

374590

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE	<u>C07</u> <u>A61</u>
SUBCLASE	<u>c</u> <u>k</u>



374590

PATENTE DE INVENCION

Case 600-6243/II

3700/KU/MK

*Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO  
ACETICO BIS-(FENOXI SUSTITUIDOS).

=====

*Solicitante:* SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en  
Besiles, Suiza.

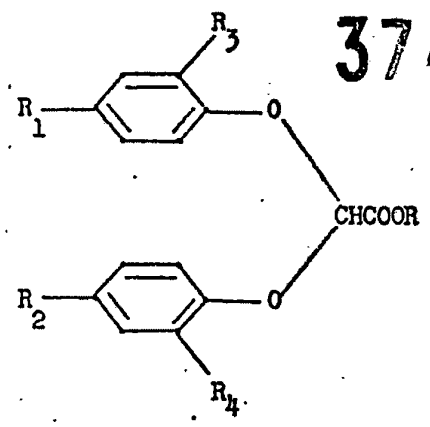
=====

Esta invención se relaciona con un procedimiento para la  
producción de ácidos acéticos bis-(fenoxi substituidos) y sus deri-  
vados.

La invención se relaciona con un procedimiento para la  
5 producción de compuestos de fórmula I,



374590



en donde R representa un átomo de hidrógeno o el residuo de un alcohol monohídrico capaz de formar un éster mediante reacción con un ácido,

cada una de

5             $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, cloro, bromo o yodo, o un grupo fenilo, p-clorofenilo, p-yodofenilo, p-bromofenilo o trifluorometilo,

cada una de

10            $R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, cloro, bromo o yodo, con las condiciones de que

i) por lo menos una de  $R_1$  y  $R_2$  no signifique hidrógeno,

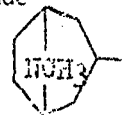
ii)  $R_1$  y  $R_2$  pueden ambas ser átomos de cloro, y  $R_3$  y  $R_4$

15           pueden ambas ser átomos de hidrógeno, solamente cuando R no representa un átomo de hidrógeno, un residuo de un alcohol alifático saturado conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, piperidino, cianometilo,

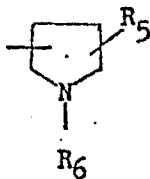


# 374590

di[carbalcoxi]metilo, en donde "alcoxi" representa un grupo alcoxi conteniendo 1 a 4 átomos de carbono, o un residuo A de un alcohol A-OH, en donde A representa un grupo de fórmula  $-(CHR^{\circ})_n R^1$  ;



5



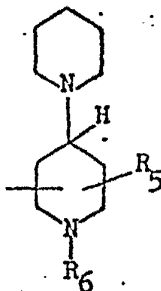
(encontrándose el punto de enlace ya sea

en la posición 2 o 3);



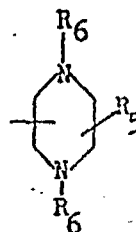
(encontrándose el

punto de enlace ya sea en la posición 2, 3 o 4);



(encontrándose el punto de enlace ya sea

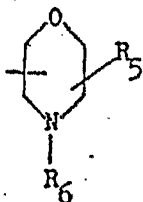
en la posición 2 o 3);



(encontrándose el

10

punto de enlace ya sea en la posición 2 o 3);



(encontrándose el punto de enlace ya sea

en la posición 2 o 3);



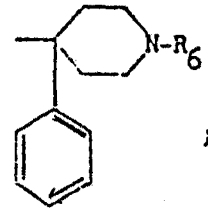
(encontrándose el

punto de enlace ya sea en la posición 2, 3 o 4);



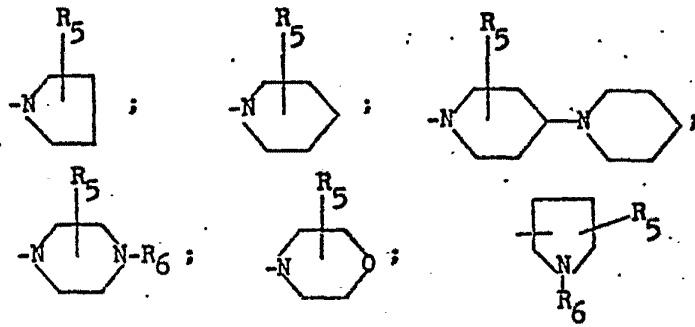
374590

(encontrándose el punto de enlace ya sea en la posición 2, 3 o 4);

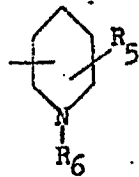


5

o un grupo 2-dimetilamino-2-metil-propilo,  
n representa un número entero de 1 a 4 inclusive,  
R' representa un grupo de fórmula



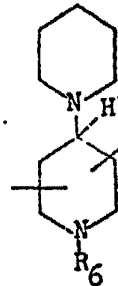
(encontrándose el punto de enlace ya sea en la posición 2 o 3);



(encontrándose el punto

10

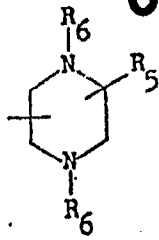
de enlace ya sea a la posición 2, 3 o 4);



(encontrándose el punto de enlace ya sea en la posición 2 o 3);

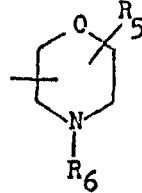


374590



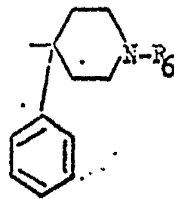
(encontrándose el punto de enlace ya sea

en la posición 2 o 3);

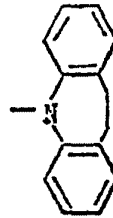


(encontrándose el

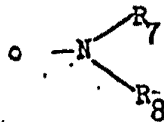
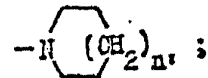
punto de enlace ya sea en la posición 2 o 3);



;



;

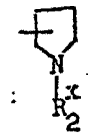


;

y cuando n representa 2, 3 o 4, y R° representa un átomo de hidrógeno, R' también representa

5

- a) un radical anilino o N-alquil-anilino, cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o

- b) un radical de fórmula  ;

R° representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

10

n' representa 2, 3 o 4,

R5 representa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, o un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,



374590

- 5  $R_2^x$  representa un grupo  $\beta$ -(p-clorofenoxi)etilo,
- $R_6$  representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo propargilo, fenilo, cloro- o bromo-fenilo, o un grupo fenil-alquilo, cuya mitad alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono,
- 10  $R_7$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo, un grupo fenilo o fenil-alquilo, cuya mitad alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo 1-naftilo o 2-naftilo,
- 15  $R_8$  representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo, un grupo fenilo o fenil-alquilo, cuya mitad alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que cuando  $R_7$  representa un átomo de hidrógeno,  $R_8$  representa un grupo fenilo,
- 20 iii)  $R_1, R_2, R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser iguales o diferentes, pueden seleccionarse todas del grupo que consiste de un átomo de hidrógeno, cloro, bromo o yodo, cuando  $R$  no representa un átomo de hidrógeno o un residuo de un alcohol alifático saturado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

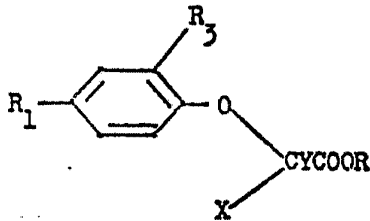




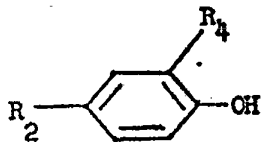
374590

La expresión "residuo de un alcohol monohídrico" se usa para denotar aquella mitad del alcohol que no es el grupo -OH .

De acuerdo con nuestra invención proporcionamos un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I, caracterizado porque se hace reaccionar, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, un compuesto de fórmula II,



con un compuesto correspondiente de fórmula III,



como fenolato o en presencia de un agente ligador de ácidos haloideos,

en cuyas fórmulas II y III

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, X y las condiciones son como se definen en relación con la fórmula I arriba indicada,

e Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula -COOR, en donde R tiene el significado arriba indicado,

con la condición de que cuando Y representa un grupo de fórmula -COOR, la reacción se efectúe a una temperatura que sea suficiente para causar la descarboxilación parcial.

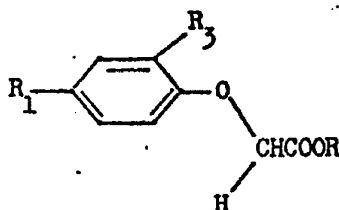
374590



600-6243/II

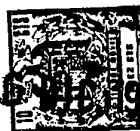
En dicho procedimiento el disolvente que es inerte bajo las condiciones de la reacción puede ser un disolvente orgánico, por ejemplo dimetilacetamida, dietilacetamida, dimetilformamida o tetrametilurea. La reacción se efectúa de preferencia inicialmente a temperatura ambiente y luego se deja continuar a una temperatura elevada de hasta aprox. 80°C. El fenol sustituido de fórmula III puede convertirse en el fenolato, por ejemplo el fenolato de sodio o de potasio, mediante las técnicas usuales, por ejemplo tratando el fenol con un hidróxido de metal alcalino fuerte, por ejemplo hidróxido de potasio o hidróxido de sodio en agua, o con hidruro de sodio en dimetilacetamida. Cuando se usa como material inicial un derivado de éster malónico de fórmula II, la reacción deberá efectuarse a una temperatura que sea suficientemente alta, por ejemplo superior a 110°C aproximadamente, con el fin de causar la descarboxilación parcial. Naturalmente, cuando se requiere la descarboxilación, deberá usarse un disolvente con un punto de ebullición suficientemente alto.

