

REF: Case No. 15178



COTE//AGIK

Nº 416.767

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.

ANUNCIADO EN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE FENOXIACETATOS SUSTITUIDOS.-

Prioridad: Patente estadounidense, 3.711.447 del 13.7.72

REPRODUCTION
AND TRANSLATION
FOR INFORMATION
OF THE PUBLIC
IS PROHIBITED
WITHOUT THE
WRITTEN
CONSENT OF
THE
COMMISSION
OF PATENTS
AND TRADEMARKS



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

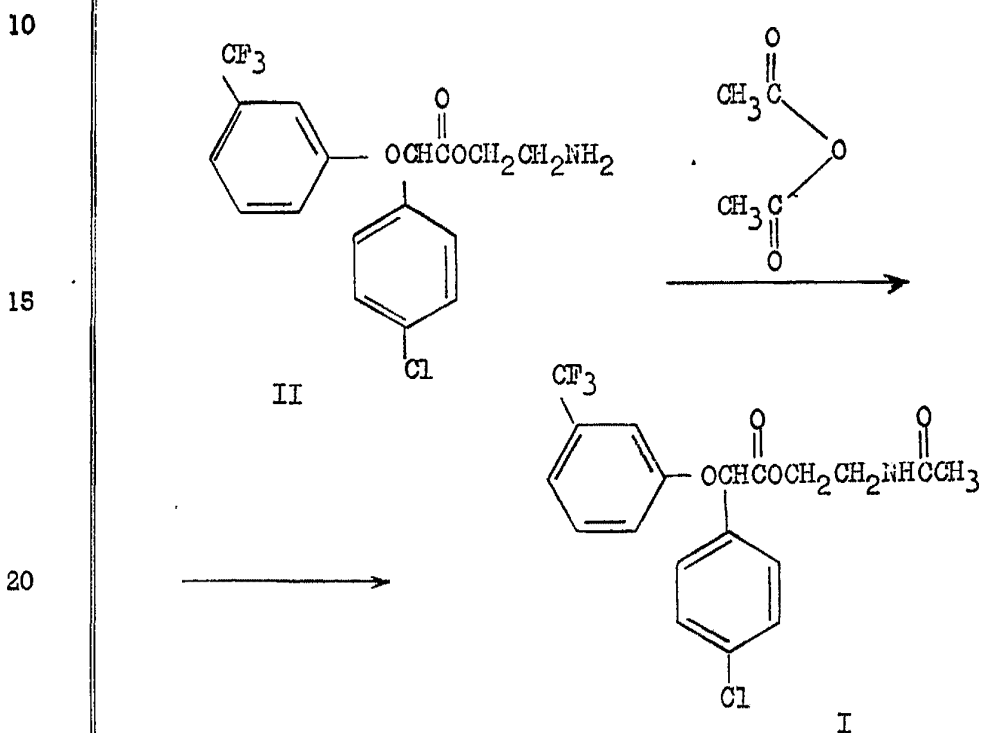
5 No existe un claro acuerdo sobre el papel real del coles-
terol y de los triglicéridos en la localización de placas
ateroscleróticas pero numerosos estudios apoyan el concepto
de que el colesterol y los triglicéridos desempeñan un impor-
tante papel en la patogénesis de la aterosclerosis debido a
que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

15 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,
triglicéridos y otros lípidos en el suero sanguíneo. Este com-
puesto induce una importante reducción de los niveles de co-
lesterol y triglicérido en el suero y consigue este resultado
con poca o ninguna irritación del tracto gastrointestinal.

