



No 416.766

C07C

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un a

## PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,

New Jersey, USA

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE (3-TRIFLUORMETILFENOXY)- (4-CLOROFENIL)

ACETATO DE 2-ACETAMIDOETILO"

Prioridad: Patente estadounidense n.º 271.444 del 13 de julio 1972

IN.-



1           Esta invención se refiere a un nuevo método para la  
preparación de (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato  
de 2-acetamidoetilo.

5           No existe un claro acuerdo sobre el papel real del  
colesterol y los triglicéridos en la localización de placas  
ateroscleróticas, pero numerosos estudios apoyan el concepto  
de que el colesterol y los triglicéridos desempeñan un impor-  
tante papel en la patogénesis de la aterosclerosis debido a  
que, junto con otros lípidos y fibrina, se acumulan en la ca-  
10        pa íntima y subíntima arterial y producen corrosión arterial.

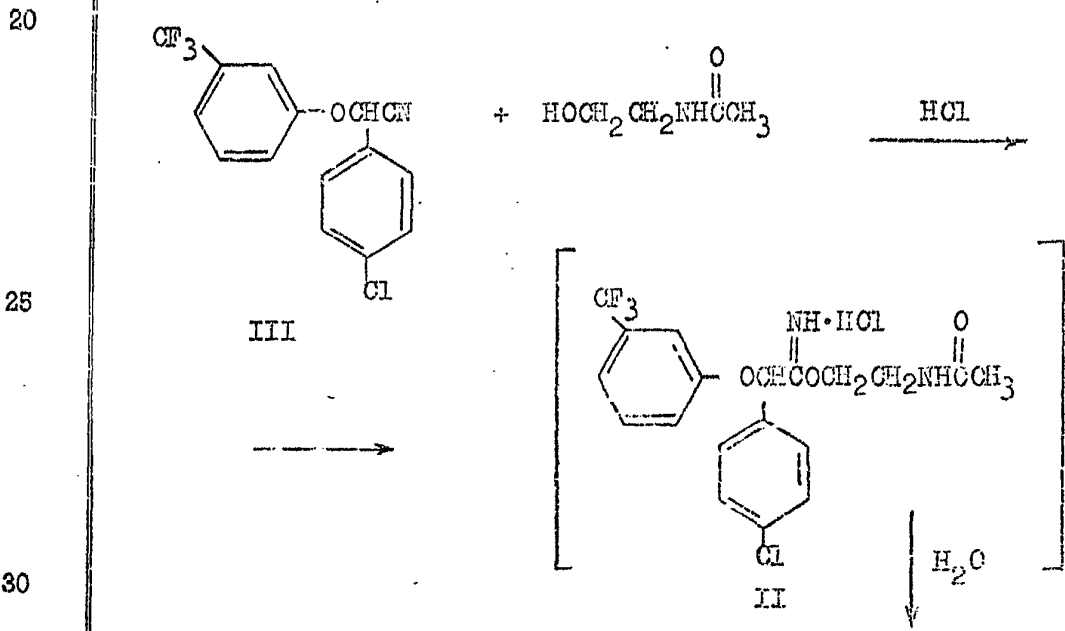
      El objeto de esta invención es describir un nuevo mé-  
todo para la preparación de (3-trifluormetilfenoxi)-(4-cloro-  
fenil)acetato de 2-acetamidoetilo, producto que ha resultado  
efectivo en la reducción de la concentración de colesterol,  
15        triglicéridos y otros lípidos en el suero sanguíneo. Este com-  
puesto induce una reducción significativa en los niveles de  
colesterol y triglicéridos en el suero y alcanza este resul-  
tado con poca o ninguna irritación del tracto gastrointesti-  
nal.

20        Un objeto de esta invención es describir un nuevo pro-  
cedimiento para la preparación de (3-trifluormetilfenoxi)-  
(4-clorofenil)acetato de 2-acetamidoetilo (I).

      El nuevo procedimiento comprende el tratamiento de  
25        (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetonitrilo (III) con  
2-acetamidoetanol, en presencia de un ácido, por ejemplo clo-  
ruro de hidrógeno, ácido p-toluensulfónico, trifluoruro de  
boro y similares, para dar la sal intermedia (3-trifluormetil-  
fenoxi)-(4-clorofenil)iminoacetato de 2-aminoetilo (II). Es-  
te producto intermedio (II) puede ser convertido en su base  
30



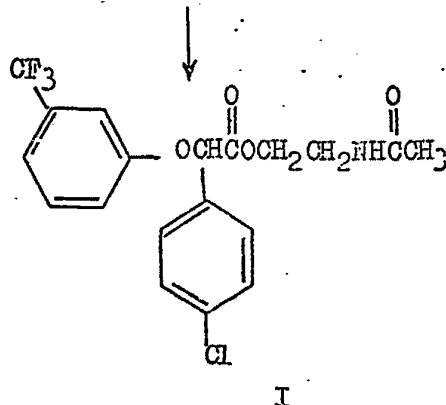
1 libre; sin embargo, se ha encontrado conveniente no aislar  
la sal intermedia si no tratarla directamente con una solu-  
ción acuosa para formar (3-trifluorometilfenoxi)-(4-clorofenil)-  
acetato de 2-acetamidoetilo (I). La reacción puede llevarse  
5 a cabo a una temperatura comprendida aproximadamente entre  
-20°C y 30°C. En general, la reacción con el ácido se efectúa  
a una temperatura comprendida entre -10°C y 0°C aproximadamen-  
te. La reacción inicial con el ácido se lleva a cabo emplean-  
do disolventes anhidros que son inertes o prácticamente iner-  
tes frente a las sustancias reaccionantes empleadas. Como  
10 ejemplos de disolventes que pueden ser utilizados citaremos  
la dimetilformamida, diclorometano, dimetilacetamida, xileno  
y similares. El iminoéster obtenido se trata después con una  
solución acuosa para dar el producto deseado. La siguiente  
15 ecuación ilustra este procedimiento empleando cloruro de hi-  
drógeno como ácido; sin embargo, se sobreentiende que pueden  
emplearse también otros ácidos funcionalmente equivalentes,  
como los definidos anteriormente, en otro proceso por lo de-  
más similar para dar un producto idéntico (I):





1

5



10

15

20

25

30

El (3-trifluorometilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de 2-acetamidoetilo es un sólido cristalino que puede ser purificado por recristalización de un disolvente único o de una mezcla de disolventes, por ejemplo por recristalización de un alcohol inferior como metanol, etanol, isopropanol y similares o de una mezcla de estos alcoholes inferiores. Asimismo, el producto puede ser recristalizado de una mezcla de tolueno y hexano.

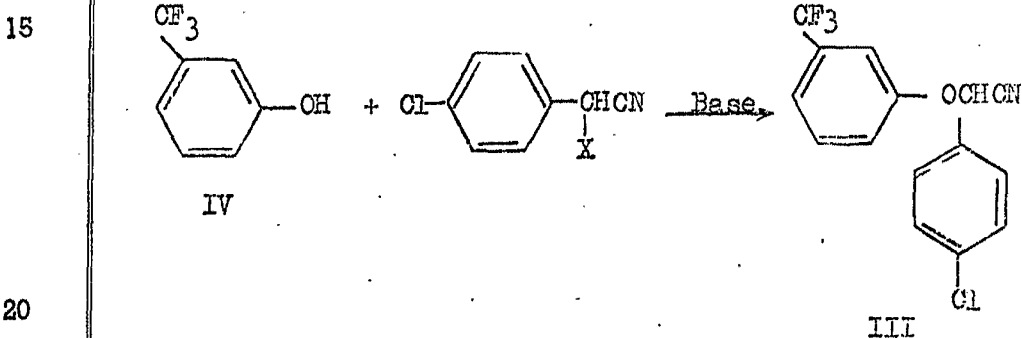
El (3-trifluorometilfenoxi)-(4-clorofenil)acetnitrilo empleado en la reacción anterior se prepara por tratamiento de 4-clorofenil- $\alpha$ -haloacetnitrilo con 3-trifluorometilfenol en presencia de una base, por ejemplo una base metálica alcalina o alcalino-térrea, tal como un alcóxido, carbonato, bicarbonato o hidróxido de metales alcalinos o alcalino-térreos, como carbonato potásico, carbonato cálcico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, metóxido sódico, metóxido potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, o hidróxido cálcico.

La elección del disolvente no es crítica para la reacción y, en general, el proceso puede llevarse a cabo en cualquier medio adecuadamente inerte en el que las sustancias reaccionantes sean razonablemente solubles. Sin embargo, la base empleada no tiene que ser apreciablemente soluble para



OCT. 1975

1 que la reacción transcurra. Los disolventes adecuados son, .  
por ejemplo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno o hidro-  
carburos alifáticos, acíclicos y aromáticos como pentano, he-  
xano, decano, dodecano, ciclohexano, benceno, tolueno, xileno  
5 y similares o alcoholes, por ejemplo alcoholes inferiores,  
como metanol, etanol y similares. Asimismo, el proceso puede  
llevarse a cabo a la temperatura ambiente pero, en la prác-  
tica, la reacción se facilita por aplicación de calor. En ge-  
neral, es más conveniente emplear temperaturas comprendidas  
10 entre unos 40°C y la temperatura de reflujo de la mezcla de  
reacción, durante un periodo de tiempo comprendido entre 1 y  
20 horas aproximadamente. La siguiente ecuación ilustra este  
proceso:



donde X es halógeno como bromo o cloro.

El 4-clorofenil- $\alpha$ -haloacetonitrilo empleado en la ecua-  
ción anterior puede ser preparado por tratamiento de 4-cloro-  
fenilacetonitrilo con un agente halogenante como bromo, cloro  
25 y similares, bajo condiciones de halogenación normales, para  
dar el producto deseado.

El siguiente ejemplo ilustra el procedimiento de esta  
invención. Sin embargo, el ejemplo es ilustrativo solamente  
y esta invención no debe considerarse limitada al mismo ya  
30 que pueden utilizarse otras condiciones de reacción y otros



1 reactivos funcionalmente equivalentes para dar el producto  
idéntico (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de  
2-acetamidoetilo.

EJEMPLO 1

5 (3-Trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de 2-acetamido-  
etilo

Etapa A: 4-Clorofenil- $\alpha$ -bromoacetonitrilo

Se calientan a 90°C en un baño de vapor 303,2 g (2,0  
moles) de 4-clorofenilacetonitrilo y se añaden 5 gotas de áci-  
10 do bromhídrico al 48 %. Después se añaden gota a gota a la  
masa fundida agitada 336 g (2,1 moles) de bromo durante un pe-  
riodo de 1 hora, a 90-95°C. La mezcla de reacción se calienta  
durante 15 minutos más y después se enfría. Entonces se aña-  
den 300 ml de benceno y se separan 100 ml de benceno por des-  
15 tilación a 80°C. Se enfría la solución, se filtra y se separa  
el benceno para dar 435,5 g de producto crudo que se extrae  
con 3 litros de hexano a 50-55°C. A la solución en hexano se  
añaden 100 ml de isopropanol y después se enfría a 25°C. El  
20 producto se recoge por filtración dando 235,2 g (rendimien-  
to: 57 %) de 4-clorofenil- $\alpha$ -bromoacetonitrilo, p.f. 46-49°C.

Etapa B: (3-Trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetonitrilo

A una solución de 16,2 g (0,1 moles) de 3-trifluorme-  
tilfenol y 23,05 g (0,1 moles) de 4-clorofenil- $\alpha$ -bromoaceto-  
25 nitrilo en 200 ml de cloruro de metileno se añaden 27,6 g  
(0,2 moles) de carbonato potásico. La mezcla de reacción se  
agita y se calienta a reflujo durante 5 horas. Después la mez-  
cla de reacción se enfría a 25°C y se lava con 300 ml de agua.  
La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y  
se separa el disolvente para dar (3-trifluormetilfenoxi)-(4-  
30 clorofenil)acetonitrilo crudo, que se emplea en la siguiente



1 etapa sin purificación.

Etapa C: (3-Trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de  
2-acetamidoetilo

5 Se añade (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetoni-  
trilo a una solución de 20,6 g (0,2 moles) de 2-acetamidoeta-  
nol en 25 ml de dimetilformamida anhidra. La mezcla de reac-  
ción se enfría a  $-10^{\circ}\text{C}$ , se satura con 50 g (1,37 moles) de  
cloruro de hidrógeno y se agita durante 5 horas entre  $-10$  y  
0 $^{\circ}\text{C}$ . A esta mezcla de reacción que contiene hidrocioruro de  
10 (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)iminoacetato de 2-aceta-  
midoetilo se añaden 200 ml de cloruro de metileno y después  
100 ml de agua. Se recoge la capa orgánica, se lava dos veces  
con 100 ml de agua cada vez y después se seca sobre sulfato  
magnésico. La solución seca se declora con carbón, se filtra  
15 y después se diluye lentamente con 1 litro de hexano para dar  
10,7 g (rendimiento: 25 %) de (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clo-  
rofenil)acetato de 2-acetamidoetilo, p.f.  $93-95^{\circ}\text{C}$ .

En resumen, la Patente de Invención que se solicita de-  
berá recaer sobre las siguientes:

20 REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de (3-tri-  
fluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de 2-acetamidoetilo  
que consiste en tratar (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofe-  
nil)acetonitrilo con 2-acetamidoetanol en presencia de un  
25 ácido, a una temperatura comprendida aproximadamente entre  
 $-20^{\circ}$  y  $30^{\circ}\text{C}$ , para formar el (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clo-  
rofenil)iminoacetato de 2-acetamidoetilo en forma de sal de  
adición de ácido, seguido de tratamiento con una solución -  
acuosa.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-

*M E*<sup>30</sup>



1 de el ácido es cloruro de hidrógeno, ácido p-toluensulfónico o trifluoruro de boro.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

5 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE (3-TRIFLUORMETILFENOXI)-(4-CLOROFENIL) ACETATO DE 2-ACETAMIDOETILO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de ocho páginas mecanografiadas.

10

Madrid, 10 de Julio de 1.973

BERNARDO UNGRIA  
p.p.

15

20

25

30