonato de sodio acuoso y luego con agua. Evaporación del solvente y recristalización del residuo en hexano proporciona (4-hexadecilaminofenil)acetonitrilo.

- 5 De una manera análoga, 4-(hexadecilamino)hidrocinamarida se convierte en 4-(hexadecilamino)hidrocinamonitrilo.

EJEMPLO 547

4-(4-hexadecilaminofenil)butiramida

- Una muestra de ácido 4-(4-hexadecilaminofenil)butírico se
10 convierte a través de su clorhidrato de cloruro de ácido en el compuesto del encabezamiento mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 544.

EJEMPLO 548

4-(hexadecilamino)cinamaldehido

- 15 Una solución de 10,0 g de 4-hexadecilaminohidrocinamonitrilo en 100 ml de éter seco se agrega rápidamente a una mezcla de 10,2 g de cloruro estannoso anhidro y 80 ml de éter que ha sido saturado con cloruro de hidrógeno seco durante 2 horas. Nuevamente se burbujea cloruro de hidrógeno seco a través de la mezcla de reacción
20 que es agitada durante 1 hora y se deja reposar durante 20 horas. La solución etérea se decanta del producto semi-sólido que se lava nuevamente con éter y luego se trata con agua y se calienta a reflujo durante 3 horas. Enfriamiento y extracción de la mezcla de reacción con éter provee 4-(hexadecilamino)cinamaldehido.

EJEMPLO 549

25

4-(hexadecilamino)cinamonitrilo

Una mezcla de p-aminobenzoilacetonitrilo, 1-bromo-hexadecano, carbonato de potasio y hexametilfosforamida se calienta a 80°C

durante 20 horas y se elabora como en el ejemplo 514 proporcionando 4-hexadecilaminobenzoilacetonitrilo. Este material se disuelve en isopropanol y se trata con un exceso de borohidruro de sodio. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la solución se concentra, se diluye con agua y se filtra con cloroformo. El extracto de cloroformo proporciona el carbinol crudo que se calienta a reflujo durante 1 hora con etanol que contiene un volumen igual de ácido clorhídrico acuoso 2N. La solución luego se enfría, se diluye con agua y se extrae con cloroformo. El extracto orgánico se lava sucesivamente con agua y bicarbonato de sodio acuoso, luego se seca y se evapora para proporcionar 4-(hexadecilamino)cinamonitrilo.

EJEMPLO 550

4-(hexadecilamino)fenilpropiolamida

Una solución de ácido 4-hexadecilaminofenilpropiónico se convierte en clorhidrato de cloruro de ácido 4-hexadecilaminofenilpropiónico como se describe en el ejemplo 531. Luego de evaporación del solvente, el cloruro de ácido no purificado se suspende en metileno cloruro y se trata con amoníaco anhidro como en el ejemplo 544. Elaboración como se describe en el mismo provee el compuesto del encabezamiento. Similarmente, se prepara 4-(hexadecilamino)cinamamida a partir de ácido 4-(hexadecilamino)cinámico.

EJEMPLO 551

4-(hexadecilamino)fenilpropiolonitrilo

Como se describe en el ejemplo 546, una muestra de 4-hexadecilaminofenilpropiolamida se trata sucesivamente con gas cloruro de hidrógeno y tionil cloruro en reflujo para proporcionar 4-(hexadecilamino)fenilpropiolonitrilo. Similarmente preparado es 4-(4-hexadecilaminofenil)butironitrilo.

EJEMPLO 552

4-(hexadecilamino) cinamáldehido

Como en el ejemplo 548 se prepara 4-hexadecilaminocinamaldehido por reducción con cloruro estannoso de 4-hexadecilaminocinamoni-
5 trilo. Similarmente preparado a partir de sus correspondientes ni-
trilos son 4-(hexadecilamino)fenilacetaldehido y 4-(4-hexadecilami-
nofenil)butiraldehido.

EJEMPLO 553

3-carboxi-2-hidroxipropil 4-(hexadecilamino) cinamato

10 Mediante el método descrito en el ejemplo 534, se emplea
ácido glicérico, para preparar 3-carboxi-2-hidroxipropil 4-(hexade-
cilamino)cinamato.

EJEMPLO 554

Preparación de 2,3-dihidroxipropil-4-(hexadecilamino)fenilacetamida

15 Una suspensión de 8,0 g de clorhidrato de ácido 4-(hexadecil-
amino)fenil acético en 175 ml de metilen cloruro y 50 ml de glice-
que contiene 10 ml de tionil cloruro se calienta a reflujo durante
2 horas. La solución clara se concentra en vacío proporcionando 9,5
g de un aceite ámbar. Este aceite se diluye con 50 ml de piridina
20 que contiene 0,1 g de 4-dimetilaminopiridina y 9,1 g de 3-amino-1,2-
propanodiol. La reacción se agita durante dos días a temperatura am-
biente. La solución se divide entre éter y agua. La fase de agua se
extrae dos veces más con 100 ml de cloroformo y éter. La capa orgá-
nica combinada se extrae con agua, se seca sobre sulfato de magne-
25 sio y se evapora hasta un sólido pegajoso. El sólido se recristali-
za en acetona-agua y luego en benceno.

Similarmente preparadas son las 4-(p-hexadecilaminofenil)bu-
tiril y 4-(hexadecilamino)cinamoil 2,3-dihidroxipropilamidas.

