

345



345582  
345582

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

-PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Domicilio: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY, New Jersey, ESTADOS UNIDOS.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES Y AMIDAS DE ACIDOS CARBOXILICOS".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense N.º. 583.937 del 3 de Octubre de 1.966.

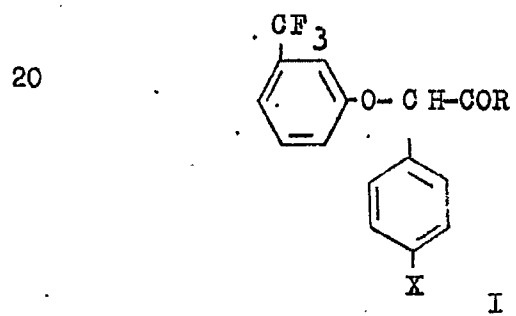
- - -



1 Este invento se refiere a una nueva clase de compues-  
tos químicos que puede ser descrita en términos genera-  
les como ésteres y amidas de ácido (3-trifluormetilfeno-  
xi)(4-halofenil)acético y, también, a un nuevo método pa-  
5 ra su preparación.

Los estudios han demostrado que el colesterol y los  
triglicéridos desempeñan un importante papel en la for-  
mación de placas ateroscleróticas acelerando la deposi-  
ción de los lípidos de la sangre en la pared arterial.  
10 El objeto de este invento es descubrir una nueva clase  
de compuestos químicos que reducen efectivamente la con-  
centración de colesterol, triglicéridos y otros lípidos  
en el suero sanguíneo y, por consiguiente, mejoran las  
condiciones asociadas con la deposición de lípidos de  
15 la sangre.

Los presentes ésteres y amidas del ácido (3-tri-  
fluormetilfenoxi)(4-halofenil)acético son productos que  
poseen la siguiente fórmula general:



25 donde R es aralcoxilo inferior mononuclear, por ejem-

345582



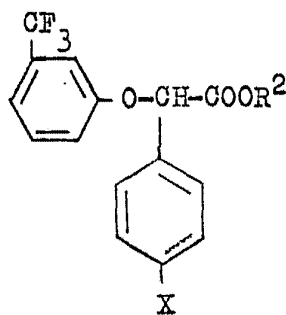
1 plo fenilalcoxilo inferior como benciloxi, fenetiloxi,  
etc.; dialquil(inferior) aminoalcoxilo(inferior) y las  
sales de adición con ácido de los mismos no tóxicas y  
farmacológicamente aceptables, por ejemplo, dimetilami-  
5 noetoxi, dietilaminoetoxi, dietilaminoetoxi·hidrocloru-  
ro, dietilaminoetoxi·citrato, dietilaminopropoxi, etc.;  
alcano(inferior)amidoalcoxi(inferior), por ejemplo, for-  
mamidoetoxi, acetamidoetoxi, acetamidopropoxi, etc.;  
benzamidoalcoxi(inferior), por ejemplo, benzamidoetoxi,  
10 benzamidopropoxi, etc.; ureidoalcoxi(inferior), por  
ejemplo, ureidoetoxi, 1-metil-2-ureidoetoxi, etc.; N'-  
alquil(inferior)-ureidoalcoxi(inferior), por ejemplo  
 $R^1NH-C(=O)NH-C_nH_{2n}-O-$  donde  $R^1$  representa alquilo infe-  
rior y n es un número entero de 1 a 5 aproximadamente,  
15 por ejemplo, N'-etil-ureidoetoxi, N'-etil-ureidopropo-  
xi, etc.; carbamoilalcoxi(inferior), por ejemplo, car-  
bamoilmetoxi, carbamoiletoxi, etc.; alcoxi(inferior)-  
sustituído con halofenoxi, por ejemplo, 2-(4-clorofe-  
20 noxi)etoxi, 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropoxi, etc.;  
fenoxi sustituido con carbamoilo, por ejemplo, 2-car-  
bamoilfenoxi, etc.; carboxialquil(inferior)amino y  
las sales de adición de amina de los mismos no tóxicas  
y farmacológicamente aceptables, por ejemplo, carboxi-  
25 metilamino, carboximetilamino·ciclohexilamina, carboxi-  
etilamino, etc.; N,N-dialquil(inferior)amino-alquil(in-



1 ferior)amino y las sales de adición con ácidos de los  
mismos no tóxicas y farmacológicamente aceptables,  
por ejemplo, N,N-dimetilaminoetilamino·hidrocloruro,  
N,N-dietilaminoetilamino, N,N-dietilaminoetilamino·ci-  
5 trato, N,N-dietilaminopropilamino·citrato, etc.; al-  
quil(inferior)amino sustituido con halógeno, por ejem-  
plo 2-cloroetilamino, 4-clorobutilamino, etc.; alquil  
(inferior)amino sustituido con hidroxilo, por ejemplo,  
2-hidroxietilamino, 3-hidroxipropilamino, etc.; al-  
10 quil(inferior)amino sustituido con alcanoiloxi(inferior),  
por ejemplo, acetoxietilamino, acetoxipropilamino, etc.;  
ureido; alcoxi(inferior)carbonilamino, por ejemplo, me-  
toxicarbonilamino (es decir,  $-\text{NHCOOCH}_3$ ), etoxicarbonil-  
amino (es decir,  $-\text{NHCOOC}_2\text{H}_5$ ), etc.; y X es halógeno,  
15 por ejemplo, cloro, bromo, flúor o yodo.

Una realización preferida de este invento se re-  
fiere a los ésteres de ácido (3-trifluormetilfenoxi)  
(4-halofenil)acético que responden a la fórmula siguien-  
te:

20



Ia

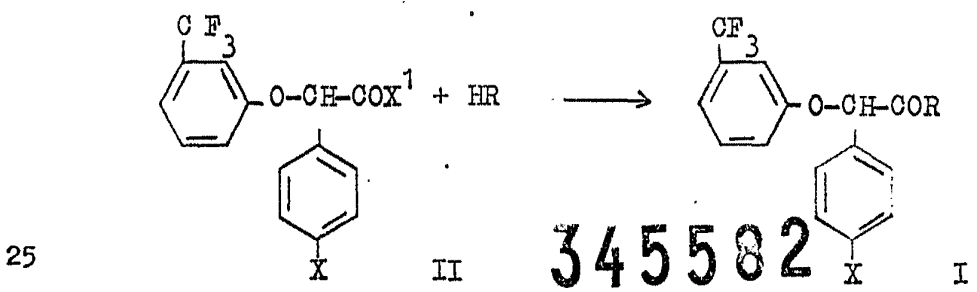
25

345582



1 donde R<sup>2</sup> es fenilalquilo(inferior), por ejemplo, ben-  
 ciloxi, etc.; alcano(inferior)amidoalquilo(inferior),  
 por ejemplo acetamidoetilo, etc. o benzamidoalquilo(in-  
 5 ferior), por ejemplo benzamidoetilo, etc. y X es el de-  
 finido anteriormente. La clase anterior de compuestos  
 presenta una actividad hipocolesterolémica e hipolipé-  
 mica particularmente buena y representa un subgrupo pre-  
 ferido dentro del objeto de este invento.

Los productos (I) de este invento se preparan ade-  
 10 cuadamente tratando un haluro de (3-trifluormetilfeno-  
 xi)(4-halofenil)acetilo con un alcohol o amina apropia-  
 dos. De preferencia, la reacción se lleva a cabo en un  
 disolvente que sea prácticamente inerte frente a las  
 sustancias reaccionantes, por ejemplo, en éter, dime-  
 15 tilformamida, tetrahidrofurano, etc. En general, el pro-  
 ceso puede realizarse a las temperaturas ambientes, pe-  
 ro, en algunos casos, la reacción es facilitada por la  
 aplicación de calor, por ejemplo calentando a tempera-  
 turas de unos 80-100°C. La siguiente ecuación ilustra  
 20 este método de preparación:





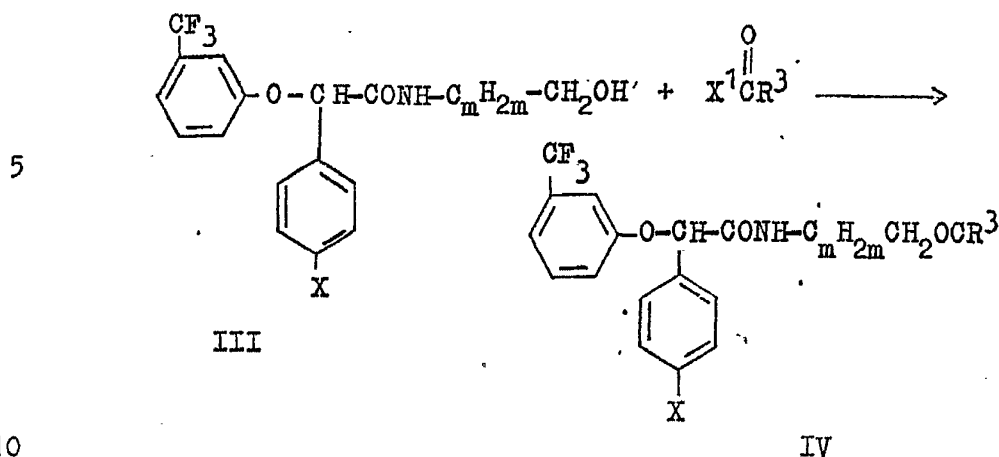
1 donde X<sup>1</sup> es halógeno, por ejemplo, cloro, bromo, etc. y  
R y X son los definidos anteriormente. Algunos de los  
productos anteriores se obtienen en forma de líquidos;  
estos comprenden, por ejemplo, los productos correspon-  
5 dientes a la fórmula I anterior, donde R representa un  
radical dialquil(inferior)amino-alcoxi(inferior), dial-  
quil(inferior)amino-alkuil(inferior)amino o carboxial-  
quil(inferior)amino. Formando las sales de estos produc-  
tos, por ejemplo tratando los productos (I) con un ácido  
10 o base adecuados, pueden aislarse derivados cristalinos  
en forma de las correspondientes sales de adición con  
ácidos y después purificarlos por medios convenciona-  
les.

Las N-(alcanoiloxi(inferior)alkuil)(3-trifluorme-  
15 tilfenoxi)(4-halofenil)acetamidas (IV, infra) de este  
invento, correspondientes a la fórmula planar I (su-  
pra) donde R representa un radical alcanoil(inferior)-  
oxialquilamino, pueden prepararse también por el méto-  
do alternativo de tratar una N-(hidroxialquil)(3-tri-  
20 fluormetilfenoxi)(4-halofenil)acetamida (III, infra)  
con un agente de acilación adecuado, por ejemplo, con  
un haluro de alcanoil inferior como cloruro de aceti-  
lo, etc. La reacción puede llevarse a cabo en cualquier  
medio que sea adecuadamente inerte frente a las sustan-  
25 cias reaccionantes, por ejemplo en éter, etc. La si-

345582



1 siguiente ecuación ilustra este proceso:



15 donde  $\text{R}^3$  es alquilo inferior;  $m$  es un número entero de 1 a 4 aproximadamente y  $\text{X}$  y  $\text{X}^1$  son los definidos anteriormente. Las N-(hidroxialquil)(3-trifluormetilfenoxi)(4-halofenil)acetamidas (III) empleadas como materia-

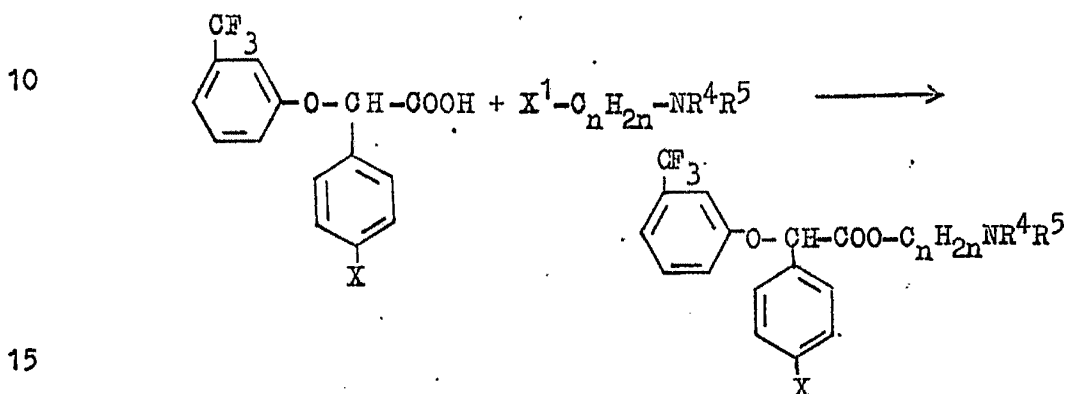
20 los productos de este invento.

También, en lugar de tratar un haluro de (3-trifluormetilfenoxi)(4-halofenil)acetilo con un dialquil (inferior)aminoalcohol, según el primer método principal descrito más arriba, pueden obtenerse los (3-trifluormetilfenoxi)(4-halofenil)acetatos de 2-dialquil(in

25



1       ferior)aminoalquilo(inferior) de este invento por reac-  
ci3n del 1cido (3-trifluormetilfenoxi)(4-halofenil)ac3-  
tico correspondiente con un haluro de dialquil(inferior)  
5       aminoalquilo(inferior) apropiado. La reacci3n se reali-  
za ventajosamente con aplicaci3n de calor, por ejemplo  
calentando la mezcla de reacci3n a reflujo durante va-  
rias horas. La siguiente ecuaci3n ilustra este m3todo  
de preparaci3n:



donde X, X<sup>1</sup> y N son los definidos anteriormente y R<sup>4</sup>  
y R<sup>5</sup> representan alquilo(inferior), por ejemplo metilo,  
etilo; etc.

20       Cuando estos 3steres y amidas de 1cido (3-trifluor-  
metilfenoxi)(4-halofenil)ac3tico (I) se obtienen en  
forma de s3lidos cristalinos pueden purificarse por re-  
cristalizaci3n en un disolvente o mezcla de disolven-  
tes adecuados, como alcohol etílico, alcohol isopropí-  
lico, metilciclohexano, acetonitrilo, cloruro de n-buti-  
25

345582



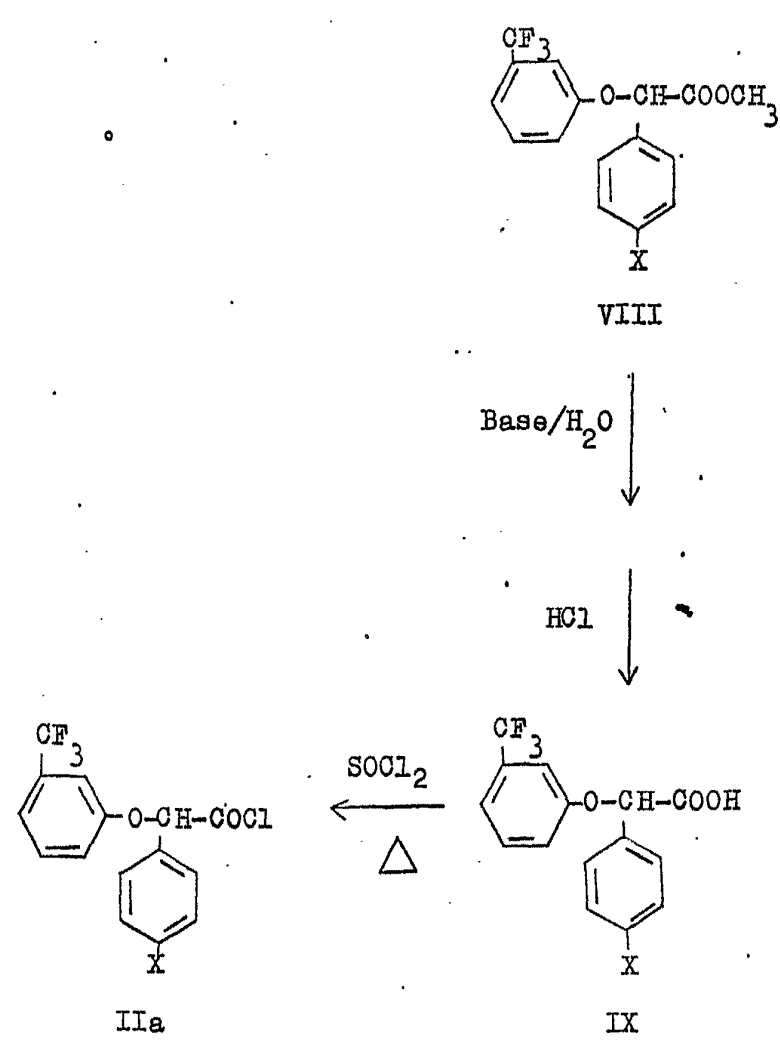
1 lo, éter isopropílico, acetato de etilo, etc.

Los haluros de (3-trifluormetilfenoxi)(4-halofe-  
nil)acetilo que se emplean como materiales de partida  
en el procedimiento de este invento se obtienen a par-  
5 tir de sus correspondientes precursores 4-halofenil-  
acetonitrilos (V, infra) tratando estos últimos con  
una solución acuosa de una base, seguido de tratamien-  
to con un ácido fuerte como el ácido sulfúrico concen-  
trado, para dar el ácido 4-halofenilacético correspon-  
10 diente (VI, infra); el intermediario ácido así obteni-  
do se hace reaccionar después con cloruro de tionilo y  
se broma y más tarde se esterifica con un alcohol in-  
ferior para dar el correspondiente (4-halofenil)bromo-  
acetato (VII, infra), cuyo éster se trata después con  
15 3-trifluormetilfenol en presencia de una mezcla de al-  
cóxido sódico y alcohol inferior para dar (3-trifluor-  
metilfenoxi)(4-halofenil)acetato (VIII, infra); el com-  
puesto intermedio (VIII) así obtenido se hidroliza a  
continuación al correspondiente ácido (IX, infra) por  
20 medios convencionales, es decir, por tratamiento con  
una base y después con un ácido y, finalmente, el áci-  
do citado (IX, infra) se trata con un agente halogenan-  
te, como cloruro de tionilo, para obtener el ácido  
(3-trifluormetilfenoxi)(4-halofenil)acético (IIa) de-  
25 seado. Las siguientes ecuaciones, en las que el alca-





1  
5  
10  
15  
20  
25



donde X es el definido anteriormente.

No existe un completo acuerdo sobre el papel real de la síntesis de colesterol y triglicéridos en la localización de las placas ateroscleróticas, pero numerosos estudios apoyan el concepto de que el colesterol y los triglicéridos desempeñan un importante papel en

345582



1 la patogénesis de la aterosclerosis porque junto con  
otros lípidos y fibrina se acumulan en las tunicas in-  
tima y subíntima de las arterias y producen la corro-  
sión arterial.

5 Como el colesterol y los triglicéridos se encuen-  
tran presentes hasta cierto punto en todas las dietas  
ordinarias y como también son sintetizados por los ór-  
ganos del cuerpo a partir de intermediarios de origen  
metabólico, se ha encontrado conveniente la puesta a  
10 punto de algún agente quimioterapéutico que produzca  
una reducción significativa del nivel de colesterol y  
triglicéridos del suero. Con este fin se sintetizaron  
los ésteres y amidas de ácido (3-trifluormetilfenoxi)  
(4-halofenil)acético de este invento, se probaron y se  
15 halló que presentaban buena actividad hipocolesterolé-  
mica e hipolipémica. Además, ciertos productos de este  
invento, por ejemplo (3-trifluormetilfenoxi)(4-cloro-  
fenil)acetato de 2-acetamidoetilo, (3-trifluormetilfe-  
noxi)(4-clorofenil)acetato de bencilo y (3-trifluorme-  
20 tilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de 2-benzamidoetilo  
combinan una buena actividad hipocolesterolémica e hi-  
polipémica con la ventaja adicional de no inducir irri-  
tación gástrica o de hacerlo en escaso grado.

Los ejemplos que siguen ilustran los ésteres y  
25 amidas de ácido (3-trifluormetilfenoxi)(4-halofenil)



79

1 acético (I) de este invento y también los métodos pa-  
ra su preparación. No obstante, los ejemplos son sola-  
mente ilustrativos y resultará evidente para aquellos  
que posean un conocimiento ordinario de la técnica que  
5 todos estos productos pueden prepararse de forma aná-  
loga sustituyendo los materiales de partida indicados  
en los ejemplos por otros apropiados.

EJEMPLO 1

(3-Trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de 2-ace-  
10 tamidoetilo

Etapa A: Acido 4-clorofenilacético

Se mezclan 151,5 g (1,0 moles) de 4-clorofenilace-  
tonitrilo y 1 litro de solución acuosa al 20 % de hi-  
dróxido sódico y se calienta en baño de vapor, con agi-  
15 tación durante 20 horas. La solución resultante se en-  
fría y extrae con éter para separar una pequeña canti-  
dad de material oleoso. A continuación la solución acuosa se acidula con ácido sulfúrico concentrado y se enfría a 5°C. Se recoge el producto cristalino, se lava  
20 con agua, se seca y se recristaliza en 700 ml de etanol al 70 % dando 165 g (97 %) de ácido 4-clorofenilacético, p.f. 103-105°C.

Etapa B: (4-Clorofenil)bromoacetato de metilo

En un matraz de 2 litros provisto de agitador, con  
25 densador de reflujo y embudo de decantación, se intro

345582



1        ducen 170 g (1,0 moles) de ácido 4-clorofenilacético  
y 150 g (1,25 moles) de cloruro de tionilo. La mezcla  
se agita y se calienta a reflujo durante 2 horas, con  
agitación, mientras se añaden 160 g (1,0 moles) de  
5        bromo contenido en el embudo de decantación, durante  
un periodo de 3 horas. La calefacción a reflujo se pro-  
sigue durante 20 horas. A continuación la mezcla de  
reacción se enfría a la temperatura ambiente y se aña-  
de 1 litro de alcohol metílico, al principio lentamen-  
10       te y después más rápidamente cuando cede la reacción  
exotérmica inicial. El exceso de metanol se evapora a  
vacío y el residuo se trata con agua. Para extraer el  
producto se emplea éter y el extracto se seca sobre  
sulfato magnésico y se destila. De esta forma se ob-  
15       tienen 212 g (80 %) de (4-clorofenil)bromoacetato de  
metilo en forma de aceite incoloro, p.e. 96-100°C/  
1 mm.

Etapas C: (3-Trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)ace-  
tato de metilo.

20        Sobre una solución de 0,125 moles de metóxido só-  
dico en 125 ml de alcohol metílico se añaden 20,4 g  
(0,125 moles) de 3-trifluormetilfenol en 25 ml de al-  
cohol metílico. Sobre la misma se añade una solución  
de 31,9 g (0,125 moles) de (4-clorofenil)bromoacetato  
25       de metilo en 25 ml de metanol. La mezcla de reacción

345582



1 se calienta a reflujo durante 15 horas y después se con-  
 centra a vacío. Sobre el residuo se añaden 500 ml de  
 éter y 150 ml de agua y la capa orgánica se separa, se  
 5 lava con hidróxido sódico diluído y agua y después se  
 seca y evapora. El residuo se recristaliza en 70 ml de  
 metilciclohexano dando 28,0 g (65 %) de (3-trifluorme-  
 tilfenoxi) (4-clorofenil)acetato de metilo, p.f. 86-  
 88°C.

Etapa D: Acido (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)  
acético

10

Se calienta a reflujo durante 6 horas una solución  
 de 28,0 g (0,0812 moles) de (3-trifluormetilfenoxi)(4-  
 clorofenil)acetato de metilo en 220 ml de solución de  
 etanol al 90 % que contiene 18,2 g (0,325 moles) de hi-  
 15 dróxido potásico. Después de evaporar el disolvente a  
 vacío, se añaden sobre el residuo 750 ml de agua. La  
 solución se trata con carbón activo, se filtra y se aci-  
 dula con ácido clorhídrico. El ácido (3-trifluormetil-  
 fenoxi)(4-clorofenil)acético, p.f. 91-96°C, así obte-  
 20 nido se separa en forma de aceite que pronto solidifi-  
 ca. El producto se recristaliza en 75 ml de metilciclo-  
 hexano dando 23,4 g (87,3 %) de ácido (3-trifluormetil-  
 fenoxi)(4-clorofenil)acético, p.f. 99-101°C.

25

345582



1            Etapa E: Cloruro de (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetilo

5            A lo largo de un periodo de 5 minutos, se añaden 44,5 g (0,375 moles) de cloruro de tionilo sobre una suspensión de 100 g (0,30 moles) de ácido (3-trifluor-  
metilfenoxi)(4-clorofenil)acético en 125 ml de cloro-  
formo. La mezcla se agita a la temperatura ambiente du-  
rante 30 minutos y después se calienta a reflujo duran-  
te 6 horas. Tan pronto como la temperatura alcanza el  
10           punto de ebullición se produce una solución homogénea  
transparente. Al final del periodo de reacción, el di-  
solvente y los productos de reacción volátiles se se-  
paran por evaporación a vacío. Se obtienen 105 g de  
15           cloruro de (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)aceti-  
lo de gran pureza, como aceite residual, con un rendi-  
miento casi igual al teórico.

Etapa F: (3-Trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)ace-  
tato de 2-acetamidoetilo

20           Una solución de 20,9 g (0,06 moles) de cloruro de  
(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetilo en 25 ml  
de éter se añade sobre una mezcla de 6,19 g (0,06 mo-  
les de acetamidoetanol, 70 ml de dimetilformamida y  
5,4 ml de piridina, a 5°C, a lo largo de un periodo de  
30 minutos. La mezcla de reacción se agita y se prote-  
25           ge de la humedad atmosférica durante la adición. Des-



1       pués de agitar durante 1 hora más a 5°C, la mezcla de  
reacción se calienta a la temperatura ambiente y se  
deja en reposo durante 16 horas. Se añaden 300 ml de  
agua y 100 ml de éter y la capa acuosa resultante se  
5       separa y se extrae dos veces con 100 ml de éter. Los  
extractos etéreos se combinan y concentran hasta dar  
23,2 g de residuo cristalino, p.f. 82-89°C. Por re-  
cristalización en alcohol isopropílico se obtienen  
15,3 g de (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)aceta-  
10       to de 2-acetamidoetilo, p.f. 93,5-95,5°C.

Análisis para  $C_{19}H_{17}ClF_3NO_4$ :

Calculado : C, 54,88; H, 4,12; N, 3,37

Encontrado: C, 54,82; H, 4,19; N, 3,35

#### EJEMPLO 2

15       (3-Trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de 2-ben-  
zamidoetilo y la sal citrato

Sustituyendo el acetamidoetanol del Ejemplo 1,  
Etapa F, por 7,91 g (0,06 moles) de benzamidoetanol y  
siguiendo el procedimiento descrito en dicho ejemplo,  
20       se obtiene un residuo cristalino por evaporación de  
la solución etérea. El producto cristalino así obteni-  
do se recrystaliza en metilciclohexano obteniéndose  
(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de 2-ben-  
zamidoetilo puro, 90-92°C.

25       Análisis para  $C_{24}H_{19}ClF_3NO_4$ :

345502



1                   Calculado: C, 60,32; H, 4,01; N, 2,93

                  Encontrado: C, 60,22; H, 3,77; N, 2,95

EJEMPLO 3

(3-Trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de 2-dietil-  
5                   aminoetilo y sal de citrato

                  Se añaden 8,29 g (0,06 moles) de cloruro de 2-di-  
                  etilaminoetilo sobre una solución de 19,8 g (0,06 moles)  
                  de ácido (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético en  
20               250 ml de alcohol isopropílico. La solución se calienta  
                  a reflujo durante 16 horas y después se evapora el di-  
                  solvente a vacío. El residuo se disuelve en éter y la  
                  solución se extrae con solución diluida de bicarbonato  
                  potásico y después con agua. La solución etérea se seca  
                  sobre sulfato sódico anhidro y el éter se evapora a va-  
15               cío. Se obtienen 21,0 g de (3-trifluormetilfenoxi)(4-clo-  
                  rofenil)acetato de 2-dietilaminoetilo como residuo oleo-  
                  so viscoso.

                  La sal de citrato del (3-trifluormetilfenoxi)(4-  
                  clorofenil)acetato se prepara por reacción de dicho pro-  
20               ducto oleoso con una cantidad equivalente en moles de  
                  ácido cítrico en solución de alcohol etílico. Precipita  
                  un producto cristalino y el producto así obtenido se  
                  recristaliza en acetonitrilo dando (3-trifluormetilfeno-  
                  xi)(4-clorofenil)acetato de 2-dietilaminoetilo, sal de  
25               citrato, p.f. 116,5-119°C.

345582





1

Encontrado: C, 52,13; H, 3,92; N, 6,65

EJEMPLO 5

(3-Trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de 2-(N'-etilureido)etilo

5

Sustituyendo el 2-ureidoetanol del Ejemplo 4 por una cantidad equivalente de 2-(N'-etilureido)etanol y siguiendo el procedimiento descrito en dicho ejemplo, se obtiene un residuo cristalino, p.f. 76-83°C. Por recristalización en éter isopropílico da (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de 2-(N'-etilureido)etilo, p.f. 93-95°C.

10

Análisis para  $C_{20}H_{20}ClF_3N_2O_4$ :

Calculado: C, 54,00; H, 4,53; N, 6,30

Encontrado: C, 53,93; H, 4,54; N, 6,23

15

EJEMPLO 6

(3-Trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de carbamoilmetilo

20

Sustituyendo el acetamidoetanol del Ejemplo 1, Etapa F, por una cantidad equivalente de glicolamida y siguiendo el procedimiento descrito en dicho ejemplo se obtiene un residuo cristalino, p.f. 81-90°C por evaporación de los extractos etéreos obtenidos siguiendo el esquema de trabajo. Por recristalización del residuo en cloruro de n-butilo se obtiene (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de carbamoilmetilo, p.f.

25



1 96-98°C.

Análisis para  $C_{17}H_{13}ClF_3NO$  :

Calculado: C, 52,66; H, 3,38; N, 3,61

Encontrado: C, 52,62; H, 3,37; N, 3,58

5

EJEMPLO 7

(3-Trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de o-carbamoilfenilo

Sustituyendo el acetamidoetanol del Ejemplo 1, Etapa F, por una cantidad equivalente de salicilamida y siguiendo el procedimiento descrito en dicho ejemplo se obtiene un producto cristalino, p.f. 149-159°C, por evaporación de los extractos etéreos. Por recristalización en acetonitrilo se obtiene (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de o-carbamoilfenilo puro, p. f. 164,5-166,5°C.

15

Análisis para  $C_{22}H_{15}ClF_3NO$  :

Calculado: C, 58,74; H, 3,36; N, 3,11

Encontrado: C, 58,82; H, 3,49; N, 3,16

EJEMPLO 8

20

(3-Trifluormetilfenoxi)(4-clorofenilacetato de 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropilo

Etapa A: 2-(4-Clorofenoxi)-2-metil-1-propanol

Un matraz de fondo redondo de tres bocas y 2 litros de capacidad, provisto de agitador mecánico, condensador de reflujo con tubo de cloruro cálcico y un

25

embudo de decantación se lava con nitrógeno gaseoso seco y se seca a la llama. Se introducen en este matraz 4,5 g (0,12 moles) de hidruro de litio y aluminio finamente pulverizado y 400 ml de éter etílico anhidro. Se colocan en el embudo de decantación 15,0 g (0,07 moles) de ácido 4-clorofenoxi-isobutírico disueltos en 100 ml de éter etílico anhidro y se añaden gota a gota sobre la suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio. La reacción es exotérmica y la solución ácida se añade a una velocidad suficiente para mantener un suave reflujo del disolvente. La adición requiere alrededor de 1 hora. Cuando la adición es completa, se agita la mezcla, se calienta a reflujo durante 1 hora y se descompone el exceso de hidruro de litio y aluminio añadiendo gota a gota acetato de etilo anhidro hasta que cesa la reacción. Finalmente se descompone la mezcla de reacción añadiendo con precaución 200 ml de agua. La mezcla de agua y éter se agita durante 15 minutos y después se acidula con ácido clorhídrico diluido. Se separan las capas y la fase etérea se lava bien con solución saturada de bicarbonato sódico y agua. Después de secar sobre sulfato magnésico anhidro, se evapora el éter en baño de vapor y el residuo se destila dos veces a vacío. Se obtienen de esta forma 12,5 g (90 %) de 2-(4-clorofenoxi)-2-metil-1-propanol en forma de aceite in-



1 coloro que hierve a 100-101°C/0,5 mm de mercurio;  
n<sub>D</sub><sup>24</sup> 1,5305.

5 Etapa B: (3-Trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)-  
acetato de 2-(4-clorofenoxi)-2-metil-  
propilo

Se disuelven 8,03 g (0,04 moles) de 2-(4-clo-  
rofenoxi)-2-metil-1-propanol en una mezcla de 70 ml de  
éter y 4 ml de piridina. La solución se enfría a 5°C y  
se añade una solución de 13,96 g (0,04 moles) de cloru-  
10 ro de (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetilo en  
30 ml de éter, a lo largo de un periodo de 25 minutos.  
La mezcla se agita a 5°C durante 30 minutos y después  
se deja en reposo durante 4 horas a la temperatura am-  
biente. A continuación se añaden 200 ml de agua y 200  
15 ml de éter y se separan las capas. La solución etérea  
se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro  
y se evapora. Se obtiene un residuo oleoso que después  
se destila a 215-218°C en una columna corta a 0,1 mm,  
dando 12,1 g de (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)  
20 acetato de 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropilo (n<sub>D</sub><sup>25</sup> =  
1,5428).

Análisis para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>3</sub>O<sub>4</sub>:

Calculado: C, 58,49; H, 4,12

Encontrado: C, 58,49; H, 4,34

25

345532



1

EJEMPLO 9

(3-Trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetilglicina y  
sal de ciclohexilamina

5 Se enfría a 5°C una solución de 3,75 g (0,05 moles) de glicina en 75 ml de agua que contienen 2,0 g (0,05 moles) de hidróxido sódico. Sobre la solución de glicina se añaden simultáneamente, a lo largo de 40 minutos, una solución de 17,5 g (0,05 moles) de cloruro de (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetilo en tetrahidrofurano suficiente para dar 50 ml y otra solución de 2,0 g (0,05 moles) de solución de hidróxido sódico en agua suficiente para dar 50 ml. La mezcla se agita a 5°C durante 1 hora más y después durante 1,5 horas a la temperatura ambiente. Se añaden 75 ml de agua y se emplea ácido clorhídrico diluido para ajustar la  
10 reacción a pH 4. El producto se extrae de la mezcla de reacción acidulada con 3 porciones de 150 ml de éter y los extractos etéreos se combinan y se lavan por extracción con agua. A continuación la solución etérea se seca sobre sulfato sódico anhidro y el éter se evapora a  
15 presión reducida. Se obtiene un residuo oleoso y viscoso de (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetilglicina.  
20

25 La sal de ciclohexilamina del producto se prepara añadiendo una cantidad equivalente de ciclohexil-

345582



1 amina a una solución etérea de (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetilglicina. Se obtiene un produc-  
 to cristalino que se recristaliza sucesivamente en  
 acetato de etilo y cloruro de n-butilo dando 8,3 g de  
 5 (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetilglicina,  
 sal de ciclohexilamina, purificada, p.f. 133,5-136,5°C.

Análisis para  $C_{17}H_{13}ClF_3NO_2 \cdot C_6H_{13}N$ :

Calculado: C, 56,73; H, 5,38; N, 5,75

Encontrado: C, 56,78; H, 5,13; N, 5,69

10

EJEMPLO 10

N-(2-Acetoetil)(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)-  
 acetamida

15

Sustituyendo la glicina del Ejemplo 9 por 2-  
 acetoxietilamina y siguiendo el procedimiento descri-  
 to en dicho ejemplo se obtiene el producto N-(2-acetoxi-  
 etil)(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetamida:

EJEMPLO 11

N-(2-Dietilaminoetil)(3-trifluormetilfenoxi)(4-cloro-  
 fenil)acetamida y sal de citrato

20

Una solución de 9,8 g (0,028 moles) de cloruro  
 de (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetilo en 25 ml  
 de éter se añade gota a gota, a lo largo de un periodo  
 de 30 minutos, sobre una solución de 3,5 g (0,029 moles)  
 de 2-dietilaminoetilamina en 75 ml de éter a 5°C. Des-  
 pués de agitar durante 30 minutos más a 5°C, la mezcla

25



1 de reacción se agita durante 16 horas a la temperatu-  
ra ambiente. Se añade solución acuosa de bicarbonato  
sódico a la mezcla de reacción y se separa la capa eté-  
rea. La capa acuosa se extrae dos veces con porciones  
5 de 100 ml de éter y los extractos etéreos se combinan,  
se lavan por extracción con agua, se secan sobre sulfa-  
to sódico anhidro y se evaporan a presión reducida. El  
residuo, un aceite viscoso, se identifica como N-(2-  
diethylaminoetil)(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)-  
10 acetamida.

La sal de citrato del producto se prepara aña-  
diendo una solución etanólica de una cantidad equiva-  
lente de ácido cítrico sobre una solución etérea de la  
N-(2-diethylaminoetil)(3-trifluormetilfenoxi)(4-cloro-  
15 fenil)acetamida. Se obtiene una sal cristalina que, pu-  
rificada por recristalización en agua, da N-(2-diethyl-  
aminoetil)(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetami-  
da, sal de citrato, cristalina, en forma de monohi-  
drato, p.f. 87,5-89,5°C.

20 Análisis para  $C_{21}H_{24}ClF_3N_2O_2 \cdot C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ :  
Calculado: C, 50,75; H, 5,36; N, 4,38  
Encontrado: C, 50,97; H, 5,04; N, 4,40

25



EJEMPLO 12

N-(2-Cloroetil)(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)  
acetamida

Una solución de 3,2 g (0,08 moles) de hidróxi-  
do sódico en 20 ml de agua se añade, durante un perio-  
do de 30 minutos, sobre una mezcla bien agitada de  
100 ml de dioxano, 13,96 g (0,04 moles) de cloruro de  
(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetilo y 4,64 g  
(0,04 moles) de hidrocloruro de 2-cloroetilamina, a  
10°C. La mezcla se agita durante 4 horas a la tempe-  
ratura ambiente y después se añade sobre 600 ml de  
agua. Se separa la capa etérea y la solución acuosa se  
extrae 4 veces con 125 ml de éter. Los extractos eté-  
reos se combinan entonces, se lavan a fondo por extrac-  
ción con agua y se separa el éter por evaporación a  
presión reducida. Se obtiene un residuo cristalino  
(7,3 g), p.f. 68-81°C que, después de sucesivas recris-  
talizaciones en metilciclohexano y éter isopropílico  
da 2,5 g de N-(2-cloroetil)(3-trifluormetilfenoxi)(4-  
clorofenil)acetamida, p.f. 89-91°C.

• Análisis para  $C_{17}H_{14}Cl_2F_3NO_2$ :

Calculado: C, 52,06; H, 3,60; N, 3,57

Encontrado: C, 51,98; H, 3,80; N, 3,51

345582



EJEMPLO 13

N-(2-Hidroxietyl)(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetamida y N-(2-acetoxietyl)(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetamida

Etapa A: N-(2-Hidroxietyl)(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetamida

Una solución de 12,69 g (0,036 moles) de cloruro de (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetilo en 25 ml de éter se añade sobre una solución de 4,43 g (0,0725 moles) de etanolamina en 80 ml de dioxano a 10°C, a lo largo de 30 minutos. La reacción se agita a 10°C durante 30 minutos y después a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se añaden 600 ml de agua y se extrae la mezcla con 3 porciones de 100 ml de éter. Los extractos se combinan, se lavan por extracción con agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evaporan a presión reducida. La N-(2-hidroxietyl)(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetamida así obtenida se encuentra en forma de aceite.

Etapa B: N-(2-Acetoxietyl)(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetamida

La N-(2-hidroxietyl)(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetamida obtenida en el Ejemplo 12 se disuelve en 100 ml de éter y se añaden 3,4 ml (0,0415 moles) de piridina. La solución se enfría a 5°C, se añ

345592



1        dan 3,13 g (0,04 moles) de cloruro de acetilo en 25 ml  
de éter a lo largo de un periodo de 20 minutos y se  
agita la mezcla de reacción durante 1,5 horas a la tem-  
peratura ambiente. Se añaden 100 ml de éter a la mez-  
5        cla de reacción y después se extrae tres veces con 100  
ml de agua. La solución etérea se seca sobre sulfato  
sódico anhidro y después se evapora a presión reducida.  
El residuo cristalino (12,6 g, p.f. 78-83°C) así obte-  
nido se recristaliza después en cloruro de n-butilo dan-  
do N-(2-acetoxietil)(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofe-  
10        nil)acetamida, p.f. 90,5-91,5°C.

Análisis para  $C_{19}H_{17}ClF_3NO_4$ :

Calculado: C, 54,88; H, 4,12; N, 3,37

Encontrado: C, 55,08; H, 4,17; N, 3,33

15

#### EJEMPLO 14

N-(3-Hidroxipropil)(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofe-  
nil)acetamida y N-(3-acetoxipropil)(3-trifluormetilfe-  
noxi)(4-clorofenil)acetamida

Sustituyendo la etanolamina del Ejemplo 13, Eta-  
pa A, por 3-aminopropanol y siguiendo el procedimiento  
descrito en las Etapas A y B de dicho ejemplo, se obtie-  
nen los productos N-(3-hidroxipropil)(3-fluormetilfeno-  
xi)(4-clorofenil)acetamida y N-(3-acetoxipropil)(3-tri-  
fluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetamida.

25

345582



1

EJEMPLO 15

(3-Trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetilurea

Una solución de 12,69 g (0,036 moles) de cloruro de (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetilo en 20 ml de benceno se añade, a lo largo de un periodo de 15 minutos, sobre una solución calentada a reflujo de 2,47 g (0,042 moles) de urea en 20 ml de benceno que contiene dos gotas de ácido sulfúrico concentrado. Se prosigue el reflujo durante 3,5 horas y después se separa el disolvente por concentración a vacío. El residuo (13,5 g, p.f. 123-135°C) se recristaliza en alcohol isopropílico dando (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetilurea, p.f. 146-148°C.

5

10

15

Análisis para  $C_{16}H_{12}ClF_3N_2O_3$ :

Calculado: C, 51,55; H, 3,25; N, 7,52

Encontrado: C, 51,81; H, 3,41; N, 7,48

EJEMPLO 16

N-Etoxicarbonil-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetamida

20

25

Una mezcla de 3,57 g (0,04 moles) de uretano y 13,96 g (0,04 moles) de cloruro de (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetilo se calienta durante 3 horas a 100-105°C en un matraz protegido de la humedad atmosférica. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura ambiente y se añaden 25 ml de éter de petróleo con

345582



1 lo que se produce la precipitación, recogién dose 12,0 g  
 de material cristalino, p.f. 123-131°C. Por recrista-  
 lización en alcohol etílico se obtiene N-etoxicarbonil-  
 (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetamida, p.f.  
 5 142-144°C.

Análisis para  $C_{18}H_{15}ClF_3NO_4$  :  
 Calculado: C, 53,81; H, 3,76; N, 3,49  
 Encontrado: C, 53,87; H, 3,62; N, 3,44

EJEMPLO 17

10 (3-Trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de bencilo

En un matraz de fondo redondo provisto de un  
 condensador de reflujo se introducen 20,0 g (0,0757 mo-  
 les) de ácido (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acé-  
 tico y 40 ml de cloruro de tionilo. La mezcla se calien  
 15 ta a reflujo durante 0,5 horas, se enfría y se separa  
 el exceso de cloruro de tionilo por destilación a va-  
 cío. Se añaden 100 ml de benceno y 17 ml de alcohol ben-  
 cílico y la mezcla resultante se calienta a reflujo du-  
 rante 45 minutos. A continuación se enfría la mezcla a  
 20 la temperatura ambiente y se lava la solución con 100  
 ml de bicarbonato sódico y dos veces con 100 ml de  
 agua. La capa orgánica resultante se seca después so-  
 bre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta formar  
 un aceite. El aceite resultante se disuelve en 100 ml  
 25 de etanol absoluto, cristalizando al dejarlo en reposo

345582



1 dando 24,3 g (76,5 %) de (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de bencilo, p.f. 90-91,5°C.

Análisis para  $C_{22}H_{16}ClF_3O_3$ :

Calculado: C, 62,79; H, 3,83; Cl, 8,43

5 Encontrado: C, 62,93; H, 3,93; Cl, 8,57

EJEMPLO 18

1-(3-Trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de bencilo

Etapas A: Acido d-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético, sal de cinconidina

10 Sobre 2000 ml de alcohol isopropílico a la temperatura ambiente se añaden 100 g (0,303 moles) de ácido dl-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético y 89,3 g (0,303 moles) del alcaloide cinconidina. La cristalización de la sal se inicia al cabo de pocos minutos. Entonces se eleva la temperatura hasta la de reflujo (83°C) y la mezcla se enfría a la temperatura ambiente hasta 55°C y después se envejece durante 2 horas. El material cristalino que se produce se recoge, se lava con 200 ml de alcohol isopropílico caliente y se seca dando 110 g de sal cruda de cinconidina, p.f. 204-206°C. (El líquido madre así obtenido se utiliza en las Etapas C y D de este ejemplo para la preparación de ácido 1-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético). La sal de cinconidina cruda se suspende con 25 2000 ml de alcohol etílico y 400 ml de alcohol metil-

345582



1 co a la temperatura de reflujo y después se agita y  
enfria a la temperatura ambiente durante la noche.  
Después de recogido por filtración y lavado con 200  
5 ml de alcohol etílico, el producto se seca al aire  
a 60°C hasta el peso constante de 69,2 g, p.f. 213-  
214°C (desc.),  $[\alpha]_D -30,2^\circ$  (c = 0,5 en alcohol me-  
tílico). Por recristalización de 58 g en 1800 ml de  
alcohol etílico se obtiene 43,1 g de ácido d-(3-tri-  
10 fluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético, sal de cin-  
conidina, pura, p.f. 216-217°C (desc.),  $[\alpha]_D -29,8^\circ$   
(c = 0,5 en alcohol metílico).

Etapa B: Acido d-(3-trifluormetilfenoxi)(4-  
clorofenil)acético

Se añaden 7,1 g de la sal de cinconidina del  
15 ácido d-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético  
de la Etapa A sobre una mezcla de 200 ml de éter,  
200 ml de agua y 4 ml de ácido sulfúrico concentrado.  
Se separan las capas y la solución etérea se lava  
tres veces con 200 ml de agua. Después de secar se  
20 evapora la solución etérea y el aceite obtenido se  
cristaliza en 25 ml de metilciclohexano dando 2,95 g  
de ácido d-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acé-  
tico, p.f. 98-100,5°C,  $[\alpha]_D +95,3^\circ$  (c = 0,5 en alco-  
hol metílico).

25

345582



1                    Etapa C: Acido l-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético, sal de cinconidina

5                    El líquido madre de la sal cruda de cinconidina del ácido d-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético aislada en la Etapa A se calienta para conseguir la disolución completa y después se enfría a la temperatura ambiente. La pequeña cantidad de sólido presente a 30°C se separa por filtración y el filtrado transparente se agita a la temperatura ambiente durante la noche y se recoge por filtración el precipitado cristalino así obtenido que se lava con 200 ml de alcohol isopropílico dando 58,8 g de ácido l-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético, sal de cinconidina, p. f. 200-201°C (desc.),  $[\alpha]_D -94,7^\circ$  (c = 0,5 en alcohol metílico). El producto (43,8 g) se recrystaliza en 15 800 ml de alcohol isopropílico dando 37,3 g de ácido l-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético, sal de cinconidina, p.f. 200,5-201,5°C (desc.),  $[\alpha]_D -95,5^\circ$  (c = 0,5 en alcohol metílico).

20                    Etapa D: Acido l-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético

25                    La sal pura de cinconidina del ácido l-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético (5,9 g) procedente de la Etapa C se convierte, prácticamente en la forma descrita en la Etapa B para el correspondiente

345582



29 SEP

1 d-ácido, en ácido 1-(3-trifluormetilfenoxi)(4-cloro-  
fenil)acético puro (2,7 g), p.f. 98-100°C,  $[\alpha]_D^{20} -99^\circ$   
(c = 0,5 en alcohol metílico).