Los compuestos de fórmula II, en la que Y representa un átomo de hidrógeno, pueden prepararse halogenando un compuesto correspondiente de fórmula VII,



VII

en donde R, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados arriba indicados. Pueden usarse los agentes de halogenación usuales, por ejemplo cloro



374590

o bromo, y la halogenación puede efectuarse en un disolvente orgánico que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, por ejemplo un cloroalcano, por ejemplo diclorometano, cloroformo o tetracloruro de carbono. Es preferente efectuar la reacción inicialmente a la temperatura ambiente, y luego se deja continuar a la temperatura de reflujo.

Varios de los compuestos usados como materiales iniciales en el procedimiento arriba indicado son conocidos y pueden prepararse mediante métodos conocidos. Los materiales iniciales que no sean conocidos específicamente pueden prepararse mediante métodos análogos a los conocidos para la preparación de compuestos conocidos similares.

En los compuestos de fórmula I, tal como se definen más arriba, los grupos siguientes pueden tener los significados siguientes dentro de la definición de la fórmula I arriba indicada:

R puede representar el residuo de un alcohol alifático saturado, por ejemplo un alcohol alifático inferior saturado que contiene de 1 a 5 átomos de carbono; un alcohol alifático no saturado, por ejemplo alcohol alílico; un alcohol alifático sustituido, por ejemplo etanolamina; un alcohol aromático que no sea un fenol, por ejemplo alcohol bencil- o fenil-etílico; un alcohol alicíclico, por ejemplo ciclohexanol; un alcohol heterocíclico, por ejemplo alcohol furfurílico; un alcohol de fórmula B-OH, en donde B representa un grupo piperidino, cianometilo o di[carbalcoxi]metilo, en donde "alcoxi" significa un grupo alcoxi que contiene de 1 a 5 átomos de carbono; o un alcohol de fórmula A-OH, en donde A tiene el significado arriba indicado,



374590

R<sub>5</sub> puede ser un grupo metilo, etilo, propilo o butilo,

cada una de R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, puede ser un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, bencilo o fenetilo,

5 cada una de R<sub>7</sub> y R<sub>8</sub>, que pueden ser iguales o diferentes, puede ser un grupo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

Los siguientes pueden mencionarse para ilustrar los grupos representados por A:

1-alquilo inferior-4-piperidilo, por ejemplo 1-metil-4-piperidilo y 1-etil-4-piperidilo; 1-alquilo inferior-3-piperidilo, por ejemplo 1-metil-3-piperidilo y 1-etil-3-piperidilo;

10 1-alquilo inferior-2-piperidilo, por ejemplo 1-metil-2-piperidilo y 1-etil-2-piperidilo; 1-fenil-4-piperidilo; 1-fenil-3-piperidilo; 1-fenil-2-piperidilo; 1-bencil-4-piperidilo; 1-bencil-3-piperidilo; 1-fenetil-4-piperidilo; 1-fenetil-3-piperidilo; 1-propargil-4-

15 piperidilo; 1-propargil-3-piperidilo; 1-[β-(p-clorofenoxi)etil]-4-piperidilo; 3-quinuclidinilo; 2-quinuclidinilo; β-pirrolidino-etilo; γ-pirrolidinopropilo; β-piperidinoetilo; γ-piperidino-propilo; β-morfolinoetilo; γ-morfolinopropilo; β-dimetilamino-etilo; γ-dietilaminopropilo; β-anilinoetilo; γ-anilinopropilo;

20 β-(N-metilanilino)etilo; β-(1-alquilo inferior-2-pirrolidinil)etilo, por ejemplo β-(1-metil-2-pirrolidinil)etilo; γ-(1-alquilo inferior-2-pirrolidinil)propilo, por ejemplo γ-(1-metil-2-pirrolidinil)-propilo; β-(1-fenil-3-pirrolidinil)etilo; β-(1-fenil-2-

25 2-pirrolidinil)etilo; β-(1-bencil-3-pirrolidinil)etilo; β-(1-bencil-2-pirrolidinil)etilo; β-(1-fenetil-3-pirrolidinil)etilo;

374590



$\beta$ -(1-fenetil-2-pirrolidinil)etilo;  $\beta$ -(1-propargil- $\gamma$ -pirrolidinil)-  
etilo;  $\beta$ -(1-propargil-2-pirrolidinil)etilo; y  $\beta$ -[1-[ $\beta$ -(p-cloro-  
fenoxi)etil]-3-pirrolidinil]etilo.