EJEMPLO 555

Preparación de 4-(hexadecilamino)fenilacetil piperidida

A una solución enfriada de 35 ml de piperidina, 2,5 ml de trietilamina y 0,6 g de dimetilaminopiridina en 100 ml de éter dietílico se agrega (1/2 hora) una solución de 8,3 g de 4-(hexadecilamino)fenilacetil cloruro en 50 ml de metilen cloruro. La solución se calienta a temperatura ambiente y se mantiene ahí durante 2 horas. La solución se calienta a reflujo durante 2 horas adicionales en cuyo momento la reacción se completa. La solución se enfría, se extrae dos veces con porciones de 100 ml de agua y se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se elimina en vacío y el sólido se recristaliza en 50 ml de éter dietílico.

Preparadas similarmente son las 4-(pentadecilamino)fenilpropionil, 4-(tetradecilamino)cinamoil, y 4-(hexadecilamino)fenilpropionil piperididas.

EJEMPLO 556

Preparación de 4-(pentadecilamino)cinamoil 2,3-dihidroxiopropilamida

A una mezcla que contiene 4,3 g de 1- \sqrt{N} -(t-butiloxycarbonil)-4-(pentadecilamino)cinamoilimidazol, 50 ml de cloroformo, y 50 ml de hidróxido de sodio 5N se agrega 1,1 g de 3-amino-1,2-propanodiol. La solución se agita vigorosamente durante 24 horas, las capas se separan, y la solución de cloroformo se lava una vez con 50 ml de hidróxido de sodio 1N. El solvente se evapora y el residuo se calienta durante 30 minutos a 40°C en 50 ml de ácido trifluoracético anhidro. El solvente nuevamente se evapora y el aceite se cristaliza en acetona para proporcionar cristales amarillos claros.

Mediante el mismo procedimiento se preparan las 4-(hexadecilamino)fenilpropionil y 4-(tetradecilamino)hidrocinamoil 2,3-di-

hidroxi propilamidas.

EJEMPLO 557

Preparación de 4-(N-t-butiloxycarbonil-N-pentadecilamino) cinamoil imidazol

- 5 A una solución de 10 g de ácido 4-(pentadecilamino) cinámico en 100 ml de dioxano se trata con 4,0 g de t-butilazidoformiato y 10 ml de piridina. Luego de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, el amido ácido protegido se precipita de la solución mediante la adición de 150 ml de agua. El producto se recoge y se seca a fondo. El producto puro se disuelve en 200 ml de una mezcla
- 10 que consiste en metileno cloruro/dimetoxietano/piridina (1:4:1), y a esto se agrega 5,4 g de 1,1'-carbonildiimidazol. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente y los solventes se evaporan para proporcionar el compuesto del encabezamiento como un
- 15 aceite anaranjado espeso.

EJEMPLO 558

Preparación de N-trifluoracetil-4-(hexadecilamino) fenilpropiolil cloruro

- 20 A una suspensión agitada helada de 9 g de ácido 4-(hexadecilamino) fenilpropiónico en 100 ml de dimetoxietano y 16 ml de piridina se trata con 18 ml de anhídrido trifluoracético. La solución se agita a 0°C durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se diluye con 300 ml de éter y 100 g de hielo. Luego de agitar vigorosamente durante 15 minutos, las fases se separan, la solución de
- 25 éter se lava con salmuera, se seca y se evapora hasta un sólido amorfo blanco.

 A 9,2 g del producto precedente en 30 ml de metileno cloruro y 0,5 ml de dimetilformamida se agrega 5,7 ml de tionil cloruro.

Luego de 20 horas de reflujo los solventes se evaporan para proporcionar un aceite móvil amarillo claro.

EJEMPLO 559

Preparación de dietil 0- $\sqrt{4}$ -(hexadecilamino)fenilpropiolil]-tartrato

5

N-trifluoracetil-4-(hexadecilamino)fenilpropiolil cloruro y 1,2 g de trietilamina en 100 ml de éter caliente se trata con 2,5 g de dietil tartarato y se somete a reflujo durante 24 horas. La solución caliente se filtra, el residuo se lava con éter caliente, y la solución se evapora. Luego del tratamiento con carbonato de potasio metanólico acuoso, el producto se precipita por acidificación, se filtra y se seca. Cristalización en acetona proporciona derivado de dietil tatrato como un sólido cristalino blanco.

10

EJEMPLO 560

15 N-carbobenciloxi-4-(hexadecilamino)cianomol cloruro

A 15 g de ácido 4-(hexadecilamino)cinámico en 200 ml de cloroformo caliente se agrega 15 g de carbonato de sodio y 150 ml de agua. A la solución vigorosamente agitada se agrega 10 g de carbobenciloxi cloruro. Luego de 2 horas de agitación a 40°C, las capas se separan, se lava tres veces con ácido clorhídrico 1N, se seca, y se evapora hasta un aceite. El aceite se disuelve en 300 ml de tolueno, se trata con 15 ml de tionil cloruro y la solución se somete a reflujo durante 5 horas. Los solventes se evaporan y el residuo se disuelve tres veces en tolueno, evaporando cada vez para proporcionar un aceite anaranjado viscoso.