20 De acuerdo con esta invención, la preparación de (3-
trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de 2-acetamido-
etilo se consigue por tratamiento de (3-trifluormetilfenoxi)-
(4-clorofenil)acetato de 2-aminoetilo o sus sales de adición
de ácido con un agente acetilante, por ejemplo anhídrido acé-
25 tico, cloruro de acetilo, cetena, N-acetilimidazol y simila-
res. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura com-
prendida aproximadamente entre -20°C y 100°C. La elección de
un disolvente no es crítica para la reacción y, en general,
el proceso puede ser llevado a cabo en cualquier disolvente
30 adecuadamente inerte en el que las sustancias reaccionantes



1 sean solubles, como ácido acético, benceno y similares. No
obstante, el ácido acético es el disolvente preferido. Cuando
do se emplea una sal de adición de ácido, la separación del
ácido se realiza por tratamiento con una base débil como car-
5 bonato potásico y similares. La siguiente ecuación ilustra es-
te método de preparación empleando anhídrido acético; sin em-
bargo, se sobreentiende que también pueden emplearse otros
agentes acetilantes capaces de proporcionar el radical aceti-
lo, en un proceso similar, para dar un producto idéntico (I):



El (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de
25 2-acetamidoetilo es un sólido cristalino que puede ser purifi-
cado por recristalización de un solo disolvente o de una mez-
cla de disolventes, por ejemplo por recristalización de un
alcanol inferior como metanol, etanol, isopropanol y simi-
lares o de una mezcla de estos alcanoles inferiores. Asimismo,
30 el producto puede ser recristalizado de una mezcla de tolueno

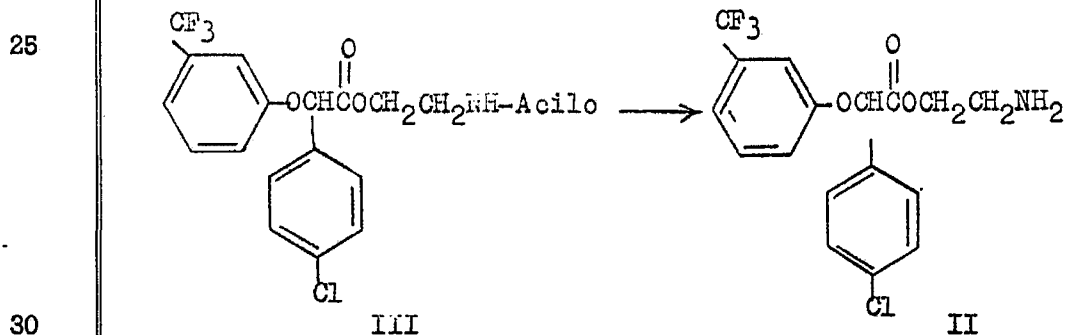


1 y hexano.

El (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de 2-aminoetilo (II) o sus sales de adición de ácido pueden ser preparados por uno cualquiera de dos procedimientos posibles.

5 El primer procedimiento consiste en tratar un (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de 2-aminoetilo N-acilado con un agente reductor, por ejemplo un ácido orgánico fuerte. El segundo método comprende la hidrogenación de (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de cianometilo en presencia
10 de un catalizador metálico, como paladio y similares.

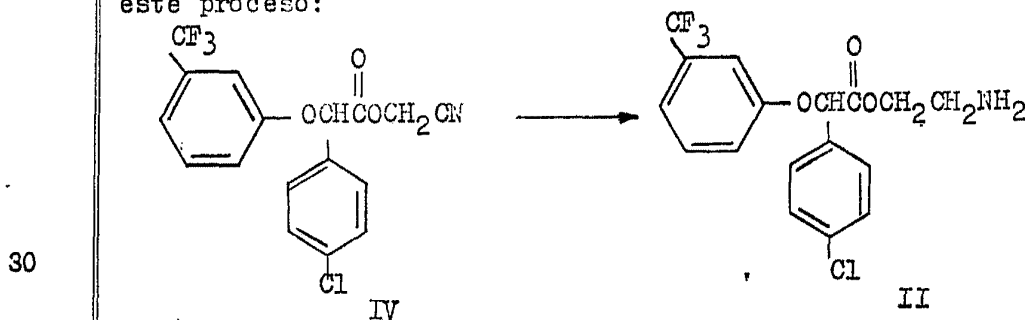
El primero de los procedimientos mencionados para la preparación de (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de 2-aminoetilo consiste en tratar un (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de 2-aminoetilo N-acilado con un ácido,
15 preferiblemente un ácido orgánico fuerte como trifluoracético, fluorhídrico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, p-toluen-sulfónico y similares. Esta reacción puede efectuarse a una temperatura comprendida aproximadamente entre -20° y 70°C, durante un periodo de tiempo de unas 0,5 horas a 5 horas. Aunque
20 el disolvente particular empleado no es crítico, se ha encontrado conveniente emplear como disolvente un exceso del ácido particular que se utiliza en la reacción. La siguiente ecuación ilustra este procedimiento:





