



427013

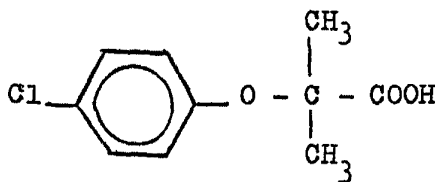
COFD/AGIK

PATENTE DE INVENCION QUE POR VEINTE AÑOS SE SOLICITA EN ESPAÑA A FAVOR DE ALTER, S.A., SOCIEDAD ESPAÑOLA, DOMICILIADA EN MADRID, MATEO INURRIA, 30, POR: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CIERTAS AMIDAS DEL ACIDO 2-(p-CLOROFENOXI)-2-METILPROPIONICO".

~~~~~

MEMORIA

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de ciertos derivados amídicos del ácido 2-(p-clorofenoxi)-2-metil-propiónico de fórmula (I),

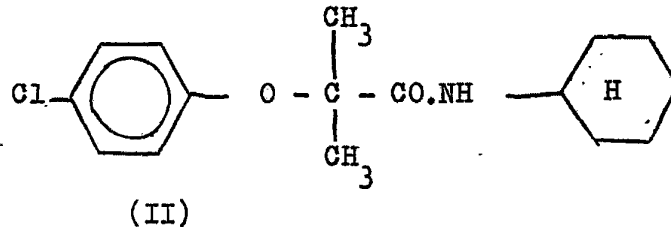


(I)

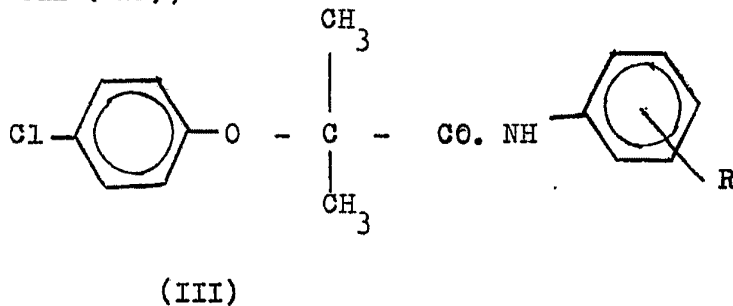


5

Las amidas comprendidas en este procedimiento incluyen a la ciclohexil-amina de fórmula (II),



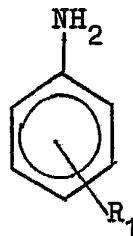
y las anilidas representadas por la fórmula general (III),



10

donde el sustituyente R representa a: 4-F ; 4-Cl ; 4-Br ; 4-I ; 3-CF<sub>3</sub> ; 4-CF<sub>3</sub> ; 2,4-diF ; 2,4-diCl ; 2-Cl,5-CF<sub>3</sub> ; 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y 4-NO<sub>2</sub>.

La reacción entre el ácido (I) y la ciclohexilamina o las aminas aromáticas de fórmula general (IV),



15

donde R<sub>1</sub> tiene el mismo significado que el sustituyente R antes mencionado, constituye la esencia de esta invención. Esta reacción puede llevarse a cabo ventajosamente en el seno de un disolvente inerte, tal como dioxano seco, y en presencia de tricloruro de fósforo como agente - -

20



25 halógeno, operando a temperaturas comprendidas entre los 80 y 105°C, y por períodos de reacción que según los casos, pueden oscilar entre las 4-6 horas; bien entendido que ni el disolvente, ni el agente halogenante, temperatura o tiempo de reacción indicados tienen otros carácter distinto del meramente ilustrativo.

30 Los ejemplos siguientes, que no deben considerarse limitativos de la invención, ilustran los principales aspectos antes mencionados. En todos ellos las temperaturas que aparecen se expresan en grados centígrados.

35 Los productos que se pueden obtener utilizando el procedimiento a que hace mención esta invención, pueden ser potencialmente útiles como agentes hipolipídicos. Así, los derivados citados como ejemplo en esta memoria, presentan cierta actividad hipolipídica.

#### EJEMPLOS.

40 METODO GENERAL DE OBTENCION DE LAS AMIDAS DEL ACIDO 2(p-clorofenoxi)-2-metilpropiónico.

45 A una solución de 0,02 moles del ácido 2(p-clorofenoxi)-2-metilpropiónico (4,28 grs.) y 0,03 moles de la amina correspondiente en 60 ml de dioxano seco, se le adiciona 2,5 ml de tricloruro de fósforo disuelto en 10 ml de dioxano seco. La solución resultante se calienta durante un período de tiempo adecuado y luego se enfría. Se vierte sobre hielo picado y el sólido resultante se lava con agua. Utilizando este método general, se - -

50



obtienen los siguientes derivados, en los que se indica la temperatura y tiempo de reacción, disolvente empleado en la recristalización, punto de fusión del compuesto y su análisis elemental.

55

EJEMPLO 1.

Ciclohexil amida del ácido 2-(p-clorofenoxi)-2-metilpropiónico.

Temperatura de la reacción : 80°.

Tiempo de la reacción: 6 horas.

60

Recristalización de acetona.

Punto de fusión: 117-118°

Análisis calculado para  $C_{16}H_{22}ClNO_2$  : -  
C, 65,08% ; H, 7,46% ; N, 4,75%.

65

Encontrado . . . . . : C, 65,11% ; H, 7,43% ;  
N, 4,89%.

EJEMPLO 2.

4-Fluorofenil anilida del ácido 2-(p-clorofenoxi)-2-metilpropiónico.

Temperatura de la reacción : 105°.

70

Tiempo de la reacción : 5 horas.

Recristalización de metanol.

Punto de fusión: 119-120°.

Análisis calculado para  $C_{16}H_{15}ClFNO_2$  : -  
C, 62,54% ; H, 4,89% ; N, 4,56%.

75

Encontrado . . . . . : C, 62,21% ; H, 4,73% ;



N, 4,31%.

EJEMPLO 3.

4-Clorofenil anilida del ácido 2-(p-clorofe-  
noxi)-2-metilpropiónico.

80                    Temperatura de la reacción : 105°.

Tiempo de la reacción : 5 horas.

Recristalización de metanol.

Punto de fusión : 137-138°.

85                    Análisis calculado para  $C_{16}H_{15}Cl_2NO_2$  : -  
C, 59,26% ; H, 4,63% ; N, 4,32%.

Encontrado . . . . . : C, 59,01% ; H, 4,67% ;  
N, 4,27%.

EJEMPLO 4.

90                    4-Bromofenil anilida del ácido 2-(p-clorofe-  
noxi)-2-metilpropiónico.

Temperatura de la reacción : 105°.

Tiempo de la reacción : 5 horas.

Recristalización de acetona.

Punto de fusión : 134-135°.

95                    Análisis calculado para  $C_{16}H_{15}BrClNO_2$  : -  
C, 52,17% ; H, 4,08% ; N, 3,80%.

Encontrado . . . . . : C, 52,27% ; H, 3,93% ;  
N, 3,65%.

6.-



EJEMPLO 5.

100 4-Yodofenil anilida del ácido 2-(p-clorofeno-  
xi)-2-metilpropiónico.

Temperatura de la reacción : 105º.

Tiempo de la reacción : 4 horas.

Recristalización de acetona.

105 Punto de fusión : 121-122º.

Análisis calculado para  $C_{16}H_{15}Cl$  <sup>I</sup> $(NO_2)_2$  : -  
C, 46,26% ; H, 3,61% ; N, 3,37%.

Encontrado . . . . . : C, 46,18% ; H, 3,57% ;  
N, 3,25%.

110 EJEMPLO 6.

3-Triflurometilfenil anilida del ácido 2-(p-  
clorofenoxi)-2-metilpropiónico.

Temperatura de la reacción : 80ºC.

Tiempo de la reacción : 5 horas.

115 Recristalizado de metanol.

Punto de fusión : 108º.

Análisis calculado para  $C_{17}H_{15}ClF_3NO_2$  : -  
C, 57,14% ; H, 4,20% ; N, 3,92%.

Encontrado . . . . . : C, 57,24% ; H, 4,17% ;  
120 N, 3,81%.

EJEMPLO 7.

4-Trifluorofenil anilida del ácido 2-(p-clo-



rofenoxi)-2-metilpropiónico.

- Temperatura de la reacción : 80º.
- 125 Tiempo de la reacción : 4 horas.
- Recristalización de metanol.
- Punto de fusión : 109-110º.
- Análisis calculado para  $C_{17}H_{15}ClF_3NO_2$  : -  
C, 57,14% ; H, 4,20% ; N, 3,92%.
- 130 Encontrado . . . . . : C, 57,00% ; H, 4,26% ;  
N, 3,78%.

EJEMPLO 8.

2,4-Difluorofenil anilida del ácido 2-(p-clo-  
rofenoxi)-2-metilpropiónico.

- 135 Temperatura de la reacción : 105º.
- Tiempo de la reacción : 6 horas.
- Recristalización de metanol.
- Punto de fusión : 60-61º.
- Análisis calculado para  $C_{16}H_{14}ClF_2NO_2$  : -  
140 C, 59,08% ; H, 4,31% ; N, 4,31%.
- Encontrado . . . . . : C, 59,10% ; H, 4,33% ;  
N, 4,19%.

EJEMPLO 9.

2,4-Diclorofenil anilida del ácido 2-(p-clo-  
rofenoxi)-2-metilpropiónico.

- 145 Temperatura de la reacción : 80º.

8.-

5



Tiempo de la reacción : 6 horas.

Recristalización de metanol.

Punto de fusión : 101-102°.

150

Análisis calculado para  $C_{16}H_{14}Cl_3NO_2$  : -  
C, 53,63% ; H, 3,91% ; N, 3,91%.

Encontrado . . . . . : C, 53,41% ; H, 3,83% ;  
N, 3,96%.

EJEMPLO 10.

155

2-Cloro-5-trifluorometilfenil anilida del ácido  
2-(p-clorofenoxi)-2-metilpropiónico.

Temperatura de la reacción : 105°.

Tiempo de la reacción : 6 horas.