20

25

EJEMPLO 561

Preparación de ácido 0- $\sqrt{4}$ -(hexadecilamino)hidrocinaomil $\sqrt{7}$ malico

A una solución caliente de N-carbobenziloxi-4-(hexadecilamino)cinamoil cloruro y 1,3 g de trietilamina en 100 ml de éter se trata con 2 g de ácido malico. Se forma inmediatamente un precipitado pero la mezcla se somete a reflujo durante 1 hora y se filtra mientras está caliente. El sólido se lava varias veces con éter caliente, luego el éter se evapora para proporcionar un sólido blanco. El producto se disuelve en tetrahidrofurano (100ml) y se hidrogena sobre 500 mg de 10% Pd(C) a 3,5 kgs/cm² hasta que cesa la absorción de hidrógeno. El catalizador se filtra, la solución se evapora y el residuo se recristaliza en ácido acético para proporcionar el compuesto del encabezamiento reducido y desbloqueado como una masa cristalina color canela.

15

EJEMPLO 562

Preparación de dietil 0- $\sqrt{4}$ -(hexadecilamino)cianomoi $\sqrt{7}$ malato

De una manera similar al Ejemplo 561 una solución de 6,0g de N-carbobenziloxi-4-(hexadecilamino)cinamoil cloruro y 1,2 g de trietilamina en 100 ml de éter caliente se trata con 2,3 g de dietil malato. Luego de una hora reflujo, el precipitado se filtra y se lava con éter caliente. Luego de evaporación hasta sequedad el intermediario se disuelve en 50 ml de ácido 30% hidrobrómico/acético y se calienta a 50°C durante 2 horas. El solvente se evapora y el producto se divide entre metilencloruro y agua. La capa se separa y el metilencloruro se evapora. El residuo se cristaliza en acetona para proporcionar cristales incoloros.

25

EJEMPLO 563

Preparación de ácido N- $\sqrt{4}$ -(hexadecilamino)cianomoi $\sqrt{7}$ -2-aminoetano

sulfónico.

A una solución agitada de 2,50 g de taurina y 5,6 ml de trietilamina en 22,5 ml de agua se agrega 4,4g de p-(2,2,2-trifluor-N-hexadecilacetamido)cinamoil cloruro como una solución
5 en 45 ml de etanol. Luego de 24 horas la mezcla se trata con 20ml de hidróxido de sodio de 2,0M y 25 ml de agua. Luego de agitar durante 10 minutos, la mezcla se acidifica con ácido clorhídrico diluido, y el producto crudo se recoge por filtración. Recristalización proporciona el compuesto del encabezamiento como un sólido
10 blanco.

Similarmente preparadas son las siguientes taurina amidas: 4-(hexadecilamino)fenilpropionil, 4-(hexadecilamino)hidrocinamoil, y 4-(hexadecilamino)fenilacetil taurina amidas.

EJEMPLO 564

15 Preparación de 3-[4-(hexadecilamino)cinamoil]-4-carboetoxitiazolidina.

Una décima de mol de clorhidrato de 4-(hexadecilamino)cinamoil cloruro en metilencloruro se agrega a una solución de 0,1 mol de etil tiazolidin-4-carboxilato en cloroformo que contiene dos
20 equivalentes de trietilamina. Luego de 5 horas a 20°C la solución se filtra y se evapora hasta un sólido blanco que se recristaliza en acetonitrilo.

EJEMPLO 565

Preparación de 3-[4-(hexadecilamino)cinamoil]-4-carboxitiazolidina

25 Por medio del método de hidrólisis alcalina del Ejemplo 561, el etil éster del Ejemplo 564 se convierte en el ácido carboxílico del ejemplo. El ácido se prepara también utilizando el procedimiento del ejemplo 564 excepto que la acilación del ácido triazolidin-4-

carboxílico se lleva a cabo en solución de bicarbonato de sodio y acetona acuosa.

EJEMPLO 566

Preparación de etil 4-(hexadecilamino)fenilacetil glicinato

5 A una solución de 18,0 g de ácido 4-(hexadecilamino)fenilacetico en una mezcla de dioxano y metileno cloruro (40 ml/160 ml) se agrega HCl gaseoso durante 10 minutos. La solución se enfría y se agrega 13 ml de tionilcloruro. La solución se lleva a reflujo durante 2 horas y luego se concentra bajo vacío (tres veces,
10 diluyendo con dioxano cada vez). La solución amar final se diluye con 100 ml de dioxano y esta solución se agrega a etil glicinato recién preparado en 300 ml de metilencloruro que contiene 1g de dimetilaminopiridina en 10 ml de trietilamina. Luego de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se somete a reflujo
15 durante 2 horas, se enfría y se filtra. El licor madre se extrae con agua y ácido clorhídrico al 10%. La solución se seca y se concentra en vacío hasta un líquido amar, 18,97 g del cual se cromatografía en 450 g de sílice eluyendo con éter para proporcionar 4,2 g de sólido. Este material se recristaliza en acetonitrilo.

EJEMPLO 567

20 Preparación de N-[4-(hexadecilamino)fenilacetil]glicina

 Una mezcla de 26,4 g de etil N-[4-(hexadecilamino)-fenilacetil]glicino, 110 ml de una solución de hidróxido de sodio 1N; y 100 ml de etanol se agita a temperatura ambiente durante 2 horas
25 y luego se evapora parcialmente. La solución acuosa se lava con éter dietílico, se acidifica con ácido clorhídrico 6N, y se filtra. El sólido blanco se seca en vacío y se recristaliza en acetona.

El 4-(4-hexadecilamino)fenil)butirato análogo se prepara mediante acilación de etil glicinato hidrólisis de la misma manera.