1 donde el radical acilo es un radical aralcoxicarbonilo de un
solo núcleo, por ejemplo un radical fenilalcoxi(inferior)-
carbonilo sustituido o no sustituido, donde el sustituyente
es metoxi, cloro o nitro, tal como benciloxycarbonilo, 4-meto-
5 xibenciloxycarbonilo, 2-metoxibenciloxycarbonilo, 2,4-dimeto-
xibenciloxycarbonilo, 4-clorobenciloxycarbonilo, 4-nitroben-
ciloxy-carbonilo y similares.

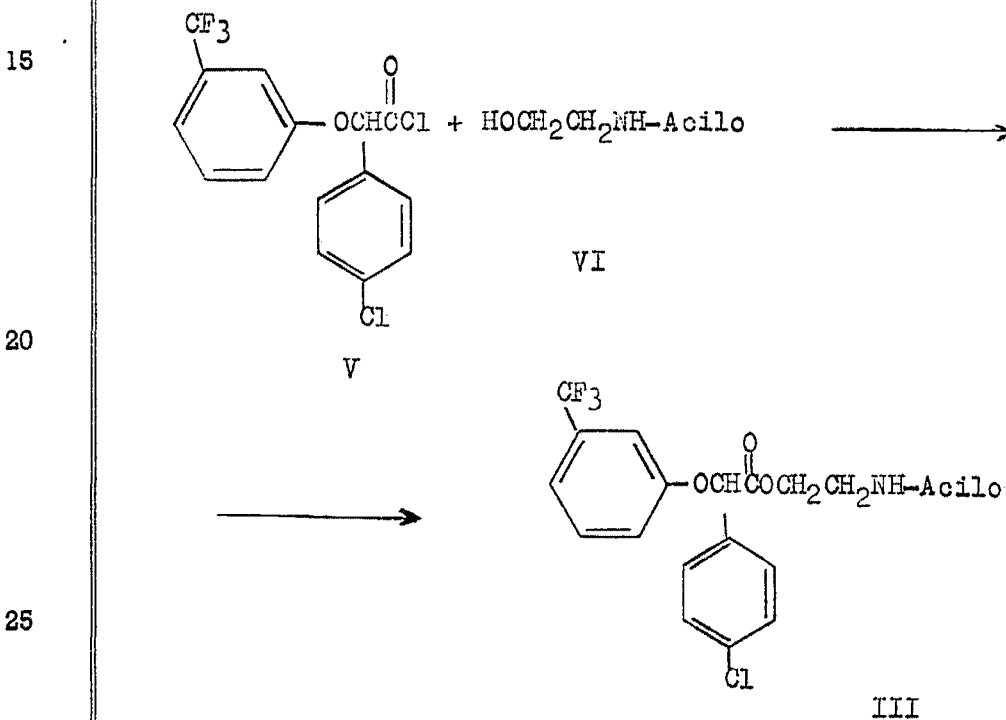
El segundo método de preparación de (3-trifluormetil-
fenoxi)-(4-clorofenil)acetato de 2-aminoetilo comprende la hi-
10 drogenación catalítica de (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofe-
nil)acetato de cianometilo, empleando como catalizador un ca-
talizador metálico como paladio y similares, con hidrógeno a
presión. Con fines de aislamiento, se ha encontrado convenien-
te emplear como disolvente un ácido orgánico que forme una
15 sal de adición de ácido del compuesto aminoetilico deseado.
Los ácidos que pueden ser empleados son los ácidos orgánicos,
por ejemplo ácido trifluoracético, ácido acético o ácidos
fuertes en disolventes apróticos, especialmente éteres, por
ejemplo ácido trifluoracético, ácido metanosulfónico, cloruro
20 de hidrógeno, ácido tricloroacético, ácido benzosulfónico,
ácido p-toluensulfónico, ácido p-nitrobenzosulfónico en éter
dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano, diglima
o triglima; asimismo, en disolventes aromáticos como benceno,
tolueno, xileno y similares. La siguiente ecuación ilustra
25 este proceso:



10 JUL 1970



1 El (3-trifluorometilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de
2-aminoetilo N-acilado se prepara por tratamiento de cloruro
de (3-trifluorometilfenoxi)-(4-clorofenil)acetilo con N-acil-
5 2-aminoetanol. Esta reacción puede ser efectuada a una tempe-
ratura comprendida aproximadamente entre -20°C y 100°C; sin
embargo, en general, la reacción se lleva a cabo convenien-
temente a la temperatura ambiente. Puede emplearse cualquier
disolvente que sea inerte o prácticamente inerte frente a las
sustancias reaccionantes, como benceno y similares. Se ha en-
10 contrado conveniente agregar a la mezcla de reacción una base
como piridina y similares para reaccionar con cualquier ácido
clorhídrico formado durante la reacción. La siguiente ecua-
ción ilustra este proceso:



donde acilo es el definido anteriormente.

30 El (3-trifluorometilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de
cianometil (IV) se prepara por tratamiento de cloruro de



1 (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetilo (V) con ciano-
hidrina de formaldehido en un disolvente adecuadamente inerte
o en una mezcla de disolventes inertes, como benceno-éter y si-
milares.

5 Los N-acil-2-aminoetánoles (VI) empleados en la prepa-
ración de (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de
N-acil-2-aminoetilo (III) son compuestos conocidos o pueden
ser preparados por tratamiento de 2-aminoetanol con un com-
puesto de fórmula acilo-X, donde "acilo" es el definido ante-
riormente y X es halógeno, como cloro y similares, en presen-
10 cia de una base como hidróxido sódico y similares.

Debido a la inestabilidad de alguno de los compuestos
acilo-X, especialmente los que contienen sustituyentes metoxi,
es necesario prepararlos inmediatamente antes de cada reac-
15 ción. Esta reacción comprende el tratamiento de un aralcanol
de un solo núcleo, por ejemplo un fenilalcanol inferior sus-
tituído o no sustituído, donde el sustituyente es metoxi, clo-
ro o nitro, con fosgeno en un disolvente inerte como éter
dietílico, a 0°C.

20 Los siguientes ejemplos ilustran el procedimiento de
esta invención. Sin embargo, los ejemplos son ilustrativos
solamente y esta invención no debe considerarse limitada a
los mismos ya que pueden emplearse otras condiciones de reac-
ción y otros reactivos funcionalmente equivalentes para dar
25 un producto idéntico (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)-
acetato de 2-acetamidoetilo.



1

EJEMPLO 1

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

5

Etapa A: (3-Trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de
N-(benciloxicarbonil)-2-aminoetilo

10

Se calientan a reflujo durante 2 horas 8,47 g (0,0256 moles) de ácido (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acético con 13,1 g (0,11 moles) de cloruro de tionilo. El exceso de cloruro de tionilo se separa a vacío a 80-90°C. El residuo de cloruro de (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetilo se enfría a 25°C y se disuelve en 10 ml de benceno. Esta solución se agrega durante un periodo de 5 minutos sobre 5 g (0,0256 moles) de N-(benciloxicarbonil)-2-aminoetanol, 2,43 g (0,0307 moles) de piridina y 50 ml de benceno. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora a 25-30°C. Se añaden 25 ml de éter y la mezcla se extrae sucesivamente con 25 ml de agua, dos veces con 25 ml de bicarbonato sódico al 10 % y otra vez con 50 ml de agua. La solución etéreo-bencénica se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el éter se separa para dar 12,5 g (rendimiento: 99,7 %) de (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de N-(benciloxicarbonil)-2-aminoetilo.

15

20

Análisis elemental para $C_{25}H_{21}ClF_3NO_5$:

Calculado: C, 59,12; H, 4,17; Cl, 6,98; F, 11,22; N, 2,76

Encontrado: C, 59,18; H, 4,18; Cl, 6,98; F, 10,95; N, 2,75.

25

Sustituyendo el N-(benciloxicarbonil)-2-aminoetanol empleado en la Etapa A por una cantidad equimolecular de N-(4-metoxibencilcarbonil)-2-aminoetanol, N-(2-metoxibenciloxicarbonil)-2-aminoetanol, N-(2,4-dimetoxibenciloxicarbonil)-2-aminoetanol, N-(4-clorobenciloxicarbonil)-2-aminoetanol y N-(4-nitrobenciloxicarbonil)-2-aminoetanol y siguiendo sus-

30



1 tancialmente el procedimiento allí descrito, se preparan, res-
pectivamente, (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato
de N-(4-metoxibencilcarbonil)-2-aminoetilo, (3-trifluormetil-
fenoxi)-(4-clorofenil)acetato de N-(2-metoxibenciloxicarbo-
5 nil)-2-aminoetilo, (3-trifluórmetilfenoxi)-(4-clorofenil)ace-
tato de N-(2,4-dimetoxibenciloxicarbonil)-2-aminoetilo, (3-
trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de N-(4-cloroben-
cilocarbonil)-2-aminoetilo y (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clo-
rofenil)acetato de N-(4-nitrobenciloxicarbonil)-2-aminoetilo.

10 Etapa B: (3-Trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de
2-aminoetilo, ácido trifluoracético

Se disuelven 6,04 g (0,0119 moles) de (3-trifluormetil-
fenoxi)-(4-clorofenil)acetato de N-(benciloxicarbonil)-2-ami-
noetilo en ácido trifluoracético y se calienta a 60°C duran-
te 1,3 horas. El ácido trifluoracético en exceso se separa a
15 vacío a 60°C. El residuo se transfiere a un embudo de separa-
ción y se sacude tres veces con 25 ml de hexano cada vez, de-
cantando la capa que sobrenada todas las veces. El producto
viscoso resultante se seca a vacío a 40-50°C para dar 5,78 g
20 de producto crudo. Una parte de este producto crudo (2,2 g)
se tritura con 13 ml de tetracloruro de carbono para dar
1,27 g de (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de
2-aminoetilo, ácido trifluoracético, prácticamente puro, p.f.
105-111°C.

25 Análisis elemental para $C_{19}H_{16}ClF_6NO_5$:
Calculado: C, 46,78; H, 3,31; Cl, 7,27; F, 23,37; N, 2,87
Encontrado: C, 45,58; H, 3,38; Cl, 7,20; F, 23,37; N, 3,26.

Sustituyendo el (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)-
acetato de N-(benciloxicarbonil)-2-aminoetilo empleado en la
30 Etapa B por una cantidad equimolecular de (3-trifluormetilfe-



1 noxi)-(4-clorofenil)acetato de N-(4-metoxibencilcarbonil)-2-
aminoetilo, (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de
N-(2-metoxibenciloxycarbonil)-2-aminoetilo, (3-trifluormetil-
5 fenoxi)-(4-clorofenil)acetato de N-(2,4-dimetoxibenciloxycar-
bonil)-2-aminoetilo, (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)-
acetato de N-(4-clorobenciloxycarbonil)-2-aminoetilo y (3-tri-
fluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de N-(4-nitrobencil-
10 oxycarbonil)-2-aminoetilo y siguiendo prácticamente el proce-
dimiento allí descrito, se obtiene (3-trifluormetilfenoxi)-
(4-clorofenil)acetato de 2-aminoetilo, ácido trifluoracético.