Los compuestos de fórmula I poseen actividad farmacológica.

5 Particularmente poseen una actividad hipocolesterémica/hipolipémica,  
por ejemplo como lo indican los ensayos efectuados con ratas  
anestesiadas con hexobarbital sódico, a las que se les extrae suero o  
plasma con isopropanol y se determina el contenido de colesterol, y  
están indicados para el uso correspondiente. Una dosificación diaria  
10 indicada adecuada es de 50 a 2000 mg, aplicados de preferencia en  
dosis divididas de aprox. 12,5 a 500 mg 2 a 4 veces por día o en  
forma de preparaciones de acción prolongada. Las unidades de dosifica-  
ción de aprox. 4 a 500 mg están indicadas para usarse como dosis de  
sostenimiento después de un período inicial de tratamiento. Los com-  
15 puestos pueden aplicarse en forma oral solos o en mezcla con los  
soportes farmacéuticos usuales o pueden aplicarse oralmente por  
ejemplo en forma de tabletas, polvos para dispersión, gránulos,  
cápsulas, jarabes y elixires. Tales composiciones pueden prepararse  
de acuerdo con cualquier método conocido en el arte para la elabora-  
20 ción de composiciones farmacéuticas, y tales composiciones pueden con-  
tener uno o más de los adyuvantes usuales, tal como edulcorantes,  
aromatizantes, colorantes y agentes de conservación, con el fin de  
proporcionar una preparación de buen aspecto y agradable al paladar.  
Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con los  
25 excipientes farmacéuticos usuales, por ejemplo diluyentes inertes,

374590

tal como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa y talco, agentes de granulación y de desintegración, por ejemplo almidón y ácido alginico, aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina y acacia, y agentes de lubricación, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Las tabletas pueden elaborarse sin revestimiento o pueden ser revestidas mediante técnicas conocidas con el fin de retardar la desintegración y la adsorción en el conducto gastrointestinal, y proporcionar así una acción sostenida durante un período más prolongado. Semejantemente las suspensiones, jarabes y elixires pueden contener el ingrediente activo en mezcla con cualquiera de los excipientes usuales empleados para la preparación de tales composiciones, por ejemplo agentes de suspensión (metilcelulosa, tragacanto y alginato de sodio), agentes de humectación (lecitina, estearato polioxietilénico y monooleato de sorbitana polioxietilénica) y agentes de conservación (etil-p-hidroxibenzoato). Las cápsulas pueden contener el ingrediente activo solo o en mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín.

Los compuestos de fórmula I, en donde  $R = H$ , también pueden usarse en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, no tóxicas. Entre los ejemplos de tales sales pueden incluirse la sal de aluminio, más específicamente la sal de aluminio en donde dos grupos hidroxilo de  $Al(OH)_3$  han sido reemplazados por el radical ácido; sales de metal alcalino, no tóxicas, por ejemplo las sales de potasio y de sodio; sales de metal alcalinotérreo, no tóxicas, por ejemplo las sales de magnesio y de calcio; sales con bases



374590

conteniendo nitrógeno, tal como las sales de amonio y sales de amina primaria, secundaria y terciaria, farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sales de etanolamina y sales de dietanolamina.

5 Cuando los compuestos de fórmula I son ésteres básicos, como en el caso en que R representa A tal como se define más arriba, los compuestos también pueden usarse como las sales de amonio cuaternario, por ejemplo sales producidas mediante reacción con un cloruro, bromuro o yoduro de alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ésteres básicos de fórmula I también pueden usarse  
10 en la forma de sus sales de adición de ácido, farmacéuticamente aceptables, por ejemplo el clorhidrato, bromhidrato, sulfato, fosfato, benzoato, acetato, maleato, p-toluenosulfonato o el bencenosulfonato.

Las composiciones farmacéuticas preferidas desde el punto de vista de preparación y facilidad de aplicación son composiciones  
15 sólidas, particularmente cápsulas de relleno duro y tabletas conteniendo de 4 mg a aprox. 250 mg del ingrediente activo.