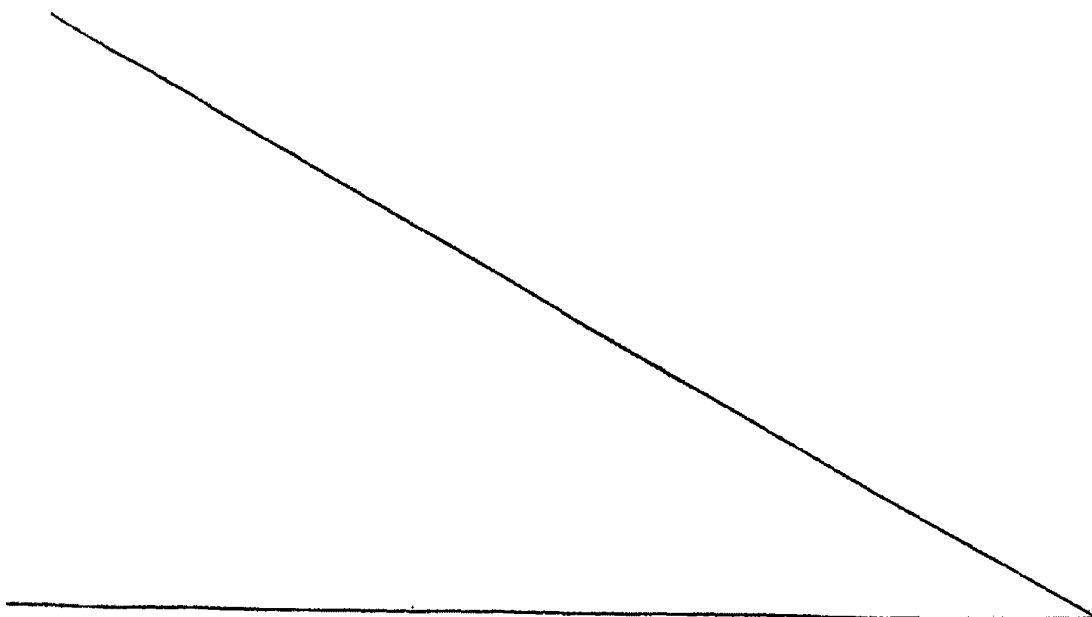
EJEMPLO 563

5 Preparación de 3-bromopropil-4-(hexadecilamino)fenilacetamida

A una suspensión de 21,30 g de bromhidrato de 3-bromopropilamina en 200 ml de glicina a 3°C se agrega una solución de 23,96 g de clorhidrato de 4-(hexadecilamino)fenilacetil cloruro en 65 ml de glicina, simultáneamente con 26 ml de trietilamina diluida hasta 39 ml con glicina. La solución se calienta a reflujo y se agrega 0,2 g de 4-dimetilaminopiridina. La solución se calienta durante 4 horas y se enfría durante la noche. El sólido se elimina y el licor madre se diluye con 200 ml de agua proporcionando 12,94 g. El sólido se recristaliza en ciclohexano y luego se cromatografía sobre gel de sílice por elución con cloroformo. El componente principal se recristaliza en acetonitrilo.

10

15



EJEMPLO 569

Preparación de 2-[4-(hexadecilamino)bencil]-5,6-dihidro [4H]-1,3-oxazina

5 A 0,4 g. de hidruro de sodio en 100 ml. de glicol se agregan 2,14 g. de N-(3-bromopropil)-4-(n-hexadecilamino)-fenilacetamida y 12 ml. de trietilamina. La solución turbia se calienta a reflujo durante 20 horas. La solución se diluye con 100 ml. de agua y se enfría durante la noche. El sólido se recoge, se lava con agua y se seca en el horno proporcionando 2 g. de sólido que proporciona un ensayo negativo con AgNO_3 y ensayo de llama de halógeno. Este sólido se recristaliza en ciclohexano proporcionando 1,68 g. de sólido que luego se recristaliza en acetonitrilo proporcionando cristales blancos.

10

EJEMPLO 570

15 Preparación de 2-[4-(hexadecilamino)feniletileno]oxazolina

A una suspensión de 15 g. de bromohidrato de 2-bromoetilamina en 150 ml. de glicol se agrega simultáneamente soluciones de 31 g. de clorhidrato de 4-(hexadecilamino)cinamoil cloruro en 60 ml. de glicol y 50 cc. de trietilamina (gota a gota).
20 Luego de adición de 0,5 g. de 4-dimetilaminopiridina la mezcla se agita a temperatura ambiente durante la noche. La solución se somete a reflujo durante 1 hora y se filtra. El sólido se seca en el horno y se divide entre metileno cloruro y agua. Las capas se separan y la fase orgánica se seca. La capa orgánica
25 se concentra hasta aproximadamente 100 ml. y se diluye con un volumen igual a hexano. El producto (4,15 g.) se cromatografía sobre una columna de sílice III y se recristaliza en ciclohexano y luego en acetonitrilo.