Recristalización de metanol.

160

Punto de fusión : 79-80°.

Análisis calculado para  $C_{17}H_{14}Cl_2F_3NO_2$  : -  
C, 52,04% ; H, 3,57% ; N, 3,57%.

Encontrado . . . . . : C, 52,24% ; H, 3,29% ;  
N, 3,49%.

165

EJEMPLO 11.

4-Amino-N,N-dimetilfenil anilida del ácido  
2-(p-clorofenoxi)-2-metilpropiónico.

Temperatura de la reacción : 80°.

Tiempo de la reacción : 6 horas.

170

Recristalización de acetona.



Punto de fusión : 127-128° .

Análisis calculado para  $C_{18}H_{21}ClN_2O_2$  : -  
C, 65,06% ; H, 6,33% ; N, 8,43%.

175

Encontrado . . . . . : C, 65,28% ; H, 6,41% ;  
N, 8,43%.

EJEMPLO 12.

4-Nitrofenil anilida del ácido 2-(p-clorofe-  
noxi)-2-metilpropiónico.

Temperatura de la reacción : 80°.

180

Tiempo de la reacción : 6 horas.

Recristalización de acetona.

Punto de fusión : 163°.

Análisis calculado para  $C_{16}H_{15}ClN_2O_4$  : -  
C, 57,49% ; H, 4,49% ; N, 8,38%.

185

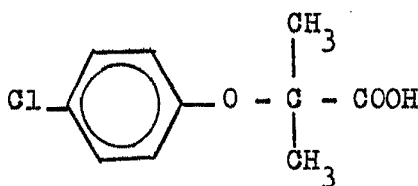
Encontrado . . . . . : C, 57,62% ; H, 4,50% ;  
N, 8,26%.

REIVINDICACIONES

En resumen, los puntos para los que se deman-  
da protección, son los siguientes:

190

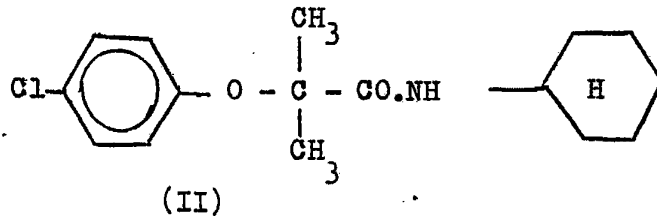
1ª.- "Un procedimiento de preparación de cier-  
tas amidas del ácido 2-(p-clorofenoxi)-2-metilpro-  
piónico de fórmula (I)



(I)

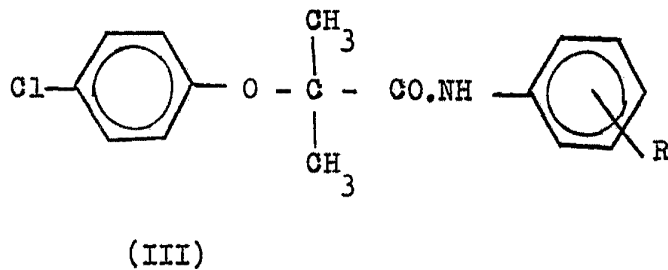


Las amidas comprendidas en este procedimiento incluye a la ciclohexilamida de fórmula (II)



195

y a las anilidas representadas por la fórmula general (III),

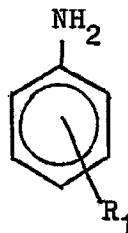


donde el sustituyente R representa a : 4-F ; 4-Cl ; 4-Br ; 4-I ; 3-CF<sub>3</sub> ; 4-CF<sub>3</sub> ; 2,4-diF ; 2,4-diCl ; 2-Cl,5-CF<sub>3</sub> ; 4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> y 4-NO<sub>2</sub>.

200

2ª.- "Un procedimiento de preparación de ciertas amidas del ácido 2-(p-clorofenoxi)-2-metilpropiónico", según la reivindicación primera, caracterizado porque la reacción entre los compuestos (I) y la ciclohexilamina o las aminas aromáticas de fórmula general (IV), donde R<sub>1</sub>

205



tiene el mismo significado que el sustituyente R antes mencionado, se lleva a cabo en el seno de un disolvente inerte y en presencia de un compuesto halogenante.





210

3ª.- "Un procedimiento de preparación de ciertas amidas del ácido 2-(p-clorofenoxi)-2-metilpropiónico", según las reivindicaciones primera y segunda, caracterizado porque el disolvente empleado es el dioxano.

215

4ª.- "Un procedimiento de preparación de ciertas amidas del ácido 2-(p-clorofenoxi)-2-metilpropiónico", según las reivindicaciones primera, segunda y tercera, caracterizado porque el compuesto halogenante es el tricloruro de fósforo.

220

5ª.- "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE CIERTAS AMIDAS DEL ACIDO 2-(p-CLOROFENOXI)-2-METILPROPIONICO".

La presente Memoria, consta de ONCE HOJAS mecanografiadas a doble espacio, por una sola cara y de DOSCIENTAS VEINTIDOS LINEAS.

Madrid, 5 de Junio de 1.974,

P. A.

