

22 FEB. 1978 (19) ES

(11) NUMERO	(10) A2
453.963	
(22) FECHA DE PRESENTACION	
4-12-76	



ESPAÑA

**CONCEDIDA**

**CERTIFICADO DE ADICION**

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
P 25 55 685.8	11-12-75	Rep.Fed.Alemana
P 25 57 003.0	18-12-75	" " "

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C/A61K	(61) PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA No 448.385
--------------------------	---	--

(54) TITULO DE LA INVENCIÓN

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL No 448.385", presentada el 31 de Mayo de 1976, por: "Procedimiento para la preparación de anilidas de ácido 2-hidroxietilidencianoacético"

(71) SOLICITANTE (S)

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT HOE 75/F 308K

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana

(72) INVENTOR (ES)

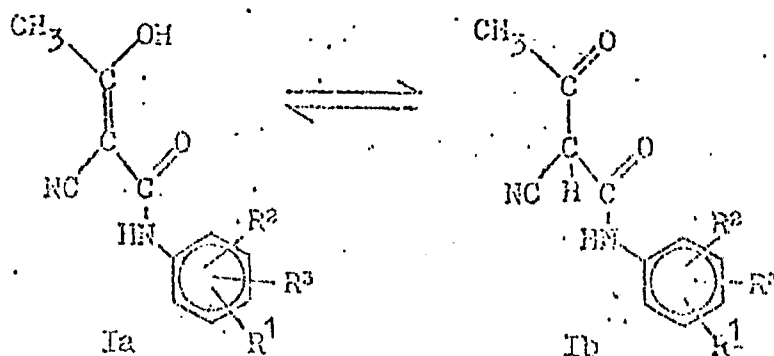
Dr. Klaus-Dieter Kampe, Dr. Hartmut Ertel y Dr. Günther Heubach

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 64.513)

1 Es objeto de la invención un procedimiento para  
 la preparación de nuevas anilidas de ácido hidroxietiliden  
 -cianacético de la fórmula general Ia o de su forma tautó-  
 5 mera Ib



15 en las que  $R^1$  significa un átomo de halógeno, un grupo me-  
 tilo o etilo, que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos  
 de flúor y/o cloro, un grupo metoxi o etoxi, que puede es-  
 tar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor y/o cloro, o un  
 grupo metil- o etil-mercapto;  $R^2$  significa un átomo de hi-  
 drógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo o etilo, un  
 grupo trifluorometilo o un grupo metoxi; y  $R^3$  significa un  
 20 átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metoxi, pu-  
 diendo significar  $R^1$  y  $R^2$ , conjuntamente, la agrupación  
 -O-CH<sub>2</sub>-O-, así como sus sales fisiológicamente compatibles.

Preferiblemente, los radicales significan:

25  $R^1$  un átomo de halógeno, un grupo metilo, etilo o trifluo-  
 rometilo, un grupo metoxi o etoxi, o un grupo etoxi susti-

1 - tuido con 3 átomos de flúor y un átomo de cloro o con 4  
átomos de flúor;

$R^2$  un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo  
trifluorometilo o un grupo metoxi;

5  $R^3$  un átomo de hidrógeno;

así como  $R^1$  y  $R^2$ , conjuntamente, una agrupación  $-O-CH_2-O-$   
que se encuentra en posición 3,4.

De manera especialmente preferida, los radicales  
significan:

10  $R^1$  un átomo de flúor, de cloro o de bromo, o un grupo meti  
lo, trifluorometilo o metoxi,

$R^2$  un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o de bromo, o  
un grupo trifluorometilo,

$R^3$  un átomo de hidrógeno,

15 así como  $R^1$  y  $R^2$ , conjuntamente, una agrupación  $-O-CH_2-O-$   
que se encuentra en posición 3,4.

Como sales de los compuestos de acuerdo con la  
invención, de la fórmula general I, se consideran sales de  
metales alcalinos, tales como sales de litio, de sodio, de  
20 potasio, sales de amonio, sales de metales alcalino-té-  
rreos, tales como sales de magnesio, calcio o zinc, sales  
de hierro, así como sales con bases orgánicas, tales como,  
por ejemplo, aminas o hidróxidos de tetraalcohilamonio.

Se prefieren sales de sodio, potasio, amonio,  
25 magnesio o calcio, así como sales con aminas de 2 a 8 áto-

1 mos de carbono, tales como, por ejemplo, piperidina, tri-  
etilamina, N-etilpiperidina, N-metilmorfolina, ciclohexila-  
mina o dietanolamina.