EJEMPLO 571

Preparación de N-(4-hexadecilamino)hidrocinaomil_7benzamida

Un gramo de una dispersión de aceite al 50% de hidruro de sodio se lava con hexano mediante decantación y se suspenden en 5 ml. de tetrahidrofurano. A esta mezcla agitada se agrega una solución de 2,42 g. de benzamida en 5 ml. de tetrahidrofurano. Se observa una evolución de hidrógeno inicial. Mientras se agita (30 minutos), el hidruro de sodio gradualmente desaparece y forma una mezcla turbia blanca-lechosa. Luego se agrega una solución de 4,8 g. de N-trifluoracetil-4-(hexadecilamino)hidrocinaomil cloruro en 20 ml. de tetrahidrofurano durante 5 minutos. La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción total se vierte en agua, y luego de aproximadamente una hora, se extrae con éter dos veces. El extracto de éter se lava con agua, salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Luego de la evaporación del solvente, se proporciona un sólido amarillo pálido. El sólido se disuelve en éter caliente/acetonitrilo (50/50) y, luego de reposar durante la noche a temperatura ambiente, los sólidos recogidos se recristalizan en acetonitrilo caliente para proporcionar cristales amarillos pálidos.

EJEMPLO 572

Preparación de p-hexadecilamino-N-(fenilsulfonil)hidrocinaomilamida

Una solución de 31,4 g. de bencenosulfonamida en 250 ml. de dimetilacetamida seca se agrega gota a gota, con agitación y enfriamiento, a una suspensión de 5,5 g. de hidruro de sodio en 100 ml. de dimetilacetamida seca en 30 minutos a temperatura

ambiente. La agitación se continúa durante 30 minutos adicionales. Mientras tanto, una mezcla de 38,0 g. de ácido p-hexadecilaminohidrocínámico en 1200 ml. de metilen cloruro, 300 ml. de dimetoxietano, y 40 ml. de tionil cloruro se somete a
5 reflujó durante 1 hora y 15 minutos. La solución se evapora hasta un aceite que se co-evapora dos veces con dioxano agregado para eliminar exceso de tionil cloruro. Al residuo oleoso resultante de clorhidrato de p-(hexadecilamino)hidrocínamoil cloruro se agrega, en una porción, la mezcla anteriormente preparada de bencensulfonamida de sodio en dimetilacetamida. La
10 mezcla se agita durante 30 minutos, sin enfriamiento, y luego se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas. El filtrado se vierte en 2 litros de agua, y se agrega 250 ml. de solución de cloruro de sodio saturada para coagular el precipitado. La mezcla se filtra, y el producto se lava con agua
15 y se seca al aire parcialmente. El producto se disuelve en metilen cloruro, la mezcla se filtra a través de tierra de diatomeas, y se agrega sal muera para destruir la emulsión. Las capas se separan, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se filtra a través de un lecho de 300 g. de silicato de magnesio hidratado. El producto se eluye con
20 3 litros adicionales de metilen cloruro. El primer litro aproximado de filtrado se deja a un lado y el resto se evapora hasta sequedad. El residuo se cristaliza 3 veces en tolueno y el
25 producto se seca a 65°C para proveer el compuesto del encabezamiento como cristales incoloros.

EJEMPLO 573

Preparación de p-Hexadecilamino-N-(metilsulfonil)cinamoilamida

Una solución de 19,0 g. de metanosulfonamida en 150 ml. de dimetilacetamida seca se agrega gota a gota en 15 minutos a una suspensión agitada y enfriada (baño de agua) de 5,5 g. de hidruro de sodio en 100 ml. de dimetilacetamida seca. La
5 mezcla luego se agita y se calienta a 60°-80°C. durante 2 horas. Mientras tanto, una mezcla de 38,0 g. de ácido p-(hexadecilamino)cinámico en 1200 ml. de metilen cloruro, 300 ml. de dimetoxietano, y 40 ml. de tionil cloruro se convierte en clorhidrato de p-(hexadecilamino)cinamoil cloruro y se hace
10 reaccionar como en el ejemplo 572. Luego de aislar el producto similarmente, éste se recrystaliza dos veces con dioxano y se seca en la Abderhalden a 65°C. para proporcionar 12,0 g. del compuesto del encabezamiento como cristales color canela.

EJEMPLO 574

15 Preparación de p-Hexadecilamino-N-(p-tolilsulfonil)fenil-propiolil amida

Una solución de 34,25 g. de p-toluensulfonamida en 250 ml. de dimetilacetamida seca se agrega gota a gota en 30 minutos a una suspensión agitada y enfriada (baño de agua) de 5,5
20 g. de hidruro de sodio en 100 ml. de dimetilacetamida seca. La agitación se continúa a temperatura ambiente durante 3 horas hasta que se apacigua la formación de espuma. Mientras tanto, una mezcla de 37,8 g. de ácido p-(hexadecilamino)fenilpropiólico en 1.200 ml. de metilen cloruro, 300 ml. de dimetoxietano, y 40 ml. de tionil cloruro se convierte en p-(hexadecilamino)fenilpropiolil cloruro, se hace reaccionar y se aísla como
25 en el ejemplo 59. El filtrado se concentra en un baño de vapor a aproximadamente 300 ml. y se filtra a través de 300 g. de

5 silicato de magnesio anhidro utilizando 3 l. de metilen cloruro como eluente. Los primeros 600 ml. del filtrado se descartan y el resto se evapora hasta un sólido pastoso color canela. El sólido se cristaliza en 75 ml. de una solución de 2:1 tolueno:hexano para proporcionar un sólido incoloro que contiene un subproducto menos polar. La mezcla se cristaliza en etanol absoluto y se cristaliza dos veces en 2:1 tolueno:hexano para proporcionar el compuesto del encabezamiento como cristales incoloros.

10 EJEMPLO 575

2,3-Dihidroxi-propil 4-(hexadecilamino)cinanato

15 Una solución de 7,34 g. de ácido 4-(hexadecilamino)cinánico, 480 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 secados se evaporan para proporcionar 2,3-dihidroxi-propil 4-(hexadecilamino)cinato.

20 EJEMPLO 576

Preparación de 15-metilhexadecil bromuro

25 Una solución de bromuro de 3-metilbutilmagnesio se prepara tratando 15,1 g. de 3-metilbutil bromuro con 2,7 g. de virutas de magnesio en 50 ml. de tetrahidrofurano. El reactivo de Grignard resultante se agrega gota a gota a una solución fría (-10°C.) de 36,1 g. de 1,12-dibromododecano y 0,2 g. de tetraclorocuprato de litio en 75 ml. de tetrahidrofurano seco. La solución se agita durante 1 hora, se evapora, y se destila

fraccionadamente en vacío para proporcionar 15-metilhexadecil bromuro como un líquido incoloro.

EJEMPLO 577

Preparación de 14-metilpentadecil bromuro

5 Mediante un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 576, se hace reaccionar bromuro de 3-metilbutilmagnesio en tetrahydrofurano con 34,5 g. de 1,11-dibromoundecano y 0,2 g. de Li_2CuCl_4 en 75 ml. de tetrahydrofurano. Luego de una hora de agitación a -10°C ., la solución se evapora y el
10 aceite resultante se destila en vacío para proporcionar el 14-metilpentadecil bromuro incoloro.

EJEMPLO 578

Preparación de 13,13-dimetiltetradecil bromuro

15 Una solución de bromuro de t-butilmagnesio se prepara haciendo reaccionar 13,7 g. de t-butil bromuro con 2,67 g. de viruta de magnesio en 50 ml. de tetrahydrofurano seco. La solución de reactivo de Grignard se agrega gota a gota a una solución agitada fría (-10°C) de 36,1 g. de 1,12-dibromododecano y 0,2 g. de Li_2CuCl_4 en 75 ml. de tetrahydrofurano seco a un
20 régimen tal que la temperatura de reacción no excede -50°C .. Luego de 1 hora adicional de agitación a -10°C ., el solvente se evapora y el líquido resultante se fracciona en vacío para proporcionar 13,13-dimetiltetradecil bromuro como un líquido incoloro.

EJEMPLO 579

25 Preparación de etil 4-(n-hexadecilamino)fenilisobutirato
Los reactivos 12,2 g. de 1-bromohexadecano, 8,28 g. de etil 4-iminofenilisobutirato, 5,25 g. de carbonato de potasio,

5 y 80 ml. de hexametilfosforamida solvente se calientan bajo argón a 100 °C. durante 20 horas, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con 10 ml. de agua y se enfría en un refrigerador durante la noche. La capa de aceite se separa y se disuelve en 100 ml. de metileno cloruro que se extrae con agua. La capa orgánica se separa, se seca, y se hace pasar a través de gel de sílice. Concentración en vacío proporciona 16,91 g. de líquido castaño que se disuelve en 50 ml. de hexano y esta solución se extrae con agua. La solución de hexano se seca y se concentra para proporcionar el producto líquido.

EJEMPLO 580

Preparación de ácido 4-(hexadecilamino)fenilbutírico

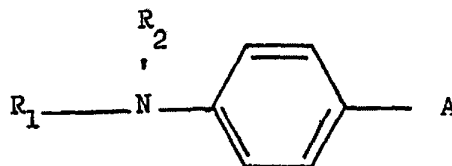
15 Los reactivos 8,2 g. de etil 4-(hexadecilamino)fenilbutirato y 3,36 g. de hidróxido de potasio en 100 ml. de etanol al 75% se calienta a reflujo durante 6 horas. A la solución caliente se agrega 5,4 ml. de HCl concentrado, seguido por 50 ml. de agua. Luego de enfriar en refrigerador durante la noche, se forma un sólido blanco que se recristaliza en 50 ml. de EtOH al 90% para proporcionar el producto cristalino blancuzco.

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

25

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar monoalquilanilinas, de fórmula:



5 en donde R_1 es un grupo alquilo de cadena recta o ramificada de la fórmula $C_n H_{2n+1}$ en donde n es un entero de 8 a 19 inclusive; R_2 es hidrógeno o un grupo convertible in vivo al mismo tal como metilo, etilo, carboximetilo, acetilo, trifluoracetilo, succinilo, 1-(sulfo sódico) alquilo inferior, 10 rior, 1-(sulfo sódico) polihidroxialquilo y 1, 3-bis(sulfo sódico) aralquilo;

A es $-C(=O)NR_3R_4$ en donde R_3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, carboxialquilo inferior, carboalcoxi alquilo inferior, alcohol inferior, 15 carbamilo, di(alquilo inferior) carbamilo, alcanosulfonilo inferior, bencenosulfonilo, sulfo sódico alquilo inferior, sulfoalquilo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, ciclohexilo, fenilo alquilo inferior, y ω -hidroxialquilo inferior; R_4 se selecciona del grupo que consiste 20 en hidrógeno, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior,