Las formulaciones representativas adecuadas para aplicación oral comprenden una tableta preparada mediante las técnicas usuales de elaboración de tabletas y que contiene lo siguiente:



374590

<u>Ingrediente</u>	<u>Peso (mg)</u>
Compuesto de fórmula I, por ejemplo éster etílico del ácido (p-fenilfenoxi)-(p-clorofenoxi)acético	250
tragacanto	10
5 lactosa	197,5
almidón de maíz	25
talco	15
estearato de magnesio	2,5

o una cápsula de relleno duro que contiene los ingredientes  
 10 siguientes y preparada en la forma usual:

<u>Ingrediente</u>	<u>Peso (mg)</u>
Compuesto de fórmula I, por ejemplo éster etílico del ácido (p-fenilfenoxi)-(p-clorofenoxi)acético, que también es conocido como éster etílico del	250
15 ácido (p-bifenililoxi)-(p-clorofenoxi)acético	
diluyente sólido inerte	250
(almidón, lactosa o caolín)	

Los Ejemplos siguientes ilustran la invención sin limitarla en forma alguna.

20 EJEMPLO 1: Ester metílico del ácido (p-bromofenoxi)-(2-cloro-4-trifluorometilfenoxi)acético

Etapa 1. Ester metílico del ácido (p-bromofenoxi)acético.

47 g de hidruro de sodio (56,7 % en aceite mineral) se lavan con éter de petróleo de bajo punto de ebullición hasta que quede

16 DIC. 1963

- 16 -

600-6243/II

374590

libre de aceite mineral y se suspende en 750 cc de dimetilacetamida.

A la suspensión se le añaden 130 g de p-bromofenol en 500 cc de dimetilacetamida, manteniéndose la temperatura a 10-20°C. La mezcla se agita durante 2 horas y se añaden 81 g de cloroacetato de metilo. La mezcla

5 resultante se agita durante 5 horas a 80°C y luego a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla resultante se vierte luego sobre 2 litros de agua helada y se extrae con 750 cc de éter isopropílico. La capa orgánica se separa, se extrae con hidróxido de sodio normal, frío, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora para proporcionar éster metílico del ácido (p-bromofenoxi)acético.

10 Etapa 2. Ester metílico del ácido  $\alpha$ -bromo-p-bromofenoxi-acético.

A un litro de tetracloruro de carbono se le añaden 180 g de éster metílico del ácido (p-bromofenoxi)acético. Se añaden por gotas 160 g de bromo mientras se agita a temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se lava con 1500 cc de agua y luego con 500 cc de bicarbonato de sodio acuoso al 10 %, frío. La capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora para proporcionar éster metílico del ácido  $\alpha$ -bromo-p-bromofenoxi-acético.

20 Etapa 3. Ester metílico del ácido (p-bromofenoxi)-(2-cloro-4-trifluorometilfenoxi)acético.

A 200 cc de dimetilacetamida se le añaden 15 g de 2-cloro-4-trifluorometilfenol y la mezcla resultante se añade por gotas, con agitación, a una suspensión de 4,6 g de hidruro de sodio al 56,7 % (que ha sido lavado con éter de petróleo hasta quedar libre de aceite

25



374590

mineral) en 100 cc de dimetilacetamida. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos y se le añaden en varias porciones 26 g de éster metílico del ácido  $\alpha$ -bromo-p-bromofenoxiacético en 50 cc de dimetilacetamida. La mezcla se agita a

5 temperatura ambiente durante 72 horas, luego a 50°C durante 30 minutos, se vierte sobre 1500 cc de agua helada y se extrae con 500 cc de éter isopropílico. La capa de éter se extrae con 100 cc de hidróxido de sodio normal, frío, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora para proporcionar éster metílico del ácido (p-bromo-

10 fenoxi)-(2-cloro-4-trifluorometilfenoxi)acético.

EJEMPLO 2: Acido (p-trifluorometilfenoxi)-(2,4-diclorofenoxi)acético

Etapa 1. Acido (p-trifluorometilfenoxi)acético.

18 -  
374590



600-6243/II

47 g de hidruro de sodio (56,7 % en aceite mineral) se lavan con éter de petróleo de bajo punto de ebullición hasta quedar libre de aceite mineral, y se suspenden en 750 cc de dimetilacetamida. A la suspensión se le añaden 81 g de trifluorometilfenol en 500 cc de dimetilacetamida, manteniéndose la temperatura a 10-20°C. La mezcla se agita durante 1 hora y se le añaden 38 g de ácido cloroacético. La mezcla resultante se agita durante 5 horas a 80°C y luego a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla resultante se vierte luego sobre 2 litros de agua helada, se acidifica con un ligero exceso de ácido clorhídrico y se extrae con 750 cc de éter isopropílico. La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora para proporcionar ácido (p-trifluorometilfenoxi)acético.

Etapas 2. Acido  $\alpha$ -bromo-p-trifluorometilfenoxi-acético.

A 1 litro de tetracloruro de carbono se le añaden 10 g de ácido (p-trifluorometilfenoxi)acético. Se añaden por gotas 160 g de bromo mientras se agita a temperatura ambiente, y la mezcla se agita durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vierte sobre 2 kg de hielo picado, se agita durante 30 minutos y luego se separa. La capa orgánica se lava repetidamente con agua y luego se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora para proporcionar ácido  $\alpha$ -bromo-p-trifluorometilfenoxi-acético.

Etapas 3. Acido (p-trifluorometilfenoxi)-(2,4-diclorofenoxi)acético.

A 200 cc de dimetilacetamida se le añaden 16,3 g de 2,4-diclorofenol y la mezcla resultante se añade por gotas, con

374590



600-6243/II

agitación, a una suspensión de 9,2 g de hidruro de sodio al 56,7 %  
(que ha sido lavado con éter de petróleo hasta quedar libre de  
aceite mineral) en 100 cc de dimetilacetamida. La mezcla resultante  
se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos y se le añaden  
5 gradualmente 22 g de ácido  $\alpha$ -bromo-p-trifluorometilfenoxi-acético  
en 50 cc de dimetilacetamida. La mezcla se agita a temperatura  
ambiente durante 72 horas, luego a 50°C durante 30 minutos, se vierte  
sobre 1500 cc de agua helada, se acidifica con ácido clorhídrico, y  
se extrae con 500 cc de éter isopropílico. La capa de éter se extrae  
10 con 100 cc de agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra  
y se evapora para proporcionar ácido (p-trifluorometilfenoxi)-  
(2,4-diclorofenoxi)acético.

Cuando se efectúa el procedimiento arriba indicado y se  
usa p-clorofenol, p-yodofenol, p-bromofenol, p-fenilfenol,  
15 p-(p-clorofenil)fenol o 2,4-dibromofenol en lugar de  
2,4-diclorofenol, se obtiene  
ácido (p-trifluorometilfenoxi)-(p-clorofenoxi)acético,  
ácido (p-trifluorometilfenoxi)-(p-yodofenoxi)acético,  
ácido (p-trifluorometilfenoxi)-(p-bromofenoxi)acético,  
20 ácido (p-trifluorometilfenoxi)-(p-bifenililoxi)acético,  
ácido (p-trifluorometilfenoxi)-[p-(p-clorofenil)fenoxi]acético, o  
ácido (p-trifluorometilfenoxi)-(2,4-dibromofenoxi)acético,  
respectivamente.

20 - 15  
374590



600-6243/II

EJEMPLO 3: Ester etílico del ácido (p-fenilfenoxi)-(p-clorofenoxi)-  
acético

5 9,6 g (0,2 moléculas-gramo) de una suspensión de hidruro de sodio al 56 % en aceite mineral se lavan con éter de petróleo de bajo punto de ebullición con el fin de separar el aceite mineral. El hidruro de sodio así lavado se suspende luego en 250 cc de dimetilacetamida y luego se le añaden a la suspensión, con agitación, 34 g (0,2 moléculas-gramo) de 4-fenilfenol disueltos en 250 cc de dimetilacetamida, a aprox. 10°C. Se deja que la temperatura de la  
10 mezcla de la reacción suba a aprox. temperatura ambiente y se sigue agitando durante aprox. 2 horas. A la solución agitada se le añaden luego 73 g (0,2 moléculas-gramo) de éster dietílico del ácido  $\alpha$ -bromo-(p-clorofenoxi)malónico y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante aprox. 2 horas, durante cuyo período se sube la  
15 temperatura a 110°C durante 45 minutos. Luego se deja enfriar la mezcla de la reacción, se vierte dentro de aprox. 3 litros de agua helada y se extrae con 1 litro de éter isopropílico, el que luego se separa. El extracto se lava con 200 cc de hidróxido de sodio normal, frío, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra  
20 mediante evaporación en vacío, con lo cual se obtiene el compuesto del título en forma de aceite, el que cristaliza al ser tratado con éter isopropílico/etanol. El material cristalino se recrystaliza luego de etanol; P.F. 79-81°C.

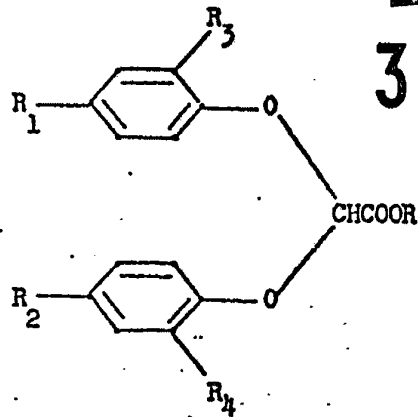


NOTA 374590

- Describe 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. También se hace constar que el invento corresponde dos solicitudes de Patente presentadas en Norteamérica la primera y en Suiza la segunda con los números y fechas siguientes:
- 5.
10. 768.881 de 18 de octubre de 1.968 y 14983/69 de 6 de octubre de 1.969; escogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicite una Patente de invención por 20 años, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ACIDO ACETICO BIS-(FENOXI SUBSTITUIDOS);
15. caracterizándose por lo siguiente:
- 1.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido acético bis-(fenoxi substituidos), de
20. fórmula I,



