

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

64539

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 q, 14/04

Zgłoszono: 22.IX.1967 (P 122 694)

Pierwszeństwo: 03.X.1966 Stany
Zjednoczone
Ameryki

MKP C 07 c, 59/26

Opublikowano: 15.V.1972



Właściciel patentu: Merck and Co., Inc., Rahway (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych estrowych i amidowych kwasu 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorowcofenylooctowego

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych estrowych i amidowych kwasu 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorowcofenylooctowego o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza jednopierścieniową niższą grupę aryloalkoksyloową, na przykład fenyloalkoksyloową, taką, jak grupa benzyloksyloowa lub fenyloetoksyloową, niższą grupę dwualkiloaminoalkoksyloową oraz jej nietoksyczne, dopuszczalne w lecznictwie sole addycyjne z kwasami, na przykład grupę dwumetyloaminoetoksyloową, dwumetyloaminoetoksyloową, dwumetyloaminoetoksyloową lub grupę dwumetyloaminoetoksyloową związaną addycyjnie z kwasem chlorowodorowym, cytrynowym itp., niższą grupę alkanamidoalkoksyloową, taką, jak grupa formamidoetoksyloową, acetamidoetoksyloową, acetamidopropoksyloową, niższą grupę benzamidoalkoksyloową, na przykład grupę benzamidoetoksyloową lub benzamidopropoksyloową, niższą grupę ureidoalkoksyloową, np. grupę ureidoetoksyloową lub 1-metylo-2-ureidoetoksyloową, niższą grupę N'-alkilo-ureidoalkoksyloową o ogólnym wzorze $R^1 \text{NH}-\text{CONH}-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{O}-$, w którym R^1 oznacza niższy rodnik alkilowy, a n oznacza liczbę całkowitą 1—5, na przykład grupę N'-etylo-ureidoetoksyloową, N-etylo-ureidopropoksyloową itp., niższą grupę karbamiloalkoksyloową, taką jak na przykład grupa karbamilometoksyloową lub karbamiloetoksyloową, niższą grupę alkoksyloową podstawioną grupą chlorowcofenoksyloową, na przykład grupę 2-(4-chlorofenoksy)-etoksyloową, 2-(4-chlorofenoksy)-2-metylopropoksyloową itp., grupę fenoksyloową podstawioną grupą karbamiloową, na przykład grupę 2-karbamilofenoksyloową, niższą

2 grupę karboksyalkiloaminową oraz jej nietoksyczne, odpowiednie pod względem farmakologicznym, sole addycyjne z aminami, na przykład grupę karboksymetyloaminową, jej addycyjną sól z cykloheksyloaminą, grupę karboksyetyloaminową, niższą grupę N,N-dwualkiloaminoalkiloaminową oraz jej nietoksyczne, odpowiednie pod względem farmakologicznym sole addycyjne z kwasami, na przykład grupę N,N-dwumetyloaminoetyloaminową związaną addycyjnie z chlorowodorem, grupę N,N-dwumetyloaminoetyloaminową, jej sól addycyjną z kwasem cytrynowym lub grupę N,N-dwumetyloaminopropyloaminową związaną addycyjnie z kwasem cytrynowym, niższą grupę alkiloaminową, podstawioną chlorowcem, na przykład grupę 2-chloroetyloaminową, 4-chlorobutyloaminową, niższą grupę alkiloaminową podstawioną grupą hydroksyloową, na przykład grupę 2-hydroksyetyloaminową, 3-hydroksypropyloaminową, niższą grupę alkiloaminową podstawioną niższym rodnikiem alkaniloalkoksylowym, na przykład grupę acetoksyetyloaminową lub acetoksypropyloaminową, grupę ureidową, niższą grupę alkoksycarbonyloaminową, na przykład grupę metoksykarbonyloaminową (to jest $-\text{NHCOOCH}_3$), grupę etoksykarbonyloaminową (to jest $-\text{NHCOOC}_2\text{H}_5$), zaś X oznacza atom chlorowca, na przykład atom chloru, bromu, fluoru lub jodu.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają zdolność obniżania stężenia cholesterolu, trójglicerydów oraz innych lipidów w osoczu krwi.

Szczególnie korzystne właściwości mają estry kwasu 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorowcofenylooctowego o

ogólnym wzorze 1a, w którym R^2 oznacza niższy rodnik fenyloalkilowy, np. rodnik benzylowy, niższą grupę alkanoamidoalkilową, np. acetamidoetylową albo niższą grupę benzamidoalkilową, np. benzamidoetylową, a X ma wyżej podane znaczenie. Związki te wykazują szczególnie dobre działanie hypcholesterolemiczne i typolipemiczne.

Związki o wzorze 1, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie, zgodnie z wynalazkiem wytwarza się w ten sposób, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z czynnikiem chlorowcującym i otrzymany halogenek kwasu o wzorze ogólnym 3, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a X^1 oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z alkoholem lub aminą o ogólnym wzorze HR, w którym R ma wyżej podane znaczenie.

Reakcję chlorowcowania związków o ogólnym wzorze 2 prowadzi się w znany sposób, stosując znane środki chlorowcujące, np. chlorek sulfonylu. Reakcję halogenku kwasu o wzorze ogólnym 3 z alkoholem lub aminą o ogólnym wzorze HR prowadzi się korzystnie w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak dimetyloformamid lub czterowodorofuran, przy czym przeważnie reakcja ta przebiega dostatecznie szybko w temperaturze pokojowej. W niektórych przypadkach proces przyspiesza się przez ogrzanie do temperatury około 80–100°C. Otrzymane związki o wzorze 1 wyosabia się w znany sposób, np. przez oddestylowanie rozpuszczalnika, rekrytalizację itp. Związki, w których R oznacza np. niższą grupę dwualkilaminoalkoksylową, dwualkilaminoalkilaminową lub karboksylalkilaminową, można traktować kwasem lub zasadą, otrzymując krystaliczne sole addycyjne, które oczyszcza się następnie w znany sposób.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2 mogą występować w postaci stereoisomerów lub mieszanin racemicznych i w zależności od rodzaju użytego związku wyjściowego otrzymuje się związki o wzorze 1 w postaci izomerów prawo- lub lewoskrętnych albo mieszanin racemicznych.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 2 wytwarza się w ten sposób, że 4-chlorowcofenyloacetonitryl o wzorze ogólnym 4, w którym X ma wyżej podane znaczenie, traktuje się wodnym roztworem zasady, np. wodorotlenku sodowego, a następnie mocnym kwasem, takim, jak kwas siarkowy, otrzymując kwas 4-chlorowcofenylooctowy o ogólnym wzorze 5, w którym X ma wyżej podane znaczenie. Kwas ten poddaje się następnie reakcji z chlorkiem sulfonylu, bromuje i estryfikuje niższym alkoholem, np. metanolem, otrzymując ester o ogólnym wzorze 6, w którym X ma wyżej podane znaczenie. Ester ten poddaje się reakcji z 3-trójfluorometylofenolem w obecności mieszaniny niższego alkanolanu sodowego i alkoholu, otrzymując ester kwasu 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorowcofenylooctowego o ogólnym wzorze 7, w którym X ma wyżej podane znaczenie.

Ester ten hydrolizuje się w znany sposób, np. przez traktowanie zasadą i następnie kwasem, otrzymując kwas o wzorze ogólnym 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie. Kwas ten przeprowadza się następnie wyżej opisanym sposobem w halogenek kwasu, który następnie poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym HR, w którym R ma wyżej podane znaczenie, otrzymując związek o wzorze ogólnym 1, w którym R i X mają wyżej podane znaczenie. Przebieg tego pro-

cesu przedstawia schemat 1. W schemacie tym jako niższy alkohol podano metanol, a jako środek chlorowcujący — chlorek sulfonylu, ale można również stosować inne alkohole, np. etanol, propanol lub izopropanol oraz inne środki chlorowcujące.