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

A una solución de 1,48 g (0,018 moles) de acetato só-
dico anhidro en 10 ml de ácido acético y 15 ml de anhídrido
15 acético se añaden 3 g (0,00615 moles) de (3-trifluormetilfe-
noxii) (4-clorofenil)acetato de 2-aminoetilo, ácido trifluor-
acético. La solución se agita durante 4 horas a 25°C. El anhí-
drido acético y el ácido acético se separan a vacío a 90°C.
El residuo se disuelve en éter y la solución etérea se lava
20 sucesivamente con 30 ml de agua, 30 ml de carbonato potásico
al 10 % y 30 ml de solución de cloruro sódico al 10 %. La capa
etérea se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se separa el
éter para dar el producto crudo que se disuelve en 4 ml de
25 tolueno al que se añaden 6 ml de hexano. El producto se reco-
ge y seca dando 1,35 g de (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofe-
nil)acetato de 2-acetamidoetilo prácticamente puro, p.f. 85-
88°C.

Análisis elemental para $C_{19}H_{17}ClF_3N$:

Calculado: C, 54,88; H, 4,12; Cl, 8,53; F, 13,71; N, 3,37

30 Encontrado: C, 54,63; H, 4,09; Cl, 8,58; F, 13,50; N, 3,25.



1 El (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de 2-acetamidoetilo puede ser recrystalizado de isopropanol para dar el producto con un punto de fusión de 93,5-95,5°C.

5 Sustituyendo el anhídrido acético empleado en la Etapa C por una cantidad equimolecular de cloruro de acetilo, cetena o N-acetilimidazol, el (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de 2-aminoetilo puede ser acetilado análogamente para dar el (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de 2-acetamidoetilo.

10 EJEMPLO 2

(3-Trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de 2-acetamidoetilo

Etapa A: (3-Trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de cianometilo

15 A una solución de 0,0256 moles de cloruro de (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetilo en 30 ml de benceno anhidro se añaden 0,05 moles de carbonato sódico que ha sido secado a vacío durante 18 horas a 120°C. A esta mezcla se añaden 0,0256 moles de cianohidrina de formaldehído en 20 ml de éter y la solución se agita durante 2 horas a 25°C. La mezcla de reacción se filtra para separar las sales inorgánicas y la solución etéreo-bencénica de (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de cianometilo se utiliza en la siguiente etapa sin nueva purificación.

25 Etapa B: (3-Trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de 2-aminoetilo, ácido trifluoracético

30 A la solución etéreo-bencénica de (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato de cianometilo de la Etapa A se añaden 2,92 g (0,0256 moles) de ácido trifluoracético y 1,0 g de paladio al 10 % en carbón. La mezcla de reacción se



1 coloca bajo una presión de hidrógeno de 45 psi (3,1 kg/cm²)
durante 3 horas, con agitación. El catalizador se separa por
filtración y los disolventes se separan a vacío para dar el
5 producto crudo que se tritura con 20 ml de tetracloruro de
carbono formando (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)aceta-
to de 2-aminoetilo, ácido trifluoracético, prácticamente puro,
p.f. 105-111°C.

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

10 Siguiendo prácticamente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 1, Etapa C, el (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofe-
nil)acetato de 2-aminoetilo, ácido trifluoracético, puede ser
convertido en (3-trifluormetilfenoxi)-(4-clorofenil)acetato
de 2-acetamidoetilo.