374590



en donde R representa un átomo de hidrógeno o el residuo de un alcohol monohídrico capaz de formar un éster mediante reacción con un ácido,  
cada una de

5  $R_1$  y  $R_2$ , que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, cloro, bromo o yodo, o un grupo fenilo, p-clorofenilo, p-yodofenilo, p-bromofenilo o trifluorometilo,  
cada una de

10  $R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser iguales o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, cloro, bromo o yodo,  
con las condiciones de que

i) por lo menos una de  $R_1$  y  $R_2$  no signifique hidrógeno,

ii)  $R_1$  y  $R_2$  pueden ambas ser átomos de cloro, y  $R_3$  y  $R_4$

15 pueden ambas ser átomos de hidrógeno, solamente cuando R no representa un átomo de hidrógeno, un residuo de un alcohol alifático saturado conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, piperidino, cianometilo,

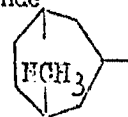
- 23 -  
374590



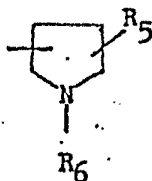
600-6243/II

di[carbaloxi]metilo, en donde "alcoxi" representa un grupo alcoxi conteniendo 1 a 4 átomos de carbono, o un residuo A de un alcohol: A-OH, en donde

A representa un grupo de fórmula  $-(CHR^o)_n R^1$  ;

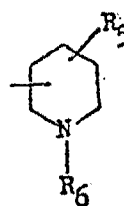


5



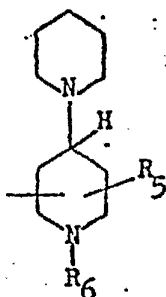
(encontrándose el punto de enlace ya sea

en la posición 2 o 3);



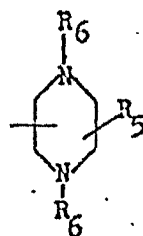
(encontrándose el

punto de enlace ya sea en la posición 2, 3 o 4);



(encontrándose el punto de enlace ya sea

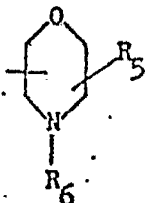
en la posición 2 o 3);



(encontrándose el

10

punto de enlace ya sea en la posición 2 o 3);



(encontrándose el punto de enlace ya sea

en la posición 2 o 3);



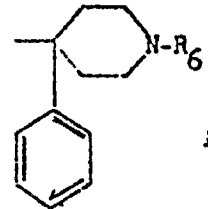
(encontrándose el

punto de enlace ya sea en la posición 2, 3 o 4);



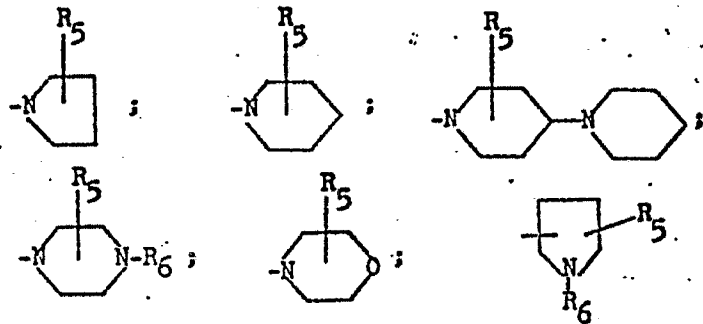
374590

(encontrándose el punto de enlace ya sea en la posición 2, 3 o 4);

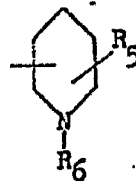


5

o un grupo 2-dimetilamino-2-metil-propilo,  
n representa un número entero de 1 a 4 inclusive,  
R' representa un grupo de fórmula



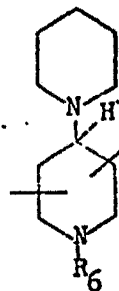
(encontrándose el punto de enlace ya sea en la posición 2 o 3);



(encontrándose el punto

10

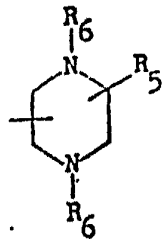
de enlace ya sea a la posición 2, 3 o 4);



(encontrándose el punto de enlace ya sea

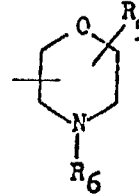
en la posición 2 o 3);

374590



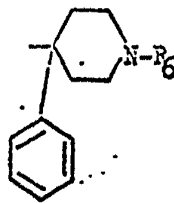
(encontrándose el punto de enlace ya sea

en la posición 2 o 3);

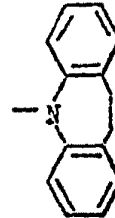


(encontrándose el

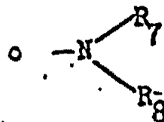
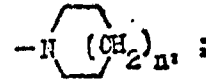
punto de enlace ya sea en la posición 2 o 3);



;



;



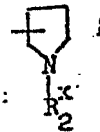
;

y cuando n representa 2, 3 o 4, y R° representa un átomo de hidrógeno, R' también representa

5

a) un radical anilino o N-alquil-anilino, cuyo grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o

b) un radical de fórmula



R° representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

10

n' representa 2, 3 o 4,

R5 representa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo, o un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

374590



600-6243/II

5

$R_2^x$  representa un grupo  $\beta$ -(*p*-clorofenoxi)etilo,

$R_6$  representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo propargilo, fenilo, cloro- o bromo-fenilo, o un grupo fenil-alquilo, cuya mitad alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

10

$R_7$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo, un grupo fenilo o fenil-alquilo, cuya mitad alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo 1-naftilo o 2-naftilo,

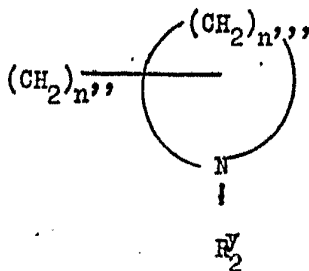
15

$R_8$  representa un grupo alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo, un grupo fenilo o fenil-alquilo, cuya mitad alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que cuando  $R_7$  representa un átomo de hidrógeno,  $R_8$  representa un grupo fenilo,

20

iii)  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$ , que pueden ser iguales o diferentes, pueden seleccionarse todas del grupo que consiste de un átomo de hidrógeno, cloro, bromo o yodo, cuando  $R$  no representa un átomo de hidrógeno o un residuo de un alcohol alifático saturado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

iv)  $R_1$  y  $R_2$ , que son iguales, pueden seleccionarse del grupo que consiste de un grupo trifluorometilo, fenilo, *p*-clorofenilo o *p*-bromofenilo, y  $R_3$  y  $R_4$  pueden ambas ser átomos de hidrógeno, solamente cuando R no representa un átomo de hidrógeno, el residuo de un alcohol alifático saturado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un grupo de fórmula,



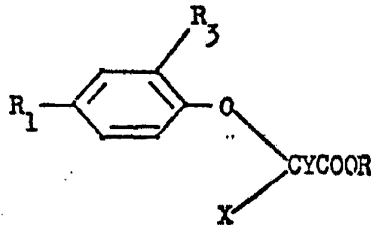
en donde  $n''$  representa un número entero de 0 a 4,  
 $n'''$  representa 4 ó 5, y  
 $R_2$  representa un radical alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, encontrándose el punto de enlace del anillo heterocíclico en cualquiera de las posiciones disponibles,

v)  $R_1$  y  $R_2$  pueden seleccionarse del grupo que consiste de un grupo trifluorometilo o fenilo o un átomo de hidrógeno, con la condición de que por lo menos una de  $R_1$  y  $R_2$  no signifique un átomo de hidrógeno, y  $R_3$  y  $R_4$  pueden ser hidrógeno, solamente cuando R no representa un átomo de hidrógeno o el residuo de un alcohol alifático saturado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

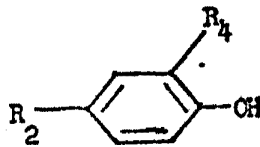


374590

caracterizado porque se hace reaccionar, en un disolvente que sea inerte bajo las condiciones de la reacción, un compuesto de fórmula II,



con un compuesto correspondiente de fórmula III,



5 como fenolato o en presencia de un agente ligador de ácidos haloideos,

en cuyas fórmulas II y III

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, X y las condiciones son como se definen en relación con la fórmula I arriba indicada,

10 e Y representa un átomo de hidrógeno o un grupo de fórmula -COOR, en donde R tiene el significado arriba indicado,

con la condición de que cuando Y representa un grupo de fórmula -COOR, la reacción se efectúe a una temperatura que sea suficiente para causar la descarboxilación parcial.

15

16 DIC 1969

374590

2.- Procedimiento para la obtención de derivados del ácido acético bis-(fenoxi substituidos); tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Este Memoria consta de 29 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 16 DIC. 1969  
SANDOZ, A.G.

GÓMEZ ACEBO Y MOJER  
n. Firmado: F. Hernández Bata