Inny sposób polega na tym, że kwasu 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorowcofenylooctowego o wzorze 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie, nie przeprowadza się w halogenek, lecz bezpośrednio poddaje reakcji z niższym halogenkiem dwualkilaminoalkilowym o ogólnym wzorze $X^1-C_nH_{2n}-NR^3R^4$, w którym X^1 i n mają wyżej podane znaczenie, a R^3 i R^4 oznaczają niższe rodniki alkilowe, np. rodniki metylowe, etylowe itp. Otrzymuje się wówczas związek o wzorze 1b, w którym X, R^3 , R^4 i n mają wyżej podane znaczenie. Reakcję tę, której przebieg przedstawia schemat 2, prowadzi się korzystnie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu kilku godzin.

Dotychczas nie ma jeszcze jednolitego poglądu na temat faktycznej roli syntezy cholesterolu i trójglicerydów w lokalizacji płytek arteriosklerotycznych, lecz wiele badań stanowi podstawę dla poglądu, że cholesterol i trójglicerydy odgrywają główną rolę w patogenezie arteriosklerozy, ponieważ obok innych lipidów i fibryny gromadzą się one we wnętrzu arterii, powodując korozję tętnic.

Cholesterol i trójglicerydy zawarte są w mniejszym lub większym stopniu we wszystkich typowych dietach oraz są również syntetyzowane przez ustrój ze związków pośrednich, pochodzących z przemiany materii. Z tego względu pożądane jest opracowanie środków chemoterapeutycznych, które mogłyby obniżyć poziom cholesterolu i trójglicerydów w osoczu krwi. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku odpowiadają tym wymaganiom i wykazują dobre działanie hypcholesterolemiczne i hypolipemiczne. Ponadto dodatkową zaletą niektórych produktów wytwarzanych sposobem według wynalazku, na przykład 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctanu 2-acetamidoetylu, 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctanu benzylu i 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctanu 2-benzamidoetylu, jest to, że obok dobrego działania hypcholesterolemicznego i hypolipemicznego nie powodują one wcale lub prawie wcale podrażnień żołądka.

Przykład I. 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctan 2-acetamidoetylu.

Etap A. Kwas 4-chlorofenylooctowy. 151,5 g (1,0 mola), 4-chlorofenyloacetonitrylu miesza się z 1 l 20% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego i mieszając ogrzewa na łaźni parowej w ciągu 20 godzin. Następnie roztwór ten ochładza się i ekstrahuje eterem w celu usunięcia zanieczyszczeń oleistych. Z kolei wodną warstwę zakwasza się stężonym kwasem siarkowym, oziębia do temperatury 5°C, wykrystalizowany produkt odsącza, przemycza wodą, suszy i przekrystalizowuje z 700 ml 70% etanolu. Otrzymuje się 165 g (97% wydajności teoretycznej) kwasu 4-chlorofenylooctowego o temperaturze topnienia 103–105°C.

Etap B. (4-chlorofenylo)bromooctan metylu. 170 g (1,0 mola) kwasu 4-chlorofenylooctowego oraz 150 g (1,25 mola) chlorku tionylu umieszcza się w 2-litrowej kolbie wyposażonej w mieszadło, chłodnicę zwrotną i wkraplacz. Mieszaninę tę miesza się i utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin, po czym mieszając wkrapla 160 g (1,0 mola) bromu w ciągu 3 godzin, po czym

utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 20 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej i dodaje 1 litr metanolu, początkowo powoli, a później szybciej, gdy uspokoi się początkowa reakcja egzotermiczna. Nadmiar metanolu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość traktuje wodą. Następnie przeprowadza się ekstrakcję za pomocą eteru, wyciąg eterowy osusza nad siarczanem magnezowym i oddestylowuje. Otrzymuje się 212 g (80% wydajności) 4-chlorofenylo bromooctanu fenylu w postaci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 96–100°C (1 mm Hg).

Etap C. 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctan metylu. Do roztworu 0,125 mola metanolanu sodowego w 125 ml metanolu dodaje się roztwór 20,4 g (0,125 mola) 3-trójfluorometylofenolu w 25 ml metanolu i następnie roztwór 31,9 g (0,125 mola) 4-chlorofenylo bromooctanu metylu w 25 ml metanolu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą w stanie wrzenia przez okres 15 godzin i zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie do pozostałości dodaje się 500 ml eteru i 150 ml wody, oddziela warstwę wodną, przemywa ją rozcieńczonym roztworem wodorotlenku sodowego i następnie wodą, osusza i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z 70 ml metylocykloheksanu, otrzymując 28,0 g (65% wydajności) 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctanu metylu o temperaturze topnienia 86–88°C.

Etap D. Kwas 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctowy. Roztwór 28,0 g (0,812 mola) 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctanu metylu w 220 ml 90% metanolu zawierającego 18,2 g (0,325 mola) wodorotlenku potasowego podgrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Po odpędzeniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem do pozostałości dodaje się 750 ml wody. Otrzymany roztwór traktuje się węglem drzewnym, filtruje i zakwasza kwasem solnym. Otrzymany kwas 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctowy wydziela się w postaci oleju, który wkrótce zestala się (temperatura topnienia 91–96°C). Po przekrystalizowaniu z metylocykloheksanu otrzymuje się 23,4 g (87,3% wydajności) produktu o temperaturze topnienia 99–101°C.

Etap E. Chlorek 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenyloacetyl. Do zawiesiny 100 g (0,3 mola) kwasu 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctowego w 125 ml chloroformu dodaje się w ciągu 5 minut 44,5 g (0,375 mola) chlorku tionylu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut i następnie ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w stanie wrzenia przez okres 6 godzin. Mieszanina reakcyjna staje się przezroczystym jednorodnym roztworem zaraz po osiągnięciu temperatury wrzenia. Po zakończeniu reakcji usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik i lotne produkty reakcji. Jako oleistą pozostałość otrzymuje się 105 g (wydajność prawie teoretyczna) chlorku 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenyloacetyl o wysokim stopniu czystości.

Etap F. 3-trójfluorometylo-4-chlorofenylooctan 2-acetamidoetylu. Do mieszaniny 6,19 g (0,06 mola) acetamidoetanolu, 70 ml dwumetyloformamidu i 5,4 ml pirydyny dodaje się w ciągu 30 minut roztwór 20,9 g (0,6 mola) chlorku 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenyloacetyl w 25 ml eteru, utrzymując temperaturę 5°C. W trakcie tej czynności mieszaninę reakcyjną miesza się i

chroni przed dostępem wilgoci, z powietrza. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 5°C i pozostawia w temperaturze pokojowej na 16 godzin. Z kolei dodaje się 300 ml wody i 100 ml eteru, oddziela warstwę wodną i dwukrotnie poddaje ją ekstrakcji eterem (porcje po 100 ml). Wyciągi eterowe łączy się i zatęża. Otrzymuje się 23,2 krystalicznej pozostałości o temperaturze topnienia 82–89°C, a po przekrystalizowaniu z alkoholu izopropylowego otrzymuje się 15,3 g 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctanu 2-acetamidoetylu o temperaturze topnienia 93,5–95,5°C.

Skład dla $C_{19}H_{17}ClF_3NO_4$:

Wyliczony: C = 54,88%, H = 4,12%, N = 3,37%

Znaleziony: C = 54,82%, H = 4,19%, N = 3,35%

Przykład II. 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctan 2-benzamidoetylu. Postępując w sposób opisany w przykładzie I F, lecz stosując zamiast acetamidoetanolu benzamidoetanol (7,91 g, 0,06 mola), po odparowaniu roztworu eterowego otrzymuje się krystaliczną pozostałość. Po dalszym przekrystalizowaniu z metylocykloheksanu otrzymuje się czysty 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctan 2-benzamidoetylu o temperaturze topnienia 90–92°C.

Skład dla $C_{24}H_{19}ClF_3NO_4$:

Wyliczony: C = 60,32%, H = 4,01%, N = 2,93%

Znaleziony: C = 60,22%, H = 3,77%, N = 2,95%

Przykład III. 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctan 2-dwuetyloaminoetylu oraz jego sól z kwasem cytrynowym. Do roztworu 19,8 g (0,06 mola) kwasu 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctowego w 250 ml alkoholu izopropylowego dodaje się 8,29 g (0,06 mola) chlorku 2-dwuetyloaminoetylu. Roztwór ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16 godzin i następnie rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w eterze, po czym otrzymany roztwór ekstrahuje rozcieńczonym roztworem kwaśnego węgla potasowego i następnie wodą. Roztwór eterowy osusza się nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje eter pod zmniejszonym ciśnieniem. 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctan 2-dwuetyloaminoetylu otrzymuje się jako lepłą oleistą pozostałość (21,0 g).

Cytrynian 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctanu sporządza się drogą reakcji powyższego oleistego produktu z równoważną ilością moli kwasu cytrynowego w roztworze etanolowym. Wytrąca się krystaliczny produkt, który następnie przekrystalizowuje się z acetonitrylu. Otrzymuje się sól z kwasem cytrynowym 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctanu 2-dwuetyloaminoetylu o temperaturze topnienia 116,5–119°C.

Skład dla $C_{21}H_{23}ClF_3NO_3 \cdot C_6H_8O_7$:

Wyliczony: C = 52,13%, H = 5,02%, N = 2,25%

Znaleziony: C = 51,94%, H = 5,12%, N = 2,30%

Przykład IV. 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctan 2-ureidoetylu. Do mieszaniny 3,12 g (0,03 mola) 2-ureidoetanolu, 75 ml dwumetyloformamidu i 3 ml pirydyny dodaje się w ciągu 30 minut roztwór 10,5 g (0,3 mola) chlorku 3-trójfluorometylofenoksy-4-

chlorofenyloacetylu w 25 ml eteru, utrzymując temperaturę 5°C. Mieszanie kontynuuje się w tej temperaturze przez dalsze 30 minut, po czym mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 4 godzin. Z kolei dodaje się 400 ml wody i 125 ml eteru i rozdziela warstwy. Warstwę wodną dwukrotnie ekstrahuje się eterem (porcje po 100 ml), łączy wyciągi eterowe, przemywa je wodą, osusza nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje eter pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się 11,0 g krystalicznej pozostałości o temperaturze topnienia 101–107°C, z której po przekrystalizowaniu z chlorku n-butyłu otrzymuje się czysty 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctan 2-ureidoetylu o temperaturze topnienia 111–113°C.

Skład dla $C_{18}H_{16}ClF_3H_2O_4$:

Wyliczony: C = 51,87%, H = 3,87%, N = 6,72%

Znaleziony: C = 52,13%, H = 3,92%, N = 6,65%

Przykład V. 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctan 2-(N'-etyloureido)etylu. Stosując zamiast 2-ureidoetanolu równoważną ilość 2-(N'-etyloureido)etanolu i postępując w sposób opisany w przykładzie IV otrzymuje się krystaliczną pozostałość o temperaturze topnienia 76–83°C. Po przekrystalizowaniu z eteru izopropylowego otrzymuje się 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctan 2-(N'-etyloureido)etylu o temperaturze topnienia 93–95°C.

Skład dla $C_{20}H_{20}ClF_3N_2O_4$:

Wyliczony: C = 54,00%, H = 4,53%, N = 6,30%

Znaleziony: C = 53,93%, H = 4,54%, N = 6,23%

Przykład VI. 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctan karbamoilometylu. Stosując zamiast aceta-midoetanolu, równoważną ilość glikolamidu i postępując w sposób opisany w przykładzie I, etap F, po odparowaniu wyciągu eterowego otrzymuje się krystaliczną pozostałość o temperaturze topnienia 81–90°C. Po przekrystalizowaniu tej pozostałości z chlorku n-butyłu otrzymuje się 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctan karbamoilometylu o temperaturze topnienia 96–98°C.

Skład dla $C_{17}H_{13}ClF_3NO_4$:

Wyliczony: C = 52,66%, H = 3,38%, N = 3,61%

Znaleziony: C = 52,62%, H = 3,37%, N = 3,58%

Przykład VII. 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctan o-karbamoilofenyłu. Stosując zamiast aceta-midoetanolu równoważną ilość amidu kwasu salicylowego i postępując w sposób opisany w przykładzie I F, po odparowaniu wyciągu eterowego otrzymuje się krystaliczny produkt o temperaturze topnienia 149–159°C. Po przekrystalizowaniu z acetonitrylu otrzymuje się czysty 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctan o-karbamoilometylu o temperaturze topnienia 164,5–166,5°C.

Skład dla $C_{22}H_{15}ClF_3NO_4$:

Wyliczony: C = 58,74%, H = 3,36%, N = 3,11%

Znaleziony: C = 58,82%, H = 3,49%, N = 3,16%

Przykład VIII. 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctan 2-(4-chlorofenoksy)-2-metylopropylu.

Etap A. 2-(4-chlorofenoksy)-2-metylopropanol-1. Trójazyjną kolbę okrągłodenną, o pojemności 2 litry, wyposażoną w mieszadło mechaniczne, wkraplacz oraz chłodnicę zwrotną z rurką z chlorkiem wapnia, przepłukuje się suchym azotem i dokładnie osusza płomieniem palnika. W kolbie tej umieszcza się 4,5 g (0,12 mola) drobno sproszkowanego wodorku litowo-glinowego i 400 ml bezwodnego eteru etylowego. Następnie we wkraplaczu umieszcza się 15,0 g (0,07 mola) kwasu 4-chlorofenoksyizomasłowego rozpuszczonego w 100 ml bezwodnego eteru etylowego i wkrapla mieszając do zawiesiny wodorku litowo-glinowego. Reakcja ma przebieg egzotermiczny. Kwas wkrapla się z szybkością wystarczającą dla utrzymania umiarkowanej kondensacji rozpuszczalnika w chłodnicy zwrotnej.

Okres wkraplania wynosi około 1 godziny, po czym mieszaninę reakcyjną ogrzewa się mieszając pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny i następnie rozkłada nadmiar wodorku litowo-glinowego za pomocą bezwodnego octanu etylu, który wkrapla się aż do ustania reakcji. Następnie mieszaninę reakcyjną rozkłada się ostrożnie przez dodanie 200 ml wody, miesza w ciągu 15 minut i zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Warstwę eterową oddziela się, przemywa starannie nasyconym roztworem kwaśnego węgla sodowego i wodą, osusza nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje eter na łaźni parowej. Następnie pozostałość dwukrotnie destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 12,5 g (90% wydajności) 2-(4-chlorofenoksy)-2-metylopropanolu-1 w postaci bezbarwnego oleju o temperaturze wrzenia 100–101°C/0,5 mm Hg oraz $n_D^{24} = 1.5305$.

Etap B. 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctan 2-(4-chlorofenoksy)-2-metylopropylu. 8,03 g (0,04 mola) 2-(4-chlorofenoksy)-2-metylopropanolu rozpuszcza się w mieszaninie 70 ml eteru i 4 ml pirydyny. Roztwór oziębia się do temperatury 5°C i w ciągu 25 minut dodaje 13,96 g (0,04 mola) chlorku 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenyloacetylu rozpuszczonego w 30 ml eteru. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze 5°C w ciągu 30 minut i następnie pozostawia w temperaturze pokojowej na okres 4 godzin, po czym dodaje się 200 ml wody, i 200 ml eteru, oddziela warstwę eterową, przemywa ją wodą, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje. Oleistą pozostałość przedestylowuje się w temperaturze 215–218°C/0,1 mm Hg w aparacie destylacyjnym o krótkiej drodze oparów, otrzymując 12,1 g 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenylooctanu 2-(4-chlorofenoksy)-2-metylopropylu ($n_D^{25} = 1.5428$).

Skład dla $C_{25}H_{21}Cl_2F_3O_4$:

Wyliczony: C = 58,49%, H = 4,12%

Znaleziony: C = 58,49%, H = 4,34%

Przykład IX. 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenyloacetyloglicyna oraz jej sól z cykloheksyloaminą. Roztwór 3,75 g (0,05 mola) glicyny w 75 ml wody zawierającej 2,0 g (0,05 mola) wodorotlenku sodowego oziębia się do temperatury 5°C. Osobno sporządza się roztwór 17,5 g (0,05 mola) chlorku 3-trójfluorometylofenoksy-4-chlorofenyloacetylu w czterowodorofuranie o całkowitej objętości 50 ml oraz roztwór 2,0 g (0,05 mola) wodorotlenku sodowego w wodzie, również o całkowitej objętości 50 ml. Roztwory te jednocześnie dodaje się do roztworu glicyny w ciągu 40 minut. Następnie

mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze 5°C i następnie 1,5 godziny w temperaturze pokojowej, po czym dodaje się 75 ml wody i za pomocą rozcieńczonego kwasu chlorowodorowego nastawia pH mieszaniny reakcyjnej do wartości = 4. Produkt reakcji ekstrahuje się z zakwaszonej mieszaniny reakcyjnej trzema porcjami eteru po 150 ml, wyciągi łączy się i przemywa wodą. Następnie roztwór eterowy osusza się nad bezwodnym siarczanem sodowym i eter odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymana jako pozostałość 3-trójfliuorometylofenoksy-4-chlorofenyloacetyloglicyna ma postać lepkiego oleju.

Sól cykloheksyloaminową tego produktu sporządza się przez dodanie równoważnej ilości cykloheksyloaminy do eterowego roztworu 3-trójfliuorometylofenoksy-4-chlorofenyloacetyloglicyny. Uzyskany krystaliczny produkt przekształca się kolejno z octanu etylu i następnie z chlorku n-butyłu, otrzymując 8,3 g oczyszczonej soli cykloheksyloaminowej 3-trójfliuorometylo-4-chlorofenyloacetyloglicyny o temperaturze topnienia 133,5—136,5°C.

Skład dla $C_{17}H_{13}ClF_3NO_4 \cdot C_6H_{13}H$:

Wyliczony: C = 56,73%, H = 5,38%, N = 5,75%

Znaleziony: C = 56,78%, H = 5,13%, N = 5,69%

Przykład X. N-(2-acetoksyetylo)-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetamid. Stosując zamiast glicyny 2-acetoksyetyloaminę i postępując w sposób opisany w przykładzie IX, otrzymuje się N-(2-acetoksyetylo)-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetamid.

Przykład XI. N-(2-dwuetyloaminoetylo)-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetamid oraz jego sól z kwasem cytrynowym. Roztwór 9,8 g (0,028 mola) chlorku 3-trójfliuorometylofenoksy-4-chlorofenyloacetylu w 25 ml eteru wkrapla się w ciągu 30 minut do roztworu 3,5 g (0,029 mola) 2-dwuetyloaminoetyloaminy w 75 ml eteru, w temperaturze 5°C. Po 10 minutach mieszania w temperaturze 5°C mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej, po czym dodaje się wodnego roztworu kwaśnego węgla sodowego i oddziela warstwę eterową. Warstwę wodną poddaje się dwukrotnie ekstrakcji eterem (porcje po 100 ml), wyciągi eterowe łączy, przemywa wodą, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość o konsystencji lepkiego oleju stanowi N-(2-dwuetyloaminoetylo)-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetamid.

Sól tego produktu z kwasem cytrynowym otrzymuje się przez dodanie równoważnej molowo ilości kwasu cytrynowego do eterowego roztworu N-(2-dwuetyloaminoetylo)-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetamidu. Uzyskuje się krystaliczny produkt, z którego po oczyszczeniu przez przekształcenie z wody otrzymuje się krystaliczną sól addycyjną N-(2-dwuetyloaminoetylo)-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetamidu z kwasem cytrynowym w postaci monohydratu o temperaturze topnienia 87,5—89,5°C.

Skład dla $C_{21}H_{24}ClF_3N_2O_2 \cdot C_6H_8O_7 \cdot H_2O$:

Wyliczony: C = 50,75%, H = 5,36%, N = 4,38%

Znaleziony: C = 50,97%, H = 5,04%, N = 4,40%

Przykład XII. N-(2-chloroetylo)-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetamid. Do mieszaniny 100 ml dioksanu, 13,96 g (0,04 mola) chlorku 3-trójfliuorometylofenoksy-4-chlorofenyloacetylu oraz 4,64 g (0,04 mola) chlorowodoru 2-chloroetyloaminy dodaje się miesząc w temperaturze 10°C, w ciągu 30 minut, roztwór 3,2 g (0,08 mola) wodorotlenku sodowego w 20 ml wody. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 4 godzin i następnie wlewa do 600 ml wody.

Warstwę eterową oddziela się, po czym warstwę wodną poddaje się czterokrotnie ekstrakcji za pomocą 125 ml eteru. Wyciągi eterowe łączy się, starannie przemywa wodą i eter odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 7,3 g krystalicznej pozostałości o temperaturze topnienia 68—81°C. Po przekształceniu kolejno z metylocykloheksanu i eteru izopropylowego uzyskuje się 2,5 g N-(2-chloroetylo)-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetamidu o temperaturze topnienia 89—91°C.

Skład dla $C_{17}H_{14}Cl_2P_3NO_2$:

Wyliczony: C = 52,06%, H = 3,60%, N = 3,57%

Znaleziony: C = 51,98%, H = 3,80%, N = 3,51%

Przykład XIII. N-(2-hydroksyetylo)-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetamid oraz N-(2-acetoksyetylo)-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetamid.

Etap A. N-(2-hydroksyetylo)-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetamid. Do roztworu 4,43 g (0,0725 mola) etanoloaminy w 80 ml dioksanu dodaje się w temperaturze 10°C, w ciągu 30 minut, roztwór 12,69 g (0,036 mola) chlorku 3-trójfliuorometylofenoksy-4-chlorofenyloacetylu w 25 ml eteru. Mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze 10°C, a następnie 16 godzin w temperaturze pokojowej, po czym dodaje się 600 ml wody i ekstrahuje trzykrotnie eterem (porcje po 100 ml). Połączone wyciągi przemywa się wodą, osusza nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymany N-(2-hydroksyetylo)-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetamid ma postać oleju.

Etap B. N-(2-acetoksyetylo)-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetamid. N-(2-hydroksyetylo)-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetamid otrzymany w etapie A rozpuszcza się w 100 ml eteru i dodaje 3,4 ml (0,0415 mola) pirydyny. Roztwór oziębia się do temperatury 5°C i w ciągu 20 minut dodaje do niego roztwór 3,13 g (0,04 mola) chlorku acetylu w 25 ml eteru, po czym mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 1,5 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 100 ml eteru i poddaje ją trzykrotnej ekstrakcji 100 ml wody. Roztwór eterowy osusza się nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskaną krystaliczną pozostałość (12,6 g, temperatura topnienia 78—83°C) przekształca się z chlorku n-butyłu, otrzymując N-(2-acetoksyetylo)-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetamid o temperaturze topnienia 90,5—91,5°C.

Skład dla $C_{19}H_{17}ClF_3NO_4$:

Wyliczony: C = 54,88%, H = 4,12%, N = 3,37%

Znaleziony: C = 55,08%, H = 4,17%, N = 3,33%

Przykład XIV. N-(3-hydroksypropylo)-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetamid oraz N-(3-acetoksypropylo)-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetamid. Stosując zamiast etanoloaminy A, 3-aminopropanol i postępując w sposób opisany w etapach A i B przykładu XIII, otrzymuje się N-(3-hydroksypropylo)-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetamid oraz N-(3-acetoksypropylo)-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetamid.

Przykład XV. (3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetylomocznik. Do wrzącego pod chłodnicą zwrotną roztworu 2,47 g (0,042 mola) mocznika w 20 ml benzenu, zawierającego 2 krople stężonego kwasu siarkowego, dodaje się w ciągu 15 minut roztwór 12,69 g (0,036 mola) chlorku 3-trójfliuorometylofenoksy-4-chlorofenyloacetylu w 20 ml benzenu. Podgrzewanie do wrzenia pod chłodnicą zwrotną kontynuuje się w ciągu 3,5 godziny, po czym rozpuszczalnik usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem. Uzyskuje się 13,5 g pozostałości o temperaturze topnienia 123–135°C, a po przekrystalizowaniu z alkoholu izopropylowego otrzymuje się (3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetylomocznik o temperaturze topnienia 146–148°C.

Skład dla $C_{16}H_{12}ClF_3H_2O_3$:

Wyliczony: C = 51,55%, H = 3,25%, N = 7,52%

Znaleziony: C = 51,81%, H = 3,41%, N = 7,48%

Przykład XVI. N-etoksykarbonylo-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetamid. Mieszaninę 3,57 g (0,04 mola) uretanu i 13,96 g (0,04 mola) chlorku 3-trójfliuorometylofenoksy-4-chlorofenyloacetylu ogrzewa się w ciągu 3 godzin w temperaturze 100–105°C w kolbie zabezpieczonej przed dostępem wilgoci atmosferycznej. Następnie mieszaninę reakcyjną ochładza się do temperatury pokojowej i dodaje 25 ml eteru naftowego, po czym wytrąca się krystaliczny osad (12,0 g temperatura topnienia 123–131°C). Po przekrystalizowaniu z alkoholu etylowego otrzymuje się N-etoksykarbonylo-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-acetamid o temperaturze topnienia 142–144°C.

Skład dla $C_{18}H_{15}ClF_3NO_4$:

Wyliczony: C = 53,81%, H = 3,76%, N = 3,49%

Znaleziony: C = 53,87%, H = 3,62%, N = 3,44%

Przykład XVII. 3-trójfliuorometylofenoksy-4-chlorofenylooctan benzylu. W okrągłodennej kolbie wyposażonej w chłodnicę zwrotną umieszcza się 20,0 g (0,0757 mola) kwasu 3-trójfliuorometylofenoksy-4-chlorofenylooctowego oraz 40 ml chlorku tionylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 0,5 godziny, ochładza i usuwa nadmiar chlorku tionylu oddestylowując go pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie dodaje się 100 ml benzenu i 17 ml alkoholu benzylowego; otrzymaną mieszaninę reakcyjną ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w stanie wrzenia w ciągu 45 minut, ochładza do temperatury pokojowej i przemywa 100 ml roztworu kwaśnego węglanu sodowego oraz dwiema porcjami wody po 100 ml. Oddzieloną warstwę organiczną osusza się nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego etanolu i pozostawia w celu wykryształizowania produktu. Otrzymuje się 24,3 g (76,5% wydajności teoretycznej) 3-trójfliuorometylofenoksy-4-chlo-

rofenylooctanu benzylu o temperaturze topnienia 90–91,5°C.

Skład dla $C_{22}H_{16}ClF_3O_3$:

Wyliczony: C = 62,79%, H = 3,83%, Cl = 8,43%

Znaleziony: C = 62,93%, H = 3,93%, Cl = 8,57%

Przykład XVIII. 1-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octan benzylu.

Etap A. Sól cynchonidynowa kwasu d-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowego. Do 2000 ml alkoholu izopropylowego dodaje się w temperaturze pokojowej 100 g (0,303 mola) kwasu dl-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowego oraz 98,3 g (0,303 mola) alkaloidu cynchonidyny. Krystalizacja soli rozpoczyna się po upływie kilku minut. Wówczas temperaturę mieszaniny poreakcyjnej podwyższa się do temperatury wrzenia (pod chłodnicą zwrotną, 83°C), następnie pozwala się jej obniżyć do 55°C, po czym mieszaninę pozostawia się na okres 2 godzin.

Wydzielony produkt krystaliczny odfiltrowuje się, przemywa 200 ml gorącego alkoholu izopropylowego i suszy. Otrzymuje się 110 g surowej soli cynchonidynowej o temperaturze topnienia 204–206°C, zaś pozostały ług macierzysty wykorzystuje się w etapach C i D dla otrzymania kwasu 1-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowego. Surową sól cynchonidynową miesza się z 2000 ml alkoholu etylowego i 400 ml alkoholu metylowego, ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i pozostawia do ostygnięcia, mieszając w ciągu około 16 godzin. Po odfiltrowaniu i przemyciu za pomocą 200 ml alkoholu etylowego, produkt suszy się w powietrzu w temperaturze 60°C do stałej masy, otrzymując 69,2 g produktu. Temperatura topnienia produktu (z rozkładem) 213–214°C, $[\alpha]_D = -30,2^\circ$ (C = 0,5 w alkoholu metylowym). Po przekrystalizowaniu 58 g z 1800 ml alkoholu etylowego otrzymuje się 43,1 g czystej soli cynchonidynowej kwasu d-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowego o temperaturze topnienia (z rozkładem) 216–217°C, $[\alpha]_D = -29,8^\circ$ (C = 0,5 w alkoholu metylowym).

Etap B. Kwas d-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowy. 7,1 g soli cynchonidynowej kwasu d-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowego, otrzymanej w etapie A, dodaje się do mieszaniny złożonej z 200 ml wody i 4 ml stężonego kwasu siarkowego. Warstwy rozdziela się, po czym roztwór eterowy przemywa trzema porcjami po 200 ml wody. Po osuszeniu roztwór eterowy odparowuje się i oleistą pozostałość poddaje krystalizacji z 25 ml metylocykloheksanu. Otrzymuje się 2,95 g kwasu d-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowego o temperaturze topnienia 98–100,5°C, $[\alpha]_D = +95,3^\circ$ (C = 0,5 w alkoholu metylowym).

Etap C. Sól cynchonidynowa kwasu 1-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowego. Ług macierzysty po soli cynchonidynowej kwasu d-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowego wyodrębnionej w etapie A, podgrzewa się do uzyskania klarowności i następnie pozostawia do samorzutnego ostygnięcia. Małą ilość substancji stałej wydzieloną w temperaturze 30°C oddziela się drogą filtracji, przezroczysty filtrat miesza w temperaturze pokojowej przez noc, po czym odfiltrowuje wydzielony krystaliczny osad i przemywa go za pomocą 200 ml alkoholu izopropylowego, otrzymując 58,8 g soli cynchonidynowej kwasu 1-(3-trójfliu-

rometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowego o temperaturze topnienia (z rozkładem) 200–201°C, $[\alpha]_D = -94,7^\circ$ ($C = 0,5$ w alkoholu metylowym). Produkt (43,8 g) przekrystalizowuje się z 800 ml alkoholu izopropylowego, otrzymując 37,3 g czystej soli cynchonidynowej kwasu 1-(3-trójkfluorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowego o temperaturze topnienia (z rozkładem) 200,5–201,5°C, $[\alpha]_D = -95,5^\circ$ ($C = 0,5$ w alkoholu metylowym).

Etap D. Kwas 1-(3-trójkfluorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowy. Czystą sól cynchonidynową kwasu 1-(3-trójkfluorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowego (5,9 g) otrzymaną w etapie C przeprowadza się, zasadniczo w taki sam sposób, jak w etapie B, w czysty kwas 1-(3-trójkfluorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowy (2,7 g) o temperaturze topnienia 98–100°C, $[\alpha]_D = -99^\circ$ ($C = 0,5$ w alkoholu metylowym).

Etap E. 1-(3-trójkfluorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octan benzylu. W kolbie okrągłodennej wyposażonej w chłodnicę zwrotną umieszcza się 5,0 g (0,0189 mola) kwasu 1-(3-trójkfluorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowego i 20 ml chlorku tionylu. Mieszaninę ogrzewa się w stanie wrzenia w ciągu 20 minut, po czym nadmiar chlorku tionylu usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem stosując ogrzewanie na łaźni parowej. Do oleistej pozostałości dodaje się 20 ml benzenu, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i ponownie dodaje 20 ml benzenu oraz 4 ml alkoholu benzylowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 45 minut, ochładza do temperatury pokojowej, dodaje 80 ml eteru, dwukrotnie przemywa 300 ml nasyconego roztworu kwaśnego węgla sodowego oraz dwiema porcjami wody po 300 ml.

Oczyszczoną warstwę organiczną osusza się nad bezwodnym siarczanem magnezowym, filtruje i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały olej rozpuszcza się w 20 ml bezwodnego etanolu i oziębia do –20°C. Krystaliczny produkt odfiltrowuje się w temperaturze –20°C, przemywa 1 ml bezwodnego etanolu o temperaturze –30°C i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem do stałej masy. Otrzymuje się 4,7 g (73,8% wydajności teoretycznej) 1-(3-trójkfluorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octanu benzylu o temperaturze topnienia 46–47,5°C, $[\alpha]_D^{25} = +41,8^\circ$ ($C = 0,5$ w alkoholu metylowym).

Przykład XIX. d-(3-trójkfluorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octan benzylu. W kolbie okrągłodennej wyposażonej w chłodnicę zwrotną umieszcza się 5,0 g (0,0189 mola) kwasu d-(3-trójkfluorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowego oraz 20 ml chlorku tionylu i utrzymuje w stanie wrzenia w ciągu 20 minut, po czym nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem ogrzewając na łaźni parowej. Do oleistej pozostałości dodaje się następnie 20 ml benzenu, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i ponownie dodaje 20 ml benzenu oraz 4 ml alkoholu benzylowego. Mieszaninę utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 45 minut, ochładza do temperatury pokojowej i dodaje 80 ml eteru etylowego. Następnie roztwór przemywa się dwukrotnie nasyconym węglanem sodowym (po 300 ml) i dwiema porcjami wody po 300 ml.

Roztwór eterowy osusza się nad bezwodnym siarczanem magnezowym, przesącza, przesącz odparowuje. Otrzymany olej rozpuszcza się w 20 ml bezwodnego eta-

nolu i oziębia do temperatury –20°C. Wydzielony produkt odfiltrowuje się w temperaturze –20°C, przemywa 1 ml bezwodnego etanolu o temperaturze –30°C i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 30°C do stałej masy. Otrzymuje się 2,1 g (33% wydajności teoretycznej) d-(3-trójkfluorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octanu benzylu o temperaturze topnienia 46–47,5°C, $[\alpha]_D = -42,3^\circ$ ($C = 0,5$ w alkoholu metylowym).

Przykład XX. 1-(3-trójkfluorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octan acetamidoetylu.

Etap A. Sól cynchonidynowa kwasu d-(3-trójkfluorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowego. Do 2000 ml alkoholu izopropylowego dodaje się w temperaturze pokojowej 100 g (0,303 mola) kwasu di-(3-trójkfluorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowego oraz 89,3 (0,303 mola) alkaloidu cynchonidyny. Krystalizacja soli rozpoczyna się po upływie kilku minut. Wówczas temperaturę mieszaniny poreaakcyjnej podwyższa się do temperatury wrzenia (pod chłodnicą zwrotną, 83°C), a następnie pozwala się jej obniżyć do 55°C, po czym mieszaninę pozostawia się na okres 2 godzin. Wydzielony produkt krystaliczny odfiltrowuje się, przemywa 200 ml gorącego alkoholu izopropylowego i suszy. Otrzymuje się 110 g surowej soli cynchonidynowej o temperaturze topnienia 204–206°C, zaś pozostały ług macierzysty wykorzystuje się w etapach C i D dla otrzymania kwasu 1-(3-trójkfluorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowego.

Surową sól cynchonidynową miesza się z 2000 ml alkoholu etylowego i 400 ml alkoholu metylowego, ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i pozostawia do ostygnięcia, mieszając w ciągu około 16 godzin. Po odfiltrowaniu i przemyciu 200 ml alkoholu etylowego, produkt suszy się w powietrzu w temperaturze 60°C do stałej masy, otrzymując 69,2 g produktu, który topnieje z objawami rozkładu w temperaturze 213–214°C, $[\alpha]_D = -30,2^\circ$ ($C = 0,5$ w alkoholu metylowym). Po przekrystalizowaniu 58 g z 1800 ml alkoholu etylowego otrzymuje się 43,1 g czystej soli cynchonidynowej kwasu d-(3-trójkfluorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowego o temperaturze topnienia (z rozkładem) 216–217°C, $[\alpha]_D = -29,8^\circ$ ($C = 0,5$ w alkoholu metylowym).

Etap B. Kwas d-(3-trójkfluorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowy. 7,1 g soli cynchonidynowej kwasu d-(3-trójkfluorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowego otrzymanej w etapie A dodaje się do mieszaniny złożonej z 200 ml eteru, 200 ml wody i 4 ml stężonego kwasu siarkowego. Warstwy rozdziela się, po czym roztwór eterowy przemywa trzema porcjami po 200 ml wody. Po osuszeniu roztwór eterowy odparowuje się i oleistą pozostałość poddaje krystalizacji z 25 ml metylocykloheksenu. Otrzymuje się 2,95 g kwasu d-(3-trójkfluorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowego o temperaturze topnienia 98–100,5°C, $[\alpha]_D = +95,3^\circ$ ($C = 0,5$ w alkoholu metylowym).

Etap C. Sól cynchonidynowa kwasu 1-(3-trójkfluorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowego. Ług macierzysty po soli cynchonidynowej kwasu d-(3-trójkfluorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowego wydrębnionej w etapie A, podgrzewa się do uzyskania klarowności i następnie pozostawia do ostygnięcia. Małą ilość substancji stałej wydzieloną w temperaturze 30°C oddziela się drogą filtracji i przesącz pozostawia do krystalizacji. Otrzymany osad odsącza się i przemywa 200 ml alkoholu izopropylowego, otrzymując 58,8 g soli cynchonidynowej kwasu 1-(3-trójkfluorometylofenoksy)-(4-chlorofenylo)-octowe-

go o temperaturze topnienia (z rozkładem) 200–201°C, $[\alpha]_D = -94,7^\circ$ ($C = 0,5$ w alkoholu metylowym). Produkt (43,8 g) przekrystalizowuje się z 800 ml alkoholu izopropylowego, otrzymując 37,3 g czystej soli cynchonidynowej kwasu 1-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenilo)-octowego o temperaturze topnienia (z rozkładem) 200,5–201,5°C, $[\alpha]_D = -95,5^\circ$ ($C = 0,5$ w alkoholu metylowym).

Etap D. Kwas 1-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenilo)-octowy. Postępując w sposób opisany w etapie B czystą sól cynchonidynową kwasu 1-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenilo)-octowego (5,9 g) otrzymaną w etapie C przeprowadza się w czysty kwas 1-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenilo)-octowy (2,7 g) o temperaturze topnienia 98–100°C, $[\alpha]_D = -99^\circ$ ($C = 0,5$ w alkoholu metylowym).

Etap E. 1-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenilo)-octan acetamidofenolu. W kolbie wyposażonej w chłodnicę zwrotną umieszcza się 11,45 g (0,0346 mola) kwasu 1-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenilo)-octowego oraz 23 ml chlorku tionylu i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 minut. Nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, ogrzewając na łaźni parowej. Otrzymany surowy chlorek kwasu 1-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenilo)-octowego rozpuszcza się w 40 ml eteru i do otrzymanego roztworu dodaje roztwór 5,3 g (0,0522 mola) 2-acetamidoetanolu w 150 ml dwumetyloformamidu i 4,6 ml pirydyny, ochłodzony do temperatury poniżej 5°C. Następnie mieszaninę reakcyjną pozostawia się do ogrzania do temperatury pokojowej i w tej temperaturze miesza ją w ciągu około 16 godzin, po czym dodaje się 300 ml wody i 100 ml eteru etylowego i całość dobrze miesza.

Warstwę wodną oddziela się, ekstrahuje dwiema porcjami eteru po 100 ml, po czym wyciągi eterowe łączy się, przemywa trzema porcjami wody po 100 ml, osusza nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 10 ml alkoholu izopropylowego i chłodzi w temperaturze –20°C w ciągu 72 godzin. Powstałą breję przesącza się w temperaturze –20°C, po czym oddzielony stały produkt przemywa się 10 ml alkoholu izopropylowego o temperaturze –30°C i suszy w temperaturze pokojowej w ciągu 36 godzin do stałej masy. Otrzymuje się 3,3 g (22,9% wydajności teoretycznej) 1-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenilo)-octanu acetamidoetylu o temperaturze topnienia 77–79°C, $[\alpha]_D^{25} = -54,8^\circ$ ($C = 0,5$ w alkoholu metylowym).

Przykład XXI. d-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenilo)-octan acetamidoetylu. W kolbie wyposażonej w chłodnicę zwrotną umieszcza się 7,5 g (0,0277 mola) kwasu d-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenilo)-octowego oraz 15 ml chlorku tionylu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 minut. Nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem ogrzewając na łaźni parowej, po czym dodaje się 20 ml benzenu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem.

Otrzymany surowy chlorek kwasu d-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenilo)-octowego rozpuszcza się w 25 ml eteru i dodaje do roztworu 3,52 g (0,0341 mola) 2-acetamidoetanolu w 3,1 ml pirydyny, ochłodzonego do temperatury poniżej 5°C. Roztwór ten pozostawia się aby uzyskał temperaturę pokojową i w tej temperaturze miesza go w ciągu około 16 godzin, po czym dodaje się 300 ml wody i 100 ml eteru i miesza. Następnie war-

stwę wodną ekstrahuje się dwiema porcjami eteru po 100 ml, wyciągi eterowe łączy, trzykrotnie przemywa wodą (porcje po 100 ml), osusza nad bezwodnym siarczanem magnezowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem.

Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 10 ml alkoholu izopropylowego i chłodzi w temperaturze –20°C w ciągu 72 godzin. Otrzymaną mieszaninę przesącza się w temperaturze –20°C, stały produkt przemywa 10 ml alkoholu izopropylowego o temperaturze –30°C i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej w ciągu 36 godzin. Otrzymuje się 4,0 g (42,3% wydajności teoretycznej) d-(3-trójfliuorometylofenoksy)-(4-chlorofenilo)-octanu acetamidoetylu o temperaturze topnienia 77–79°C, $[\alpha]_D^{25} = +56,1^\circ$ ($C = 0,5$ w alkoholu metylowym).

W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I można otrzymywać inne związki o wzorze 1. Na przykład stosując zamiast 4-chlorofeniloacetonitrylu oraz acetamidoetanolu w przykładzie I, etap A i F, odpowiedni 4-halogenofeniloacetonitryl o wzorze ogólnym 5 oraz alkohol lub aminę i postępując zasadniczo w sposób opisany w etapach A–F przykładu I, można wytwarzać inne estry i amidy kwasu 3-trójfliuorometylofenoksy-4-halogenofenilo-octowego o ogólnym wzorze 1, w którym symbole R i X mają znaczenie podane w tablicy 1.

Tablica 1

R	X
–OCH ₂ –CH ₂ –N(CH ₃) ₂	Cl
–OCH ₂ –CH ₂ –M(C ₂ H ₅) ₂ ·HCl	Cl
–OCH ₂ –CH ₂ –CH ₂ –N(C ₂ H ₅) ₂	Br
–OCH ₂ –CH ₂ –NHCOH	Cl
–OCH ₂ –CH ₂ –CH ₂ –CH ₂ –NHCOCH ₃	Br
–OCH ₂ –CH ₂ –CH ₂ –NHCO–C ₆ H ₅	Cl
–OC(CH ₃)H–CH ₂ –NHCONH ₂	J
–OCH ₂ –CH ₂ –CH ₂ –NHCONHC ₂ H ₅	Cl
–OCH ₂ –CH ₂ –CONH ₂	F
–OCH ₂ –CH ₂ –O–C ₆ H ₄ Cl	F
–NH–CH ₂ –CH ₂ –COCH ₃	J
–NH–CH ₂ –CH ₂ –N(CH ₃) ₂ ·HCl	Cl
–NH–CH ₂ –CH ₂ –CH ₂ –M(C ₂ H ₅) ₂ ·C ₆ H ₈ O ₇	Cl
–NH–CH ₂ –CH ₂ –CH ₂ –CH ₂ Cl	J
–OCH ₂ –CH ₂ –NHCO–CH ₂ –CH ₃	F
–NHCOOCH ₃	Cl

Produkty wytwarzane sposobem według wynalazku można stosować w postaci różnych preparatów wraz ze znanymi nośnikami, na przykład doustnie w postaci kapsulek lub tabletek, jak również w postaci preparatów do iniekcji dożylnych. Również wielkość dawki może zmieniać się w szerokim zakresie, na przykład w przypadku kapsulek lub tabletek z nacięciem, zawierających 5, 10, 20, 25, 50, 100, 150, 250 i 500 mg, jednostka dozownicza może wynosić około 5–500 mg składnika czynnego, w zależności od symptomów występujących u leczonego pacjenta. Wielkość dawki leczniczej jest znacznie niższa od dawki toksycznej lub śmiertelnej produktów wytwarzanych sposobem według wynalazku.

Właściwą dawką produktów wytwarzanych sposobem według wynalazku można przygotowywać przez zmie-

szanie 50 ml estru lub amidu kwasu 3-trójfliuorometylofenoksy-4-chlorowcofenylooctowego lub odpowiedniej jego soli addycyjnej z 144 mg laktozy oraz 6 mg stearynianu magnezu i umieszczenie 200 mg tej mieszaniny w kapsułce żelatynowej nr 3. Podobnie, stosując więcej składnika czynnego, a mniej laktozy, można umieścić w kapsułce nr 3 inne dawki albo można stosować kapsułki o większych rozmiarach. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można też stosować w postaci tabletek prasowanych, pigułek, eliksirów lub roztworów.

Związki o wzorze 1 można stosować pojedynczo lub w mieszaninach, ewentualnie razem ze znanymi środkami hypocholesterolemicznymi, hypolipemicznymi lub innymi środkami terapeutycznymi oraz ewentualnie odżywczyymi.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych estrowych i amidowych kwasu 3-trójfliuorometylofenoksy-4-chlorowcofenylooctowego o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza jednopierścieniową niższą grupę aryloalkoksylową, dwualkiloalkoksylową, alkanoamidoalkoksylową, benzamidoalkoksylową, ureidoalkoksylową, N'-alkiloureidoalkoksylową, karbamoiloalkoksylową, niższą grupę alkoksylową podstawioną grupą chlorowcofenoksylową, grupę fenoksylową podstawioną grupą karbamoilową, niższą grupę karboksyalkiloaminową, N,N-dwualkiloaminoalkiloaminową, niższą grupę alkiloaminową pod-

stawioną chlorowcem, grupą hydroksylową lub niższym rodnikiem alkanoiloksylowym, grupę ureidową albo niższą grupę alkoksykarbonyloaminową, zaś X oznacza atom chlorowca, znamienny tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z czynnikiem halogenującym i otrzymuje halogenek kwasu o wzorze 3, w którym X ma wyżej podane znaczenie, a X¹ oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z alkoholem lub aminą o wzorze ogólnym HR, w którym R ma wyżej podane znaczenie, przy czym w zależności od tego, czy stosuje się produkty wyjściowe racemiczne lub jako izomery optycznie czynne, otrzymuje się związek o wzorze 1 w postaci racemicznej lub jako izomer optycznie czynny, o skręcalności takiej, jaką ma produkt wyjściowy.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że chlorek kwasu 3-trójfliuorometylofenoksy-4-chlorofenylooctowego poddaje się reakcji z 2-acetamidoetanolem, przy czym otrzymuje się 3-trójfliuorometylofenoksy-4-chlorofenylooctan acetamidoetylu.

3. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że chlorek kwasu 1-/3-trójfliuorometylofenoksy/-/4-chlorofenylo/-octowego poddaje się reakcji z 2-acetamidoetanolem, przy czym otrzymuje się 1-/3-trójfliuorometylofenoksy/-/4-chlorofenylo/-octan acetamidoetylu.

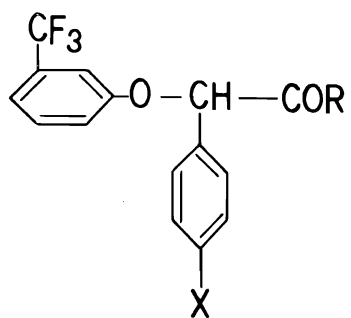
4. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że chlorek kwasu d-/3-trójfliuorometylofenoksy/-/4-chlorofenylo/-octowego poddaje się reakcji z 2-acetamidoetanolem, przy czym otrzymuje się d-/3-trójfliuorometylofenoksy/-/4-chlorofenylo/-octan acetamidoetylu.

Errata

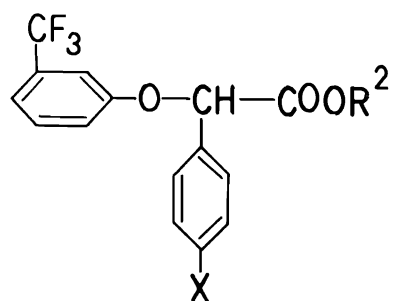
W łamie 5 wiersz 4 od dołu
jest: ny dodaje się w ciągu 30 minut roztwór 20,9 g (0,6 mola)
powinno być: ny dodaje się w ciągu 30 minut roztwór 20,9 g (0,06 mola)

W łamie 6, wiersz 65
jest: 10,5 g (0,3 mola) chlorku 3-trójfliuorometylofenoksy-4-
powinno być: 10,5 g (0,03 mola) chlorku 3-trójfliuorometylofenoksy-4-

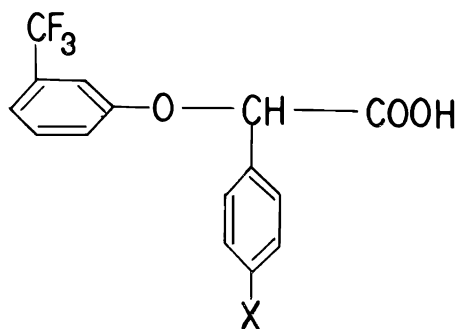
W łamie 12, wiersz 14 od góry
jest: lofenoksy(-)4-chlorofenylo(-octowego oraz 98,3 g) 0,303
powinno być: lofenoksy(-)4-chlorofenylo(-octowego oraz 89,3 g) 0,303



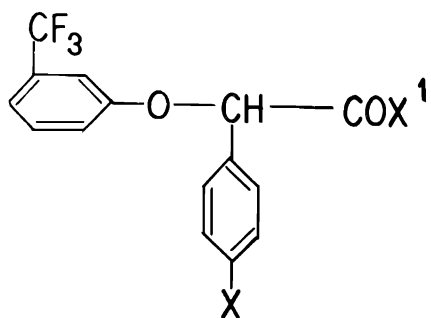
Wzór 1



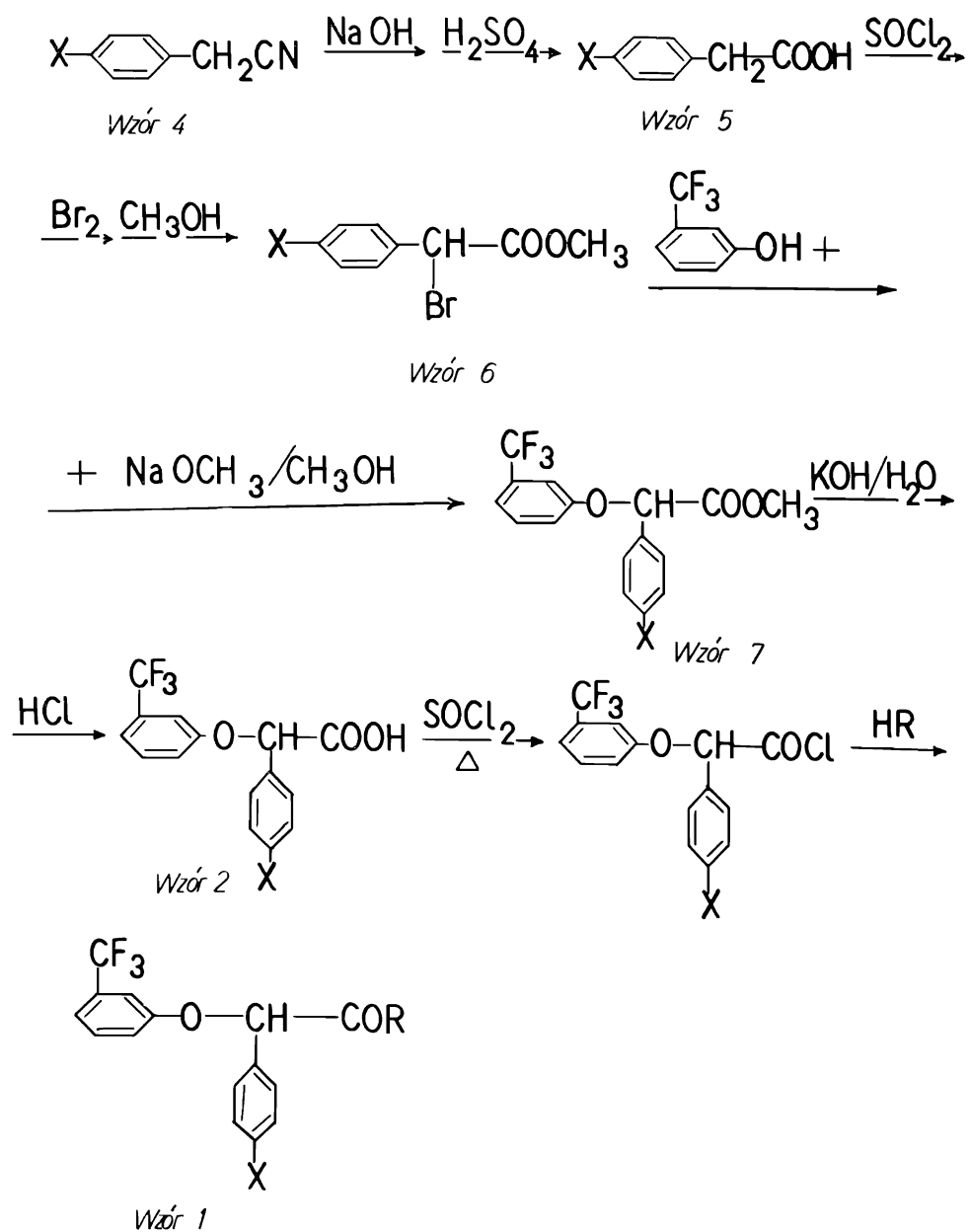
Wzór 1a



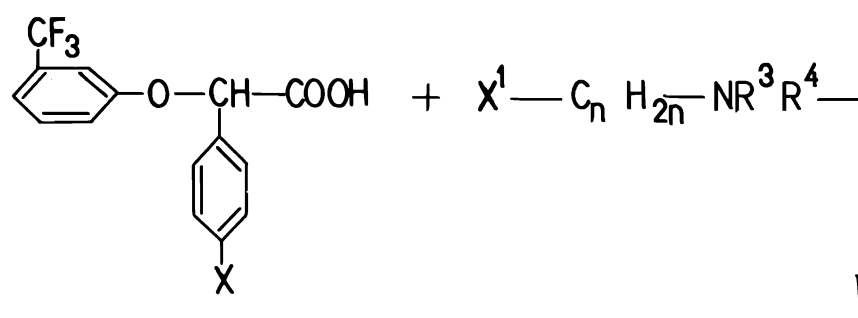
Wzór 2



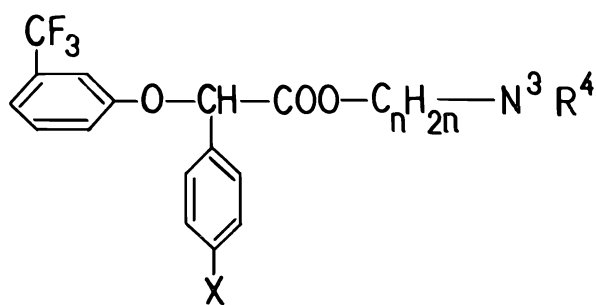
Wzór 3



Schemat 1



Wzór 2



Wzór 1b

Schemat 2