15 PREPARACION DE LOS MATERIALES DE PARTIDA

A. N-acil-2-aminoetanoles

N-(Benciloxycarbonil)-2-aminoetanol

Se disuelven 6,1 g (0,1 moles) de 2-aminoetanol en
50 ml de hidróxido sódico (2 N, 0,1 moles) y la solución se
20 enfría a 5°C. A esta solución se añaden gota a gota 16,0 g
(0,0942 moles) de cloroformiato de bencilo durante un perio-
do de 15 minutos. Se agregan otros 25 ml de hidróxido sódico
(2 N, 0,05 moles) cuando se ha añadido la mitad del cloroform-
miato de bencilo. La mezcla de reacción se agita durante me-
25 dia hora a 0°C. El sólido blanco se recoge y se lava con agua
fría. El producto se disuelve en 50 ml de éter y la solución
etérea se lava sucesivamente con 50 ml de agua (dos veces),
50 ml de ácido clorhídrico 2 N (dos veces) y 50 ml de agua
(dos veces). La solución etérea se seca sobre sulfato sódico,
30 se filtra y se separa el éter a vacío para dar 11,0 g (60 %)



1 de N-(benciloxicarbonil)-2-aminoetanol. El producto se cris-
taliza de 40 ml de éter di-isopropílico a -20°C . El producto
se recoge y se lava con una mezcla enfriada con hielo de
éter de petróleo en éter dietílico (4:1, 30 ml) para dar
5 6,13 g de N-(benciloxicarbonil)-2-aminoetanol. p.f. $45-50^{\circ}\text{C}$.

Siguiendo prácticamente el procedimiento antes descri-
to y sustituyendo el cloroformiato de bencilo por una canti-
dad equimolecular de cloroformiato de 4-metoxibencilo, cloro-
formiato de 2-metoxibencilo, cloroformiato de 2,4-dimetoxiben-
10 cilo, cloroformiato de 4-clorobencilo y cloroformiato de 4-
nitrobencilo, se obtienen, respectivamente, N-(4-metoxiben-
cilocarbonil)-2-aminoetanol, N-(2-metoxibenciloxicarbonil)-2-
aminoetanol, N-(2,4-dimetoxibenciloxicarbonil)-2-aminoetanol,
N-(4-clorobenciloxicarbonil)-2-aminoetanol y N-(4-nitrobencil-
15 oxicarbonil)-2-aminoetanol.

B. Compuestos acilo-X

Cloroformiato de 4-metoxibencilo

A una solución de 28,0 ml (0,406 moles) de fosgeno en
200 ml de éter dietílico, a 0°C , bajo atmósfera de nitrógeno,
20 se añaden gota a gota 27,6 g (0,2 moles) de alcohol 4-metoxi-
bencílico en 140 ml de éter dietílico, durante un periodo de
hora y media. El éter se separa a vacío para dar cloroformia-
to de 4-metoxibencilo que se utiliza inmediatamente.

Sustituyendo el alcohol 4-metoxibencílico por una can-
25 tidad equimolecular de alcohol 2-metoxibencílico, alcohol
2,4-dimetoxibencílico, alcohol 4-clorobencílico y alcohol
2-nitrobencílico, se obtienen, respectivamente, cloroformiato
de 2-metoxibencilo, cloroformiato de 2,4-dimetoxibencilo, clo-
roformiato de 4-clorobencilo y cloroformiato de 4-nitrobencilo.

30



1 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

5 1. Un Procedimiento para la preparación de fenoxia-
cetatos sustituidos que consiste en tratar (3-trifluormetil-
fenoxi)-(4-clorofenil)acetato de 2-aminoetilo o una de sus
sales de adición de ácido con un agente acetilante, a una
temperatura comprendida entre -20°C y 100°C.

10 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
el agente acetilante está seleccionado entre anhídrido acéti-
co, cloruro de acetilo, cetena o N-acetilimidazol.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde
el agente acetilante es anhídrido acético.

15 4. Un procedimiento según la Reivindicación 2, que
consiste en tratar (3-trifluormetil-fenoxi)-(4-clorofenil)ace-
tato de 2-aminoetilo, ácido trifluor-acético, con anhídrido
acético seguido de tratamiento con una base débil.

20 5. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE FENOXIACETATOS SUSSTITUI-
DOS.

25 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de catorce páginas mecanó-
grafiadas.

Madrid, 10 Julio 1.973
BERNARDO UNGRIA
P.P.

mle