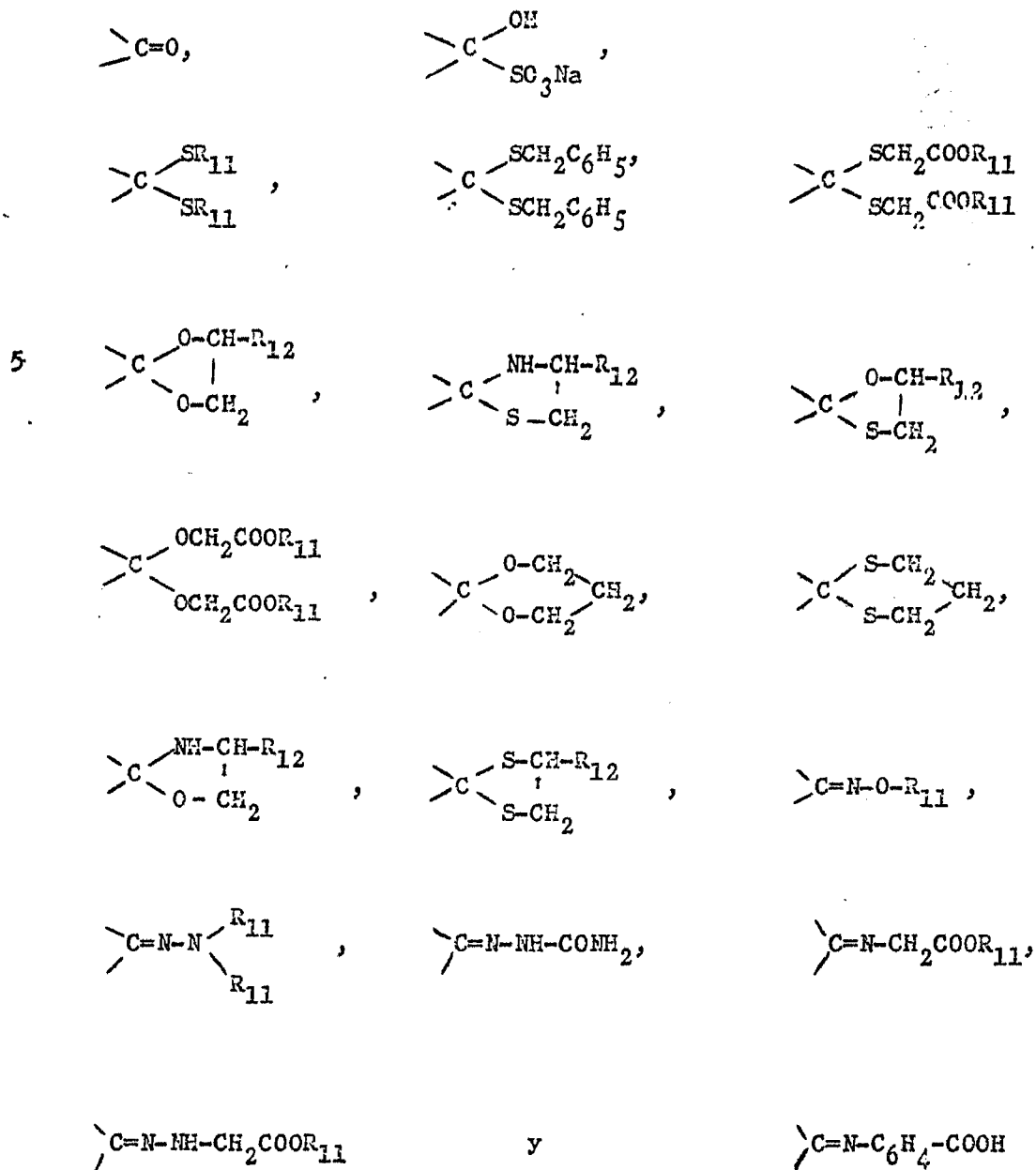
haloalquilo inferior, fenilo, carboxifenilo, clorofenilo, sulfofenilo sódico, piridilo, piridilo alquilo inferior, mono y poli-hidroalquilo inferior, ω -alcoxi inferior alquilo inferior, ω -di(alquilo inferior)amino alquilo inferior, ω -piperidino alquilo inferior, ω -pirrolidilo hidroalquilo inferior, amino, di(alquilo inferior) amino, alcanóilo amino inferior, alcanosulfonil inferior amino, N-piperidilo, benceno sulfonilamino, y 4-alquilo inferior-1-piperazino; y R_3 y R_4 tomados juntos con el N(itrógeno) asociado se selecciona del grupo que consiste en pirrolidino, piperidino, morfolino, hexametilenimino, 4-alquilo inferior-piperidino, 4-alquilo inferior-1-piperazino, 4-fenil piperazino, 3-pirrolinilo, Δ^3 -piperidino, 4-(carboetoxi o carboxi)-3-tiazolidinilo, y 4-carboetoxi-3-oxazolidinilo;

15 $\begin{matrix} \text{OR}_5 \\ | \\ -\text{C}-\text{N}-\text{R}_6 \end{matrix}$ en donde R_5 y R_6 son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo inferior, hidroalquilo inferior, polihidroalquilo inferior, carboxi alquilo inferior, sulfo alquilo inferior, sulfo sódico alquilo inferior, y cuando se toman juntos, alquileno inferior;

20 $\begin{matrix} \text{R}_7 \\ | \\ -\text{C}-\text{OR}_9 \\ | \\ \text{R}_8 \end{matrix}$ en donde R_7 y R_8 son cada uno individualmente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo que tiene hasta 6 átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, fenilo alquilo inferior y fenilo alquilo inferior sustituido; R_9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, y alcanóilo que tiene hasta 6 átomos de carbono; $-\text{Z}-\text{R}_{10}$ en donde Z es un

25

radical divalente seleccionado del grupo que consiste en
en aquellos de la fórmula:



10 en donde R₁₁ es hidrógeno o alquilo que tiene hasta 4 átomos

de carbono, R_{12} es hidrógeno, carboxi, carboximetilo, hidroximetilo o alquilo que tiene hasta 3 átomos de carbono; R_{10} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo que tiene hasta 6 átomos de carbono con la condición de
5 que cuando Z es carbonilo entonces R_{10} no puede ser metilo, diazometilo, orimetilo, alcanoiloxi inferior metilo, fenilo, fenilo sustituido, fenilo alquilo inferior, y fenilo sustituido alquilo inferior;

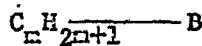
10 $-(CH_2)_m-Y$ en donde Y se selecciona del grupo que consiste en ciano y 5-tetrazolilo, m es 0, 1 ó 2, con la condición de que cuando Y es ciano entonces m no puede ser 0;

$\begin{matrix} O \\ || \\ -C-CH \end{matrix} R_{13}R_{14}$ en donde R_{13} se selecciona del grupo que consiste en ciano, carbonilo, carboxi, alcoxicarbonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfonilo, arilsulfinilo, alcanilo inferior, aroilo, alcoxicarbonilalquilo,
15 y carboxialquilo; R_{14} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, ciano, alquil carbonilo, alcoxi carbonilo, alquil sulfonilo, alquil sulfinilo, aril sulfonilo, arilsulfinilo, alcanilo inferior, aroilo, alcoxi carbonilalquilo y carboxi alquilo;
20

$\begin{matrix} O \\ || \\ -C-OR \end{matrix} R_{15}$ en donde R_{15} se selecciona del grupo que consiste en arilo insustituido o sustituido, heteroarilo insustituido o sustituido, tetrahidropiraniilo, y un grupo (alquilo inferior, cicloalquilo, alqueniilo inferior, o hidroxialquilo inferior) sustituido no ramificado o ramificado que que tiene
25 1-6 átomos de carbono y lleva 1-3 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en carboxi, carboalcoxi, carboxamido,

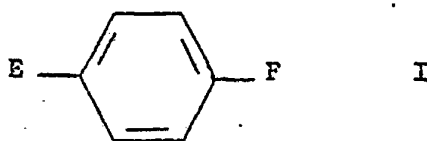
ciano, N,N-dialquilcarboxamido, y 2-dimetilamino etoxicarbonilo;
y

5 $-(X)_p-(C)_q-M$ en donde X se selecciona del grupo que consiste en C₁-C₄ alquilo, C₂-C₄-alquenoilo, y C₂-C₄ alquinilo; ramificados o no ramificados; los suscriptos p y q pueden ser 0 ó 1 con la condición de que la suma de p y q debe ser 1 ó 2; M es seleccionado del grupo que consiste en carboxilo, formilo, imidofilo, carbamoilo sustituido e insustituido, hidroxilo (con la condición de que q es 0 y X consiste en dos
10 o más átomos de carbono) y COOR₁₆ en donde R₁₆ se selecciona del grupo que consiste en alquilo de C₁-C₄ ramificado o no ramificado, (C₁-C₃ alcoxi) alquilo inferior, di(C₁-C₃ alquilo) amino alquilo inferior, C₁-C₃ mono o dihidroxi alquilo, arilo mononuclear, arilmetilo, C₃-C₅ carboalquilo, y C₂-C₅ carboxi-
15 alquilo y las sales catiónicas y de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque comprende hacer reaccionar los compuestos de fórmula:



en donde m es un entero de 7 a 18 inclusive; y B es $-CH_2-V \overset{O}{\parallel} C-L$
20 en donde V es halógeno, alcanosulfonilo, arenosulfonilo, trifluormetanosulfonilo, trialquiloxonio, trialquilsulfonio, y tetraalquilamonio; y L y V, hidrógeno, o un grupo de la fórmula: C_rH_{2r+1} en donde r es un entero de 1 a 4 inclusive con la condición de que la suma de m y r es de 6 a 17

inclusive; con un compuesto de la fórmula:



en donde E es $-NHR_2$, $-NHD$, $-NR_1R_2$ ó $-NR_1D$ en donde R_1 y R_2 son como se han definido anteriormente y D es un grupo protector de amina, tal como bencilo, trifluoracetilo, carbo-t-butoxi, carbobenciloxi, trialkilsililo, y similares; F es A, que es como se ha definido anteriormente, excepto que cuando E es $-NR_1R_2$ ó $-NR_1D$ entonces F es hidrógeno y el compuesto I se hace reaccionar en presencia de un catalizador apropiado tal como un ácido Lewis, con un compuesto de la fórmula J-K en donde J es un grupo saliente apropiado tal como halógeno, sulfoniloxi, y similares, y K es A ó un grupo convertible al mismo; y cuando se requiere, reducir un grupo de amida carbonilo o imino $C=N$ para producir el grupo $-NR_1$, y en cualquier orden o en cualquier momento, antes o después de hacer reaccionar al compuesto I con $J-K$ ó $C_nH_{2n+1}-B$, introducir o eliminar el grupo protector D, convertir un grupo F especificado a cualquier otro F y/o formar la sal catiónica o de adhesión de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

2.- Procedimiento para preparar monoalquilanilinas, tal

y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 236 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5

Madrid, 26 SET. 1978

AMERICAN CYANAMID COMPANY.

J. M. GOMEZ ACEBO Y POMBO

P. p. Firmado: J. Suarez Diaz