5 Como compuestos de acuerdo con la invención se  
pueden mencionar, además de los expuestos en los ejemplos  
de preparación, por ejemplo, los siguientes:

(3-bromo-, 3-fluoro-, 3-yodo-, 3-(1', 1', 2'-trifluoro-2'-  
-cloro-etoxi)-, 3-(tetrafluoroetoxi)-, 4-bromo-, 4-meto-  
xi-, 4-cloro-, 4-fluoro-, 3,4-dicloro-, 2,3-dicloro, 3,5-di-  
10 cloro-, 2,6-dicloro-, 3-cloro-2-metil-, 5-cloro-2-metil-,  
3,4-dioximetilen-, 3-etoxi-, 3,5-bis-trifluorometil-,  
2,4,6-tricloro-, 2-cloro-4-metoxi-, 2-trifluorometil-4-clo-  
ro-, 3-metiltio- y 4-etiltio-anilidas) de ácido hidroxie-  
tiliden-cianacético.

15 De acuerdo con la invención, un procedimiento pa-  
ra la preparación de anilidas de ácido (1-hidroxietiliden)  
-cianacético de la fórmula general Ia o de su forma tautó-  
mera Ib se caracteriza porque se hace reaccionar una anili-  
da de ácido cianacético de la fórmula general II, en la  
20 que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados indicados en el ca-  
so de las fórmulas Ia o Ib, convenientemente utilizando si-  
multáneamente disolventes o diluyentes, en presencia de un  
compuesto básico, a una temperatura entre -80°C y +200°C,  
con un halogenuro de ácido acético de la fórmula XI, en la  
25 que X significa cloro o bromo y n es igual a 1, o con anhí-

1 drido de ácido acético (fórmula XI, X = oxígeno y n = 2) o  
con un éster de ácido acético de la fórmula XII, en la que  
R<sup>11</sup> significa un grupo alcoholo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), un grupo bencilo,  
un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido con 1 ó 2 áto  
5 mos de cloro o con grupos nitro o con un grupo carbometoxi  
o carboetoxi, o con cetena.

Como éster de ácido acético de la fórmula XII,  
son utilizables, para la acetilación de las anilidas de la  
fórmula II según el procedimiento de acuerdo con la inven-  
10 ción, éster metílico de ácido acético o éster etílico de  
ácido acético; además, también pueden ser utilizados, por  
ejemplo, los ésteres propílico, isopropílico, butílico,  
isobutílico, fenílico o bencílico de ácido acético.

Se emplean preferentemente los ésteres metílico,  
15 etílico o fenílico de ácido acético.

20

25



1                    Como compuestos básicos se pueden emplear en tal  
caso, de acuerdo con la invención, por ejemplo, hidruros  
de metales alcalinos o alcalinotérreos, alcoholatos de so-  
dio o potasio de alcoholes inferiores, amidas de metales  
5                    alcalinos, los carbonatos o bicarbonatos sódicos o potási-  
cos, hidróxidos de metales alcalinos, butil-litio y/o ami-  
nas terciarias.

                    Como compuestos básicos se utilizan preferente-  
mente, hidruro sódico, amida sódica o potásica, butilato  
10                    terciario potásico, metilato o etilato sódico y/o carbona-  
to sódico o potásico. Los compuestos básicos se emplean,  
convenientemente, en cantidades de 1 a 4 equivalentes, pre-  
ferentemente de 1,1 a 3,3 equivalentes, con relación a una  
cianacetanilida de la fórmula II.

15                    La reacción de acuerdo con la invención, se rea-  
liza preferentemente con utilización simultánea de disol-  
ventes o diluyentes.

                    Como disolventes o diluyentes para el procedi-  
miento de acuerdo con la invención, se consideran todos  
20                    los disolventes conocidos, suficientemente inertes frente  
a cada uno de los reaccionantes, tales como, por ejemplo,  
hidrocarburos aromáticos, monoclorobencenos o diclorobence-  
nos, nitrobenceno, anisol, dimetoxietano, éter, tetrahidro-  
furano, dioxano, acetonitrilo, tetracloroetileno, acetona,  
25                    alcoholes inferiores, cloruro de metileno, cloroformo, te-

1 - tracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano o dimetilformami-  
da. Además, pueden servir como diluyentes también ésteres  
del ácido acético. Si la acetilación se realiