



19 ES	21	NUMERO	448.385	20 A 1
	22	FECHA DE PRESENTACION	31-5-1976	

P.- 63.029  
HOE 75/P 150

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 25 24 929.0	5-6-75	R.F.A.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C, C07D / A61K	

64 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANILIDAS DE ACIDO 2-HIDROXIE  
TILIDENCIANOACETICO"

71 SOLICITANTE (S)

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)

Dr. Hartmut Ertel, Dr. Günther Heubach y Dr. Erhard Wolf

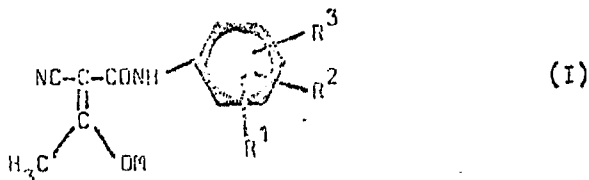
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

P.-63.029

1 El invento concierne a nuevas anilidas de ácido  
2-hidroxi-etilidencianoacético de la fórmula



en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  pueden ser iguales o diferentes, y sig-  
nifican alcoholilo con 1, 2 ó 3 átomos de carbono, alcoxi con  
10 1, 2 ó 3 átomos de carbono, alcoholitio con 1, 2 ó 3 átomos  
de carbono, los cuales grupos pueden estar sustituidos en  
cada caso total o parcialmente con átomos de halógeno igua-  
les o diferentes, tales como flúor, cloro, bromo o yodo, o  
significan halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo,  
15 nitro, ciano, carbalcoxi con 1, 2 ó 3 átomos de carbono en  
el grupo alcoholilo; en donde  $R^1$  y  $R^2$  significan además hidró-  
geno, pero en cuyo caso  $R^3$  no puede ser metilo y en cuyo ca-  
so, no obstante,  $R^3$  significa adicionalmente fenilo, que  
puede estar sustituido eventualmente en cada caso una o dos  
20 veces con flúor, cloro, bromo, yodo, alcoholilo con 1, 2 ó 3  
átomos de carbono o alcoxi con 1, 2 ó 3 átomos de carbono,  
o fenoxi, que eventualmente puede estar sustituido en cada  
caso una o dos veces con flúor, cloro, bromo, yodo, alcoholi-  
lo con 1, 2 ó 3 átomos de carbono o alcoxi con 1, 2 ó 3 áto-  
25 mos de carbono, o en donde  $R^1$  significa hidrógeno y  $R^2$  y  $R^3$   
significan en común un grupo metilendioxi, o en común con  
el anillo fenilo que los lleva significan un anillo naftale-  
no; y en donde M significa hidrógeno, un metal alcalino,  
tal como sodio o potasio, o amonio.

30

Se prefieren compuestos de la fórmula I, en donde

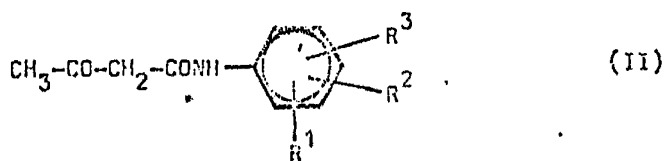
1  $R^1$  y  $R^2$  significan hidrógeno,  $R^3$  significa halógeno, tal como  
 5 flúor, cloro, bromo, el grupo  $CF_3$  o un grupo alcoxi con  
 1 ó 2 átomos de carbono, que puede estar sustituido total o  
 parcialmente con átomos de halógeno iguales o diferentes, es  
 5 pecialmente flúor o cloro.

Se prefieren además compuestos de la fórmula I, en  
 donde  $R^1$  significa hidrógeno,  $R^2$  y  $R^3$  pueden ser iguales o  
 diferentes y significan halógeno, tal como flúor, cloro, bro-  
 mo o el grupo  $CF_3$ .

10 Se prefieren además compuestos de la fórmula I, en  
 donde  $R^1$  significa hidrógeno,  $R^2$  significa un grupo alcoholo  
 con 1 o 2 átomos de carbono y  $R^3$  significa halógeno, tal como  
 flúor, cloro o bromo.

15 Se prefiere además un compuesto de la fórmula I,  
 en que  $R^1$  es hidrógeno, y  $R^2$  y  $R^3$  forman en común el grupo  
 3,4-metilendioxi.

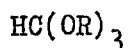
Es objeto del invento además un procedimiento para  
 la preparación de los compuestos de la fórmula I, que está  
 caracterizado porque se calienta una anilida de ácido aceto-  
 20 acético de la fórmula II



25

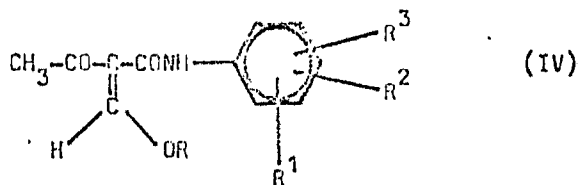
en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados arriba menciona-  
 dos, con una cantidad convenientemente al menos equimolar de  
 ortoéster de ácido fórmico de la fórmula III

30

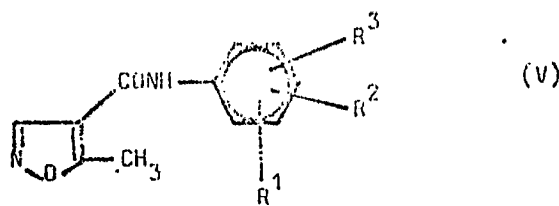


(III)

en donde R significa un alcoholo  $C_1$  hasta  $C_4$ , preferiblemente metilo o etilo, y convenientemente con un exceso 2 a 4 veces mayor que el equimolar de un anhídrido de ácido, convenientemente un anhídrido de ácido alifático con 4 a 6 átomos de carbono, preferiblemente anhídrido de ácido acético, durante 30 minutos hasta 3 horas a una temperatura entre 80 y 150°C, preferiblemente a la temperatura de ebullición de la mezcla, se aísla la anilida de ácido 2-alcoximetilenaceto acético así obtenido de la fórmula IV



en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados arriba mencionados, se trata el compuesto aislado con una cantidad convenientemente al menos equimolar de hidroxilamina en un disolvente orgánico o en una mezcla de disolventes orgánicos, preferiblemente alcohol metílico, etílico, propílico o isopropílico, eventualmente con adición de hasta 2 partes en volumen, preferiblemente hasta 1 parte en volumen, de agua por 1 parte en volumen de disolvente orgánico, a una temperatura entre 0 y 100°C, preferiblemente entre 10 y 50°C, y se trata el isoxazol así obtenido de la fórmula V



5

a una temperatura entre  $-10$  y  $+100^{\circ}\text{C}$ , preferiblemente entre  $+10$  y  $+50^{\circ}\text{C}$ , con una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, amoníaco o un alcoholato ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ ) de metal alcalino,

10 preferiblemente metilato o etilato de sodio, en un disolvente orgánico, preferiblemente en un alcohol con 1 a 3 átomos de carbono o en una cetona con 3 a 5 átomos de carbono, eventualmente con adición de agua, o con una de las bases mencionadas en agua sin adición de un disolvente orgánico, y eventualmente

15

tualmente los compuestos de metal alcalino o de amonio de la fórmula I así obtenidos, convenientemente en solución acuosa, se hacen reaccionar con un ácido mineral o con un ácido orgánico fuerte, convenientemente con una cantidad al menos equimolar del ácido.

20

Para la preparación arriba descrita de los compuestos de metal alcalino o de amonio de la fórmula I se utilizan las bases mencionadas convenientemente en cantidad equimolar y también en pequeño exceso, especialmente en un exceso de 1,1 a 1,3 veces mayor que el equimolar.

25

Las anilidas de ácido 2-alcoximetilenacetoacético de la fórmula IV, necesarias como material de partida para la preparación de los compuestos de la fórmula I según el invento, son nuevas.

30

Solamente la preparación de la anilida de ácido 2-etoximetilenacetoacético, no utilizada de acuerdo con la

1 presente solicitud, a partir de anilida de ácido acetoacético, ortoéster trietilico de ácido fórmico y anhídrido de ácido acético, ha sido descrita por G. Kempter, W. Schmidt y H. Dost, Chem. Ber. 98, 955 - 961 (1965).

5 En la Tabla 1 se especifican las nuevas anilidas de ácido 2-etoximetilenoacetoacético.

Los isoxazoles de la fórmula V son también nuevos. Solamente se han descrito tres isoxazoles análogos, en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  significan hidrógeno, o  $R^1$  y  $R^2$  significan hidrógeno y  $R^3$  significa 2- $\text{CH}_3$  ó 4- $\text{CH}_3$ , por parte de F. B. Dains y E. L. Griffin, J. Am. Chem. Soc. 35, 959 - 976 (1913).

La etapa de reacción desde un compuesto de la fórmula IV a un compuesto de la fórmula V es sorprendente. Esta contiene la ciclización de las anilidas de ácido 2-etoximetilenoacetoacético sencillamente asequibles, con hidroxilamina para formar los isoxazoles de la fórmula V, la cual ya a la temperatura ambiente transcurre con rendimientos entre 90 y 100%.

Los isoxazoles sintetizados están recopilados en la Tabla 2.

La apertura de anillo de los isoxazoles de la fórmula V para formar las anilidas de ácido 2-hidroxietilidencianoacético de la fórmula I con bases, que arriba se ha explicado, transcurre de modo prácticamente cuantitativo. Los nuevos productos finales están recopilados en la Tabla 3.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el invento manifiestan intensas propiedades antiflogísticas y analgésicas. Su efecto antiflogístico y analgésico es más intenso que el de la fenilbutazona.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con el

1 invento no manifiestan en el margen de dosis terapéuticas  
ningún efecto ulcerógeno.

5 El efecto antiflogístico fue comprobado en la ar-  
tritis por coadyuvante de la rata (Pearson, C. M. y Wood, F.  
D., Arthrit. Rheumat. 2 (1959), 440), y el efecto analgésico  
fue comprobado en el ensayo de convulsiones de un ratón  
(Sigmund, E. y otros, Proc. Soc. Exp. biol. Med. 95 (1957),  
729).

10 Los valores de  $DE_{50}$  fueron determinados gráfica-  
mente en la red de probabilidades. En el ensayo de convul-  
siones se define como  $DE_{50}$  la dosis de preparados que dis-  
minuye en alrededor de 50% el número de los movimientos de  
convulsión o contorsión en comparación con el testigo. En el  
15 ensayo de artritis por coadyuvante para la evaluación del  
efecto sirve la inhibición de las lesiones secundarias en  
oídos, patas y cola de los animales observada en el día 17  
después del comienzo de la administración de preparado en  
comparación con el grupo testigo. Como  $DE_{50}$  sirve la dosis  
que disminuye en alrededor de 50% estas lesiones en compara-  
20 ción con el grupo testigo.

Para experimentar la actividad ulcerógena se ad-  
ministraron oralmente las sustancias de ensayo a ratas de una  
raza Sprague-Dawley, machos, mantenidas durante 18 días en  
ayunas, y 24 horas después de ello se inspeccionó en cuanto  
25 a úlceras el tracto gastrointestinal de los animales.

En la comprobación de la toxicidad aguda de acuer-  
do con Litchfield y Wilcoxon (Litchfield, J. T. y Wilcoxon,  
F. W., J. Pharmacol. exp. Ther. 96 (1949), 99) la determina-  
ción de los valores de  $DL_{50}$  se llevó a cabo en ratones  
30 N.M.R.I. machos o hembras o con ratas Wistar-Lewis hembras.

Los valores determinados para algunos compuestos de la fórmula I y la conocida fenilbutazona están indicados en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4

Sustancia número de la Tabla	DE <sub>50</sub> en mg/kg per oral		DL <sub>50</sub> en mg/kg per oral 1)		Dosis lí- mite en mg/kg per oral sin actividad ulceróge- na
	Ensayo de convulsio- nes	Artritis por coad- yuvante	Ratón	Rata	
2	aprox. 25	22	585 (492-696)	445 (380-521)	200
11	25	28	660 (554-1117)	670 <sup>2)</sup> (517-863)	100
Fenil- buta- zona	60-100	37	1145 (939-1397)	780 (675-901)	63

1) Límites de confianza para  $p = 0,05$  entre paréntesis, tiempo de observación 7 días.

2) Ratas Sprague-Dawley como animales de ensayo.

1 Ejemplo de preparación 1a) 3,4-dicloroanilida de ácido 2-etoximetilenacetoacético de la fórmula IV

5 1,0 moles de 2,4-dicloroanilida de ácido acetoacético de la fórmula II (246 g) son puestos en ebullición a reflujo durante 1,5 horas con 1,12 moles de ortoéster trietílico de ácido fórmico de la fórmula III (166 g) y 2,97 moles de anhídrido de ácido acético (302 g). Después de enfriar a la temperatura ambiente, los cristales precipitados son filtrados con succión y lavados con una mezcla de 1 parte en volumen de benceno y 2 partes en volumen de bencina.

10

El rendimiento es de 251 g, correspondientes a 83% de la teoría, de 3,4-dicloroanilida de ácido 2-etoximetilenacetoacético.

15

Punto de fusión después de recristalización en benceno : 125 a 126°C.

	$C_{13}H_{13}Cl_2NO_3$	PM 302,15
calc.	C 51,7 %; H 4,3%; N 4,6%	
20 enc.	C 51,8 %; H 4,1%; N 4,5%	

Análogamente, se prepararon los compuestos especificados en la Tabla 1.

En el caso de anilidas de ácido 2-etoximetilena cetoacético, bien solubles, en ciertos casos se debe concentrar por destilación la mezcla de reacción.

25

b) 3,4-dicloroanilida de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico de la fórmula V:

0,11 moles (7,65 g) de clorhidrato de hidroxilamina fueron disueltos en 30 ml de agua, mezclados con una solución enfriada con hielo de 0,11 moles de hidróxi-

30

1 do de sodio (4,4 g) en 20 ml de agua y diluidos con 150  
ml de metanol. Luego se mezcló con 0,1 moles (30,2 g) de  
la 3,4-dicloroanilida de ácido 2-etoximetilenacetoacético  
obtenida según a) y se agitó durante aproximadamente 4 ho  
5 ras a la temperatura ambiente. Luego se enfrió a + 5°C,  
se filtraron con succión los cristales y se lavó con agua.  
Después de secar en aire se obtuvieron cristales incolo-  
ros.

10 El rendimiento fue de 26,4 g, correspondientes  
a 97,5% de la teoría, de 3,4-dicloroanilida de ácido 5-  
-metil-isoxazol-4-carboxílico.

Punto de fusión después de recristalización en  
metanol : 146°C.

15  $C_{11}H_8Cl_2N_2O_2$  PM 271,1  
calc. C 48,7%; H 3,0%; N 10,3%  
enc. C 48,6%; H 3,0%; N 10,2%

Análogamente se prepararon los compuestos espe-  
cificados en la Tabla 2.

20 c) 3,4-dicloroanilida de ácido 2-hidroxi-etilidencianoacético  
de la fórmula I

25 0,1 moles (27,1 g) de la 3,4-dicloroanilida de  
ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico obtenida según b) en  
100 ml de metanol fueron mezclados a + 10°C con una solu-  
ción de 0,11 moles (4,4 g) de lejía de sosa en 100 ml de  
agua, fueron agitados durante 30 minutos y acidificados  
con ácido clorhídrico concentrado tras diluir con agua.  
La papilla cristalina precipitada fue filtrada con suc-  
ción, lavada con agua y secada en aire.

30 El rendimiento fue de 26,0 g, correspondientes  
a 96% de la teoría, de 3,4-dicloroanilida de ácido 2-hi-

droxi-etilidencianoacético.

Punto de fusión (en metanol) : 209 a 210°C.

$C_{11}H_8Cl_2N_2O_2$  PM 271

calc. C 48,7 %; H 2,9 %; N 10,3 %

enc. C 48,9 %; H 2,7 %; N 10,4 %

Ejemplo 2.

3-trifluorometilanilida de ácido 2-hidroxi-etilidenciano-acético de la fórmula I

0,1 moles (27,0 g) de 3-trifluorometilanilida de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico de la fórmula V en 100 ml de metanol fueron mezclados a + 10°C con una solución de 0,11 moles (4,4 g) de lejía de sosa en 100 ml de agua, fueron agitados durante 30 minutos y acidificados con ácido clorhídrico concentrado tras diluir con agua. La papilla cristalina precipitada fue filtrada con succión, lavada con agua y secada en aire.

El rendimiento fue de 26,2 g, correspondientes a 97% de la teoría, de 3-trifluorometilanilida de ácido 2-hidroxi-etilidencianoacético.

Punto de fusión (en metanol) : 181 a 182°C.

$C_{12}H_9F_3N_2O_2$  PM 270,2




calc. C 53,4 %; H 3,4 %; N 10,2 %

enc. C 53,3 %; H 3,2 %; N 10,1 %

Análogamente se prepararon los otros compuestos especificados en la Tabla 3.



1 Tabla 1 (continuación)

5	Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Punto de fusión (°C)
	23	H	2,3	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ -\text{C}=\text{CH} \\   \\ -\text{C}=\text{CH} \\   \\ \text{H} \end{array}$	126
	24	H	2-CH <sub>3</sub>	3-Cl	129
10	25	H	2-CH <sub>3</sub>	4-Cl	128
	26	H	2-CH <sub>3</sub>	5-Cl	141
	27	H	2-CF <sub>3</sub>	4-Cl	108
	28	H	H	4-O-  -Cl	78-79
15	29	H	H	4-O-  -Br	88
	30	H	H	2- 	113-114
	31	H	H	3-OCF <sub>2</sub> -CHClF	62
20	32	H	H	3-SCH <sub>3</sub>	92
	33	H	2-Br	5-Br	140
	34	H	3-Cl	4-CH <sub>3</sub>	120
	35	H	H	3-J	148
	36	H	H	3-CN	106,5
25	37	H	2-CH <sub>3</sub>	5-Br	140-141
	38	H	3-CH <sub>3</sub>	4-Br	123

30

Tabla 1 (continuación)

No. e.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Punto de fusión (°C)
39	H	H	3-F	109,5
40	H	2-CH <sub>3</sub>	3-F	124-125
41	H	3-Cl	4-F	110,5-111,5
42	H	3-CF <sub>3</sub>	4-Cl	115,5
43	H	H	4-SCH <sub>3</sub>	116-118

15

20

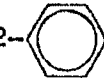


25

30

1 Tabla 2 - Productos intermedios de la fórmula V

	Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Punto de fusión (°C)
5	1	H	H	2-Cl	111-112
	2	H	H	3-Cl	106-107
	3	H	H	4-Cl	151
	4	H	2-Cl	4-Cl	120-121
10	5	H	2-Cl	5-Cl	122
	6	H	3-Cl	4-Cl	146
	7	H	3-Cl	5-Cl	182-183
	8	H	H	3-Br	122
	9	H	H	4-Br	162-163
15	10	H	H	4-F	117-118
	11	H	H	3-CF <sub>3</sub>	119-120
	12	H	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	176
	13	H	H	4-NO <sub>2</sub>	190-191
	14	H	H	3-OCF <sub>2</sub> -CHF <sub>2</sub>	< 40
20	15	H	H	3-CH <sub>3</sub>	80-81
	16	H	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	160-161
	17	H	H	2-OCH <sub>3</sub>	81,5
	18	H	H	3-OCH <sub>3</sub>	92-93
	19	H	H	4-OCH <sub>3</sub>	133-134
25	20	H	H	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	105-106
	21	H	$\begin{array}{l} 3,4-O \\ \quad \diagdown \\ \quad \quad CH_2 \\ \quad \quad \diagup \\ \quad -O \end{array}$		125-126
	22	H	H	4-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	167,5

1 Tabla 2 (continuación)

5	Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Punto de fusión (°C)
	23	H	2,3	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ -\text{C}=\text{CH} \\   \\ -\text{C}=\text{CH} \\   \\ \text{H} \end{array}$	137-138 .....
	24	H	2-CH <sub>3</sub>	3-Cl	158-159
	25	H	2-CH <sub>3</sub>	4-Cl	147-148
10	26	H	2-CH <sub>3</sub>	5-Cl	127-128
	27	H	2-CF <sub>3</sub>	4-Cl	133-134
	28	H	H	2- 	116-117
15	29	H	H	4-O-  -Cl	137-138
	30	H	H	4-O-  -Br	138
	31	H	H	3-OCF <sub>2</sub> -CHClF	73,5-74,5
20	32	H	H	3-SCH <sub>3</sub>	71-72
	33	H	2-Br	5-Br	171-173
	34	H	3-Cl	4-CH <sub>3</sub>	149-150
	35	H	H	3-J	148-149
	36	H	H	3-CN	199,5-200,5
25	37	H	2-CH <sub>3</sub>	5-Br	138-139
	38	H	3-CH <sub>3</sub>	4-Br	130-131

1 Tabla 2 (continuación)

Nº.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Punto de fusión (°C)
5 39	H	H	3-F	122
40	H	2-CH <sub>3</sub>	3-F	142
41	H	3-Cl	4-F	123-124
42	H	3-CF <sub>3</sub>	4-Cl	161-161,5
43	H	H	4-SCH <sub>3</sub>	135,5-136,5

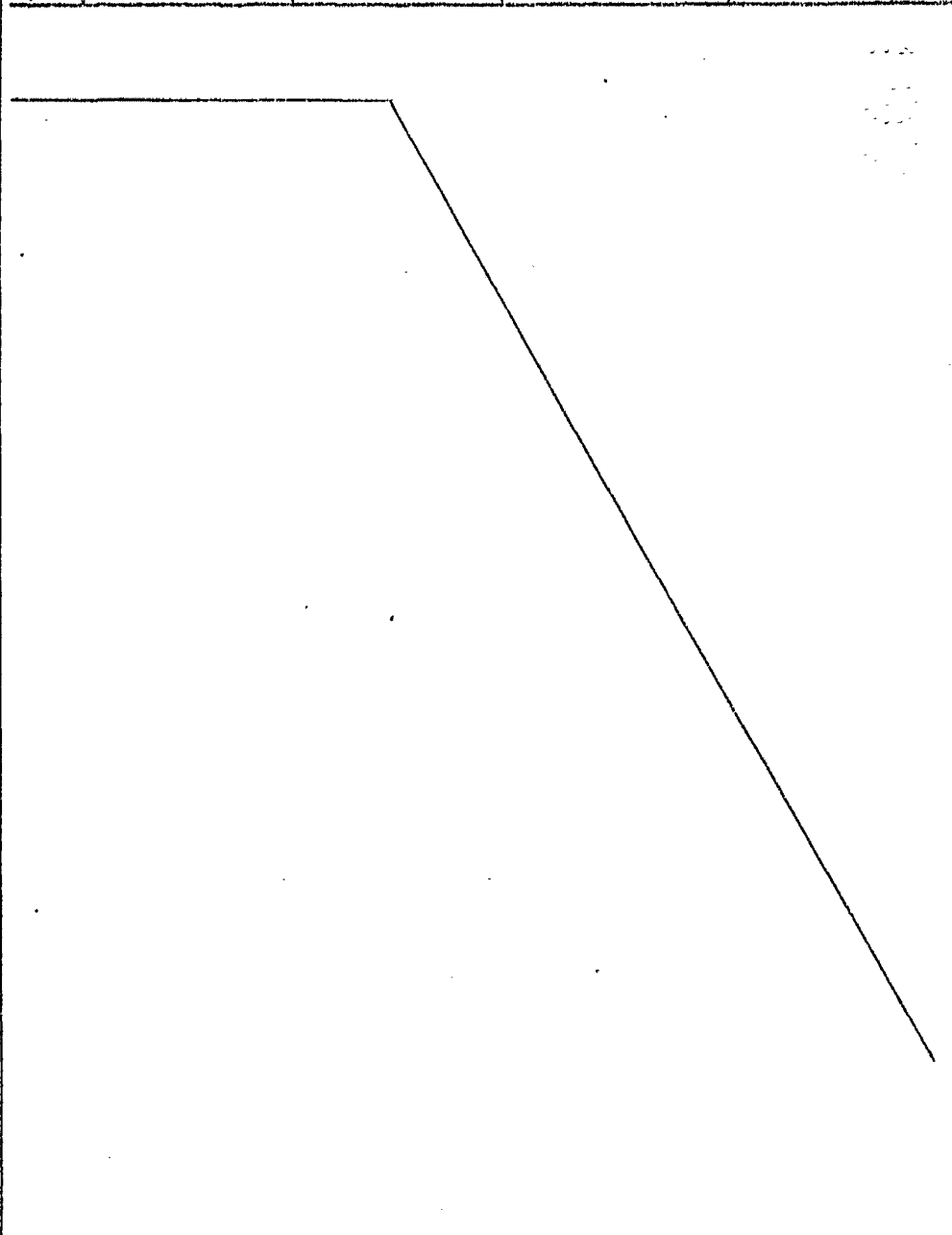
10

15

20

25




30



1 Tabla 3 - Anilidas de ácido 2-hidroxi-etilidencianoacético de la fórmula I.

No	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Punto de fusión (°C)
1	H	H	2-Cl	93-94
2	H	H	3-Cl	168-169
3	H	H	4-Cl	204,5-205,5
4	H	2-Cl	4-Cl	141
5	H	2-Cl	5-Cl	118
6	H	3-Cl	4-Cl	209-210
7	H	3-Cl	5-Cl	227
8	H	H	3-Br	179
9	H	H	4-Br	208-209
10	H	H	4-F	170-171
11	H	H	3-CF <sub>3</sub>	181-182
12	H	3-CF <sub>3</sub>	5-CF <sub>3</sub>	192-193
13	H	H	4-NO <sub>2</sub>	225-226
14	H	H	3-OCF <sub>2</sub> -CHF <sub>2</sub>	150
15	H	H	3-CH <sub>3</sub>	131
16	H	2-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	109-110
17	H	H	2-OCH <sub>3</sub>	103
18	H	H	3-OCH <sub>3</sub>	128-129
19	H	H	4-OCH <sub>3</sub>	151-152
20	H	H	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	111
21	H	$\begin{array}{l} 3,4-O \\ \diagdown \quad / \\ \quad \quad CH_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -O \end{array}$		166-167
22	H	H	4-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	149

Tabla 3 (continuación)

1	Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Punto de fusión (°C)
5	23	H	2,3	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ -\text{C}=\text{CH} \\   \\ -\text{C}=\text{CH} \\   \\ \text{H} \end{array}$	114-115
	24	H	2-CH <sub>3</sub>	3-Cl	164-165
	25	H	2-CH <sub>3</sub>	4-Cl	163-164
	26	H	2-CH <sub>3</sub>	5-Cl	127-128
10	27	H	2-CF <sub>3</sub>	4-Cl	133
	28	H	H	4-O-  -Cl	167-168
	29	H	H	4-O-  -Br	172-173
15	30	H	H	3-O-CF <sub>2</sub> -CHClF	141
	31	H	H	3-SCH <sub>3</sub>	135-136
	32	H	2-Br	5-Br	151-152
	33	H	3-Cl	4-CH <sub>3</sub>	168-169
20	34	H	H	3-J	199-200
	35	H	H	3-CN	206-207
	36	H	H	Sal sódica del Nº. 11	>230
	37	H	H	2- 	
25	38	H	2-CH <sub>3</sub>	5-Br	
	39	H	3-CH <sub>3</sub>	4-Br	

1 Tabla 3 (continuación)

Nº.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Punto de fusión (°C)
5 40	H	H	3-F	135-136
41	H	2-CH <sub>3</sub>	3-F	139-140
42	H	3-Cl	4-F	206-207
43	H	3-CF <sub>3</sub>	4-Cl	133-133,5
44	H	H	4-SCH <sub>3</sub>	162-163

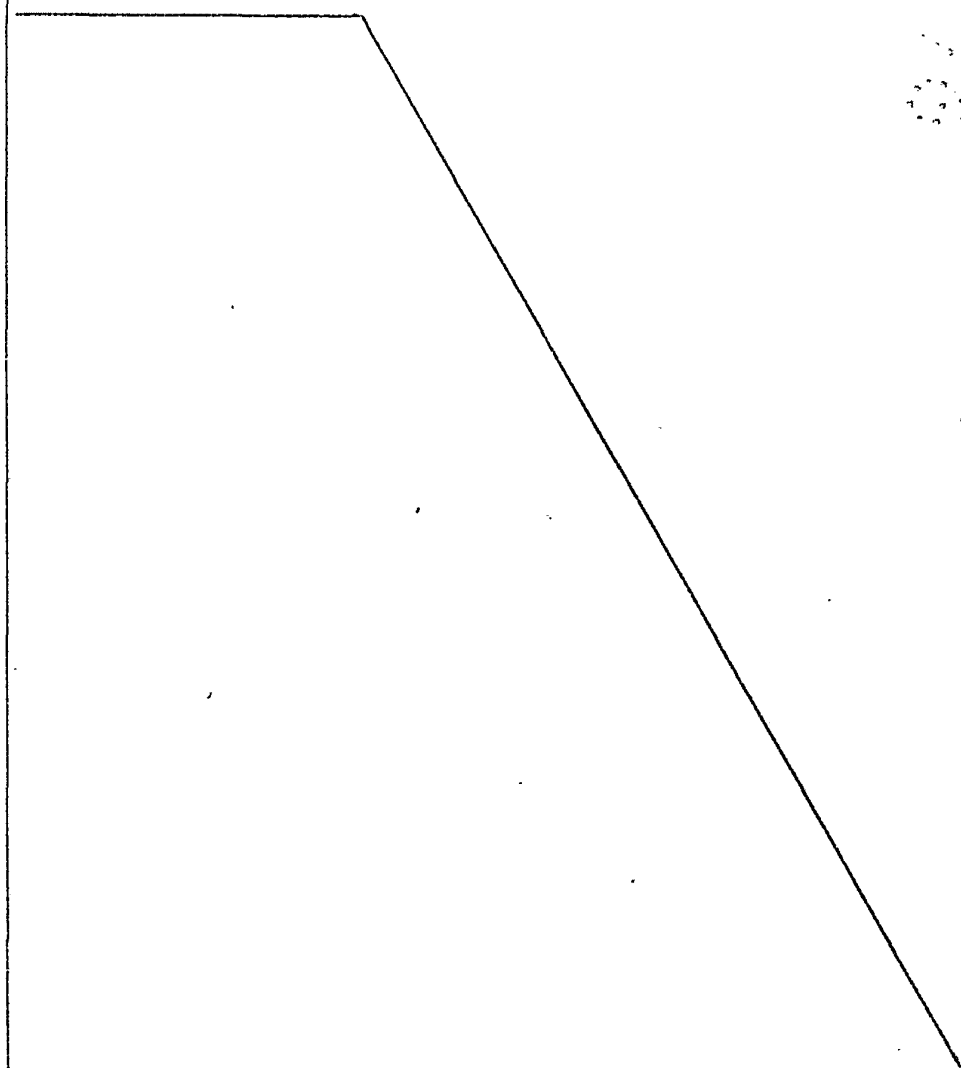
10

15

20

25

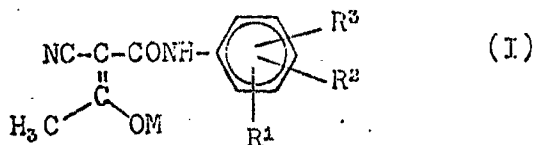
30



REIVINDICACIONES

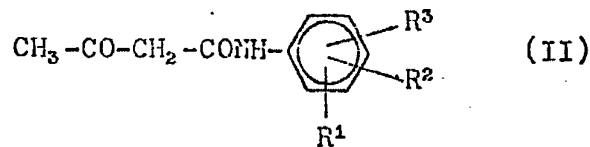
Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Procedimiento para la preparación de anilidas de ácido 2-hidroxietilidencianoacético de la fórmula



en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  pueden ser iguales o diferentes y significan alcoholilo con 1, 2 ó 3 átomos de carbono, alcoxi con 1, 2 ó 3 átomos de carbono, alcoholtilio con 1, 2 ó 3 átomos de carbono, los cuales grupos pueden estar sustituidos en cada caso total o parcialmente con átomos de halógeno iguales o diferentes, o significan halógeno, nitro, ciano, carbalcoxi, con 1, 2 ó 3 átomos de carbono en el grupo alcoholilo, en donde  $R^1$  y  $R^2$  significan además hidrógeno, pero en cuyo caso  $R^3$  no puede ser metilo, en cuyo caso no obstante  $R^3$  significa adicionalmente fenilo, que en cada caso puede estar sustituido eventualmente una o dos veces con flúor, cloro, bromo, yodo, alcoholilo con 1, 2 ó 3 átomos de carbono o alcoxi con 1, 2 ó 3 átomos de car

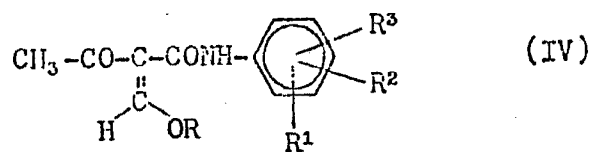
1 bono, o significa fenoxi, que eventualmente puede estar  
 sustituido en cada caso una o dos veces con flúor, cloro,  
 bromo, yodo, alcoholo con 1, 2 ó 3 átomos de carbono o al  
 coxi con 1, 2 ó 3 átomos de carbono, o en donde R<sup>1</sup> signi-  
 5 fica hidrógeno y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> significan en común un grupo me-  
 tilendioxi o en común con el anillo fenilo que los lleva  
 significan un anillo naftaleno, y en donde M significa hi-  
 drógeno, un metal alcalino o amonio, caracterizado porque  
 se calienta una anilida de ácido acetoacético de la fórmu-  
 10 la II



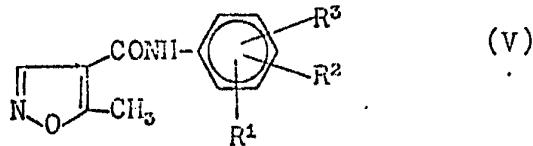
15 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados arriba mencio-  
 nados, con un ortoéster de ácido fórmico de la fórmula III



20 en donde R significa alcoholo C<sub>1</sub> hasta C<sub>4</sub>, y con anhídrido  
 de ácido acético, se aísla la anilida de ácido 2-alcoxime-  
 tilenacetoacético así obtenida de la fórmula IV



1 en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados arriba mencionados, se trata el compuesto aislado con hidroxilamina en un disolvente orgánico y se trata el isoxazol así obtenido de la fórmula V



10 con una base, y eventualmente los compuestos de metal alcalino o de amonio de la fórmula I, así obtenidos se hacen reaccionar con un ácido mineral o con un ácido orgánico fuerte.

15 2ª.- Procedimiento para la preparación de anilidas de ácido 2-hidroxietilidencianoacético.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

20 Esta Memoria consta de veintitres hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

25.FEB.1977

P.A.

Alberto de Elzaburu

Procurador

25

30

EBL. -