5 Etapa E: 1-(3-Trifluormetilfenoxi)(4-clorofe-  
nil)acetato de bencilo

En un matraz de fondo redondo provisto de con-  
densador de reflujo se colocan 5,0 g (0,0189 moles)  
de ácido 1-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acé-  
tico y 20 ml de cloruro de tionilo. La mezcla se ca-  
10 lienta a reflujo durante 20 minutos y el exceso de  
cloruro de tionilo se elimina calentando en baño de  
vapor a vacío. Se añaden 20 ml de benceno sobre el re-  
siduo oleoso y se evapora a vacío, seguido de adición  
de 20 ml de benceno y 4 ml de alcohol bencílico. La  
15 mezcla así obtenida se calienta a reflujo durante 45  
minutos, se enfría a la temperatura ambiente y se aña-  
den 80 ml de éter, lavando la mezcla dos veces con  
300 ml de bicarbonato sódico saturado y dos veces con  
300 ml de agua. La capa orgánica que resulta se seca  
20 sobre sulfato magnésico anhidro, se filtra y se evapo-  
ra a vacío hasta formar un aceite. El aceite se di-  
suelve en 20 ml de etanol absoluto y se enfría a  $-20^\circ\text{C}$ .  
El producto cristalino así obtenido se separa por fil-  
tración a  $-20^\circ\text{C}$ , se lava con 1 ml de etanol absoluto  
25 (mantenido a  $-30^\circ\text{C}$ ) y se seca a vacío hasta peso cons-

345582



1            tante dando 4,7 g (73,8 %) de 1-(3-trifluorometilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de bencilo, p.f. 46-47,5°C,  
               $[\alpha]_D^{25} +41,8^\circ$  (c = 0,5 en alcohol metílico).

EJEMPLO 19

5            d-(3-Trifluorometilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de bencilo

              En un matraz de fondo redondo provisto de un condensador de reflujo se introducen 5,0 g (0,0189 moles) de ácido d-(3-trifluorometilfenoxi)(4-clorofenil)acético y 20 ml de cloruro de tionilo. La mezcla se calienta a reflujo durante 20 minutos y el exceso de cloruro de tionilo se separa por evaporación a vacío en baño de vapor. Sobre el residuo oleoso se añaden 20 ml de benceno y se evaporan por destilación a vacío. A continuación se añaden sobre la mezcla 20 ml de benceno y 10            4 ml de alcohol bencílico. La mezcla se calienta a reflujo durante 45 minutos, se enfría a la temperatura ambiente y se añaden 80 ml de éter dietílico. A continuación se lava la solución dos veces con 300 ml de bicarbonato sódico saturado y dos veces con 300 ml de 15            agua. La solución etérea se seca sobre sulfato magnésico anhidro, se separa por filtración el agente de secado y se evapora la solución hasta formar un aceite. El aceite resultante se disuelve en 20 ml de etanol absoluto y se enfría a -20°C. El producto así obtenido se separa por filtración a -20°C y se lava con 20            25

**345582**



1 1 ml de etanol absoluto (mantenido a una temperatura  
de  $-30^{\circ}\text{C}$ ) y se seca a vacío a  $30^{\circ}\text{C}$  hasta peso cons-  
tante, dando 2,1 g (33 %) de d-(3-trifluorometilfenoxi)  
5 (4-clorofenil)acetato de bencilo, p.f. 46-47,5 $^{\circ}\text{C}$ ,  
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>  $-42,3^{\circ}$  (c = 0,5 en alcohol metílico).

EJEMPLO 20

1-(3-Trifluorometilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de ace-  
tamidoetilo

10 Etapa A: Acido d-(3-trifluorometilfenoxi)(4-clo-  
rofenil)acético, sal de cinconidina

Sobre 2000 ml de alcohol isopropílico, a la tem-  
peratura ambiente, se añaden 100 g (0,303 moles) de áci-  
do dl-(3-trifluorometilfenoxi)(4-clorofenil)acético y  
89,3 g (0,303 moles) del alcaloide cinconidina. La  
15 cristalización de la sal comienza al cabo de algunos  
minutos. Entonces se eleva la temperatura hasta la de  
reflujo ( $83^{\circ}\text{C}$ ) y la mezcla se enfría al ambiente has-  
ta  $55^{\circ}\text{C}$ , después de lo cual se envejece durante 2 ho-  
ras. Se recoge el material cristalino que se produce,  
20 se lava con 200 ml de alcohol isopropílico caliente y  
se seca, dando 110 g de sal de cinconidina cruda, p.  
f. 204-206 $^{\circ}\text{C}$ . (El líquido madre así obtenido se emplea  
en las Etapas C y D de este ejemplo para la prepara-  
ción de ácido 1-(3-trifluorometilfenoxi)(4-clorofenil)-  
25 acético). La sal de cinconidina cruda se suspende en



1 2000 ml de alcohol etílico y 400 ml de alcohol metí-  
lico a reflujo y después se agita y se enfría al am-  
biente durante la noche. Después de recogido por fil-  
tración y lavado con 200 ml de alcohol etílico, el  
5 producto se seca al aire a 60°C hasta un peso constan-  
te de 69,2 g, p.f. 213-214°C (desc.),  $[\alpha]_D -30,2^\circ$  (c =  
0,5 en alcohol metílico). Por recristalización de 58 g  
en 1800 ml de alcohol etílico se obtienen 43,1 g de  
10 ácido d-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético,  
sal de cinconidina, pura, p.f. 216-217°C (desc.),  
 $[\alpha]_D -29,8^\circ$  (c = 0,5 en alcohol metílico).

Etapa B: Acido d-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clo-  
rofenil)acético

15 Sobre una mezcla de 200 ml de éter, 200 ml de  
agua y 4 ml de ácido sulfúrico concentrado se añaden  
7,1 g de la sal de cinconidina del ácido d-(3-trifluor-  
metilfenoxi)(4-clorofenil)acético de la Etapa A. Se se-  
paran las capas y la solución etérea se lava tres veces  
con 200 ml de agua. Después de secar, se evapora la so-  
lución etérea y el aceite se cristaliza en 25 ml de me-  
20 tilciclohexano, dando 2,95 g de ácido d-(3-trifluorme-  
tilfenoxi)(4-clorofenil)acético, p.f. 98-100,5°C,  $[\alpha]_D$   
+95,3° (c = 0,5 en alcohol metílico).

25

345582



1

Etapa C: Acido l-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético, sal de cinconidina

5

10

15

20

25

El líquido madre de la sal de cinconidina cruda del ácido d-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético, aislado en la Etapa A se calienta para conseguir la disolución completa y después se enfría a la temperatura ambiente. La pequeña cantidad de sólido que se encuentra presente a 30°C se separa por filtración; el filtrado transparente se agita a la temperatura ambiente durante la noche y el precipitado cristalino así obtenido se recoge por filtración y se lava con 200 ml de alcohol isopropílico, dando 58,8 g de ácido d-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético, p.f. 200-201°C (desc.),  $[\alpha]_D -94,7^\circ$  (c = 0,5 en alcohol metílico). El producto (43,8 g) se recrystaliza en 800 ml de alcohol isopropílico dando 37,3 g de ácido l-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético, sal de cinconidina, pura, p.f. 200,5-201,5°C (desc.),  $[\alpha]_D -95,5^\circ$  (c = 0,5 en alcohol metílico).

Etapa D: Acido l-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético

La sal de cinconidina pura del ácido l-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético (5,9 g) procedente de la Etapa C se convierte, prácticamente en la misma forma descrita en la Etapa B para el correspon-

345582



1           diente d-ácido, en ácido 1-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético puro (2,7 g), p.f. 98-100°C,  $[\alpha]_D^{20} = -99^\circ$  (c = 0,5 en alcohol metílico).

5           Etapa E: 1-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de acetamidoetilo

10           En un matraz provisto de condensador de reflujo se introducen 11,45 g (0,0346 moles) de ácido 1-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético y 23 ml de cloruro de tionilo y la mezcla se calienta a reflujo durante 20 minutos. El exceso de cloruro de tionilo se separa por destilación a vacío en baño de vapor, se añaden 30 ml de benceno y se evapora a vacío. El cloruro de ácido 1-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético así obtenido se disuelve en 40 ml de éter y sobre la solución resultante se añaden 5,3 g (0,0522 moles) de 2-acetamidoetanol (mantenido a una temperatura inferior a 5°C) en 150 ml. de dimetilformamida y 4,6 ml de piridina. La solución se deja entonces calentar hasta la temperatura ambiente y se agita durante 16 horas aproximadamente. Se añaden 300 ml. de agua y 100 ml de éter dietílico y se agita la solución. La capa acuosa se separa y se extrae con 2 porciones de 100 ml de éter y los extractos etéreos se combinan, se lavan con 3 porciones de 100 ml de agua y después se secan sobre sulfato magnésico anhi-

15

20

25

- 40 345582



29

1 dro. La solución etérea seca se evapora hasta formar  
un aceite que se disuelve en 10 ml de alcohol isopro-  
pílico y después se refrigera a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 72 ho-  
ras. La suspensión resultante se filtra a  $-20^{\circ}\text{C}$  y el  
5 sólido resultante se lava con 10 ml de alcohol isopro-  
pílico (mantenido a  $-30^{\circ}\text{C}$ ). El producto así obtenido  
se seca durante 36 horas a la temperatura ambiente  
hasta peso constante, dando 3,3 g (22,9 %) de 1-(3-  
trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de acetami-  
10 doetilo, p.f.  $77-79^{\circ}\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -54,8^{\circ}$  (c = 0,5 en alco-  
hol metílico).

#### EJEMPLO 21

#### d-(3-Trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de ace- tamidoetilo

15 En un matraz provisto de condensador de reflujo  
se introducen 7,5 g (0,0227 moles) de ácido d-(3-tri-  
fluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acético y 15 ml de clo-  
ruro de tionilo y se calienta a reflujo durante 20 mi-  
nutos. El exceso de cloruro de tionilo se separa por  
20 destilación a vacío en baño de vapor y después se aña-  
den 20 ml de benceno y se evapora a vacío. El cloruro  
de ácido d-(3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acéti-  
co así obtenido se disuelve en 25 ml de éter y la so-  
lución resultante se añade sobre otra solución de 3,52  
25 g (0,0341 moles) de 2-acetamidoetanol (mantenido a una



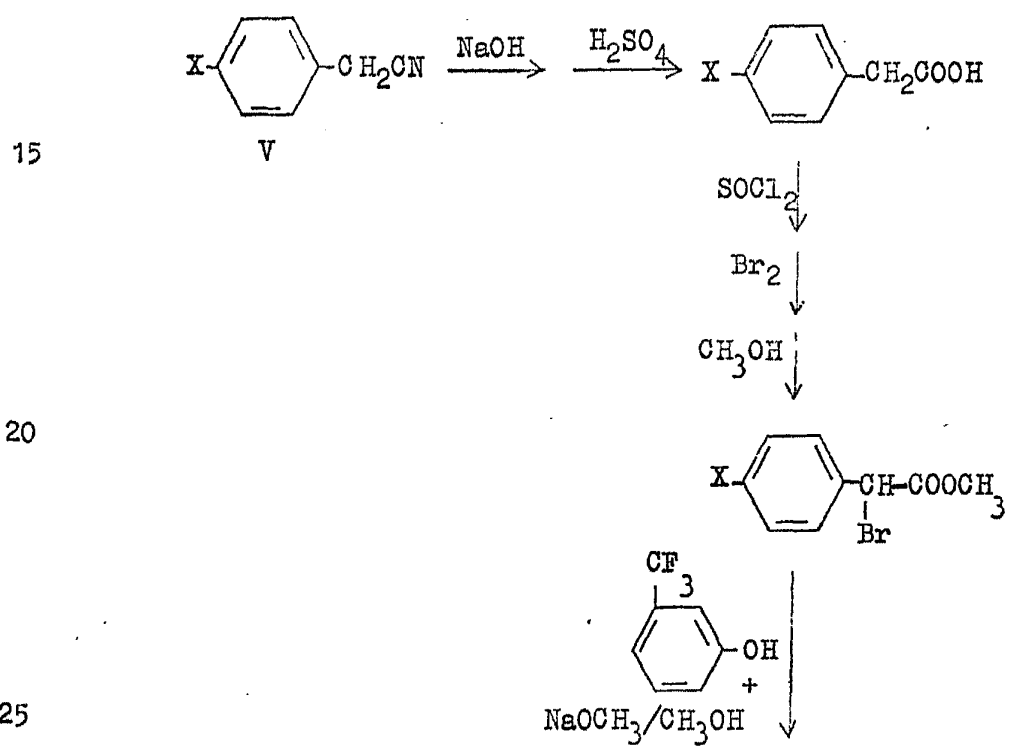
1 temperatura inferior a 5°C) y 3,1 ml de piridina.  
Entonces se deja que la solución se caliente hasta  
la temperatura ambiente y se agita durante 16 ho-  
ras aproximadamente. Se añaden 300 ml de agua y 100  
5 ml de éter y la solución se agita. La capa acuosa se  
extrae después 2 veces con 100 ml de éter y los ex-  
tractos etéreos se combinan, se lavan 3 veces con  
100 ml de agua y después se secan sobre sulfato sódico  
anhidro. A continuación la solución etérea seca  
10 se evapora a vacío hasta formar un aceite que se di-  
suelve en 10 ml de alcohol isopropílico y se refrige-  
ra a -20°C durante 72 horas. La mezcla resultante se  
filtra a -20°C y el producto así obtenido se lava  
con 10 ml de alcohol isopropílico (mantenido a -30°C).  
15 El producto así obtenido se seca durante 36 horas a  
vacío, a la temperatura ambiente, dando 4,0 g (42,3%)  
de d-(3-trifluorometilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de  
acetamidoetilo, p.f. 77-79°C,  $[\alpha]_D^{25} +56,1^\circ$  (c = 0,5  
en alcohol metílico).

20 En una forma semejante a la descrita en el  
Ejemplo 1 para la preparación de (3-trifluorometilfe-  
noxi)(4-clorofenil)acetato de 2-acetamidoetilo pue-  
den obtenerse los productos de este invento. Así,  
sustituyendo el 4-clorofenilacetónitrilo y el aceta-  
25 midoetanol del Ejemplo 1, Etapas A y F, por un 4-ha-

345582

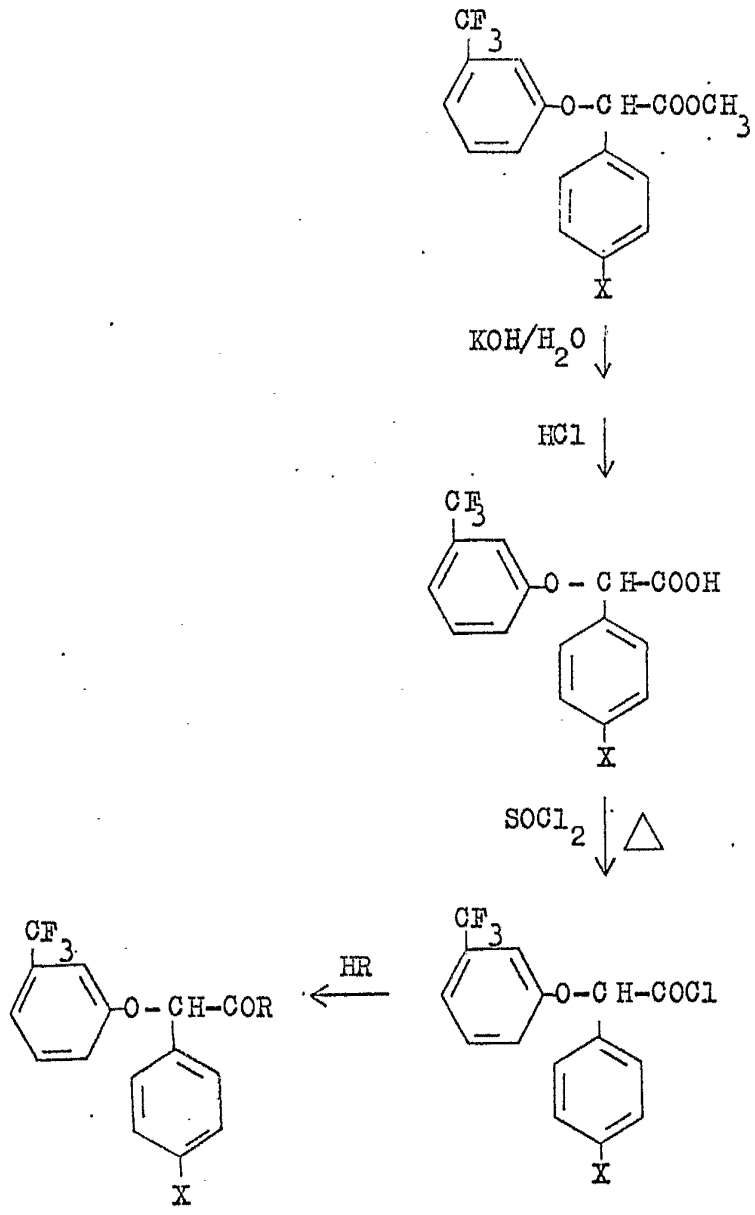


1 lofenilacetonitrilo (III) apropiado y un alcohol o  
 amina apropiados, respectivamente, y siguiendo prá  
 cticamente el procedimiento descrito en las Etapas A-  
 F de dicho ejemplo, pueden obtenerse todos los éste-  
 5 res y amidas de ácido (3-trifluormetilfenoxi)(4-halo  
 fenil)acético de este invento. La siguiente ecuación  
 ilustra la reacción del Ejemplo 1, Etapas A-F y, jun  
 to con la Tabla I (infra), describe el 4-halofenilace  
 tonitrilo y el alcohol o amina que son los materiales  
 10 de partida de este proceso y los correspondientes pro  
 ductos derivados de los mismos:



285196

1  
5  
10  
15  
20  
25



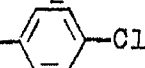
345582



29

1

TABLA I

Ej.	R	X
22	$-OCH_2-CH_2-N(CH_3)_2$	Cl
23	$-OCH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2 \cdot \text{hidrocloruro}$	Cl
5 24	$-OCH_2-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$	Br
25	$-OCH_2-CH_2-NHCOH$	Cl
26	$-OCH_2-CH_2-CH_2-CH_2-NHCOCH_3$	Br
27	$-OCH_2-CH_2-CH_2-NHCO-$	Cl
10 28	$-OCH-CH_2-NHCONH_2$   CH <sub>3</sub>	I
29	$-OCH_2-CH_2-CH_2-NHCONHC_2H_5$	Cl
30	$-OCH_2-CH_2-CONH_2$	F
31	$-OCH_2-CH_2-O$ 	F
32	$-NH-CH_2-CH_2-COOH$	I
15 33	$-NH-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2 \cdot \text{hidrocloruro}$	Cl
34	$-NH-CH_2-CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2 \cdot \text{citrato}$	Cl
35	$-NH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2Cl$	I
36	$-OCH_2-CH_2-NHCO-CH_2-CH_3$	F
37	$-NHCOOCH_3$	Cl

20

Los productos del invento pueden ser administrados en una amplia variedad de dosis terapéuticas en vehículos convencionales como, por ejemplo, por vía oral en forma de cápsula o tableta, así como por inyección intravenosa. También puede variar dentro de un amplio intervalo la dosis de los productos

25

345582



1 como, por ejemplo, en forma de cápsulas o tabletas mar-  
cadas que contienen 5, 10, 20, 25, 50, 100, 150, 250 y  
500 mg, es decir, de 5 a 500 mg aproximadamente, de in-  
5 grediente activo para el ajuste sintomático de la do-  
sis al paciente en tratamiento. Estas dosis están muy  
por debajo de la dosis tóxica o letal de los productos.

Una forma adecuada de unidad de dosificación de  
los productos de este invento puede prepararse mezclan-  
do 50 mg de un éster o amida de ácido (3-trifluormetil-  
10 fenoxi)(4-halofenil)acético o una sal de adición con  
ácido adecuada del mismo, con 144 mg de lactosa y 6 mg  
de estearato magnésico e introduciendo los 200 mg de  
mezcla en una cápsula de gelatina nº 3. Análogamente,  
empleando más ingrediente activo y menos lactosa, pue-  
15 den ponerse otras dosis en cápsulas de gelatina nº 3 y,  
si fuera necesario mezclar más de 200 mg de ingredien-  
tes, pueden emplearse cápsulas mayores. Pueden preparar  
se por métodos convencionales comprimidos, píldoras u  
otras unidades de dosificación deseadas que incorporen  
20 los compuestos de este invento y, si se desea, pueden  
formularse como elixires o soluciones inyectables si-  
guiendo procedimientos conocidos por los farmacéuticos.

También se encuentra dentro de los límites de  
este invento el combinar dos o más de los compuestos  
25 del mismo en una unidad de dosificación o combinar uno



1 o más de los compuestos con otros hipocolesterolémicos  
e hipolémicos o con otros agentes terapéuticos y/o nu-  
tritivos deseados en forma de unidades de dosificación.

5 El ejemplo siguiente se incluye para ilustrar  
la preparación de una forma de dosificación representa-  
tiva:

EJEMPLO 38

Cápsulas llenadas en seco conteniendo 50 mg de ingre-  
diente activo por cápsula

10		<u>Por cápsula</u>
	(3-Trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)-	
	acetato de 2-acetamidoetilo	50 mg
	Lactosa	144 mg
	Estearato magnésico	<u>6 mg</u>
15	Cápsula de tamaño nº 3	200 mg

20 El (3-trifluormetilfenoxi)(4-clorofenil)acetato  
de 2-acetamidoetilo se reduce a un polvo del nº 60 y  
después se añaden sobre el polvo, pasándolos por un ta-  
miz del nº 60, la lactosa y el estearato magnésico y  
los ingredientes combinados se mezclan durante 10 minu-  
tos y a continuación se introducen en cápsulas de gela-  
tina. secas nº 3.

25 Pueden prepararse cápsulas similares llenadas  
en seco sustituyendo el ingrediente activo del ejemplo  
anterior por cualquiera de los otros nuevos compuestos



1 de este invento.

En la descripción precedente se pone de mani-  
fiesto que los ésteres y amidas de ácido (3-trifluor-  
metilfenoxi)(4-halofenil)acético (I) de este invento  
5 y sus sales, ésteres y amidas constituyen una valiosa  
clase de compuestos que no han sido preparados hasta  
la fecha. Los expertos en la técnica apreciarán también  
que los procedimientos descritos en los ejemplos ante-  
riores son simplemente ilustrativos y susceptibles de  
10 amplias variaciones y modificaciones sin apartarse del  
espíritu de este invento.

En resumen, la Patente de Invención que se soli-  
cita, recaerá sobre las siguientes:

15

20

25

---

345582

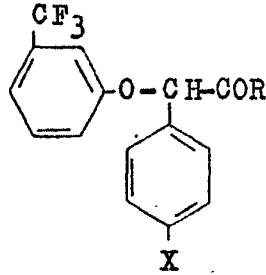


1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de ésteres y amidas de ácidos carboxílicos de fórmula:

5



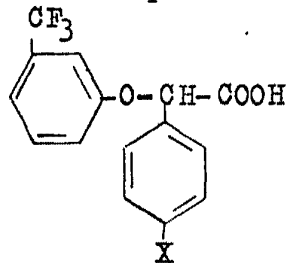
10

donde R es aralcoxilo inferior mononuclear, dialquil (inferior)aminoalcoxilo(inferior), alcanoinferior)-amidoalcoxilo(inferior), benzamidoalcoxilo(inferior), ureidoalcoxilo(inferior), N'-alquil(inferior)ureidoalcoxilo(inferior), carbamoilalcoxilo(inferior), alcoxilo inferior sustituido con halofenoxi, carboxialquil (inferior)amino, N,N-dialquil(inferior)aminoalquil(inferior)amino, alquil(inferior)amino sustituido con halógeno, alquil(inferior)amino sustituido con hidroxilo, alquil(inferior)amino sustituido con alcanciloxi (inferior), ureido y alcoxi(inferior)carbonilamino y X es halógeno; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:

15

20

25

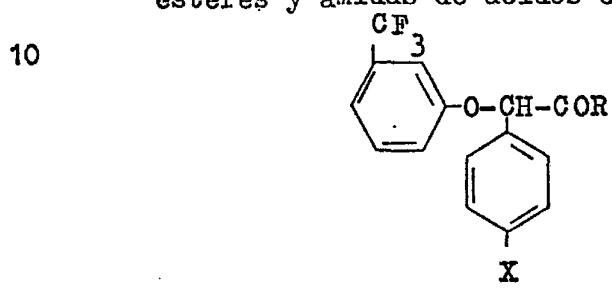


345582



1            donde X es el definido anteriormente, con un agente  
 de halogenación para obtener el correspondiente ha-  
 luro de ácido(3-trifluormetilfenoxi)(4-halofenil)acé-  
 tico, seguido de reacción del haluro de ácido inter-  
 5            mediario así formado con un alcohol o amina apropia-  
 dos de fórmula HOR, donde R es el definido anterior-  
 mente.

2. Un procedimiento para la preparación de  
 ésteres y amidas de ácidos carboxílicos de fórmula:

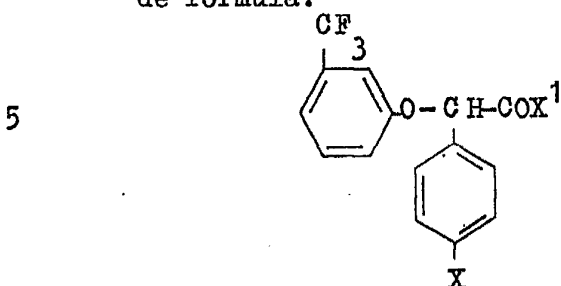


15            donde R es aralcoxilo(inferior) mononuclear, dialquil  
 (inferior)aminoalcoxilo(inferior), alcano(inferior)-  
 amidoalcoxilo(inferior), benzamidoalcoxilo(inferior),  
 ureidoalcoxilo(inferior), N'-alquil(inferior)ureido-  
 alcoxilo(inferior), carbamoilalcoxilo(inferior), alco-  
 xilo(inferior) sustituido con halofenoxi, fenoxi sus-  
 tituido con carbamóilo, carboxialquil(inferior)amino,  
 20            N,N-dialquil(inferior)aminoalquil(inferior)amino, al-  
 quil(inferior)amino sustituido con halógeno, alquil(in-  
 ferior)amino sustituido con hidroxilo, alquil(inferior)  
 25            amino sustituido con alcanciloxi(inferior), ureido y al

345582

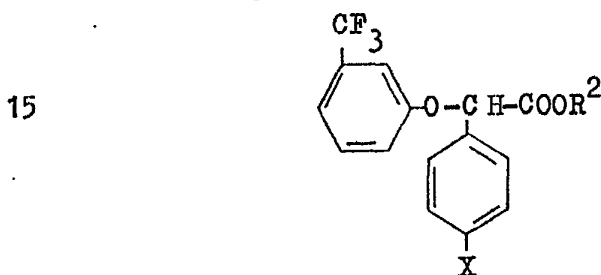


1 coxi(inferior)carbonilamino y X es halógeno; cuyo pro  
cedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto  
de fórmula:



10 donde X<sup>1</sup> es halógeno y X es el definido anteriormente,  
con un alcohol o amina apropiados de fórmula HOR, don  
de R es el definido anteriormente.

3. Un procedimiento para la preparación de és-  
teres y amidas de ácidos carboxílicos de fórmula:



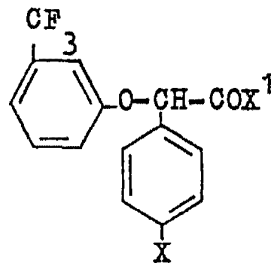
20 donde R<sup>2</sup> es fenilalquilo(inferior), alcanol(inferior)-  
amidoalquilo(inferior) o benzamidoalquilo(inferior) y  
X es halógeno; cuyo procedimiento consiste en hacer  
reaccionar un compuesto de fórmula:

25

345532



1



5

donde X<sup>1</sup> es halógeno y X es el definido anteriormente, con un alcohol o amina apropiados de fórmula HOR<sup>2</sup>, donde R<sup>2</sup> es el definido anteriormente.

10

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3 en el que R<sup>2</sup> es fenilalquilo(inferior) y X es cloro.

5. Un procedimiento según la Reivindicación 3 en el que R<sup>2</sup> es alcano(inferior)amidoalquilo(inferior) y X es cloro.

15

6. Un procedimiento según la Reivindicación 3 en el que R<sup>2</sup> es benzamidoalquilo(inferior) y X es cloro.

7. Un procedimiento según la Reivindicación 2 en el que R es dialquil(inferior)aminoalcoxilo(inferior) y X es cloro.

20

8. Un procedimiento según la Reivindicación 5 para la preparación de (3-trifluorometilfenoxi)(4-clorofenil)acetato de 2-acetamidoetilo que consiste en hacer reaccionar cloruro de (3-trifluorometilfenoxi)(4-clorofenil)acetilo con 2-acetamidoetanol.

25

9. Un procedimiento para la preparación de

345582





1                    Todo conforme queda descrito y reivindicado en  
la presente Memoria descriptiva, que consta de cincuenta  
y cuatro páginas mecanografiadas.

Madrid, 29 de septiembre de 1967

5

BERNARDO UNGRIA

.p.p.

10

15

20

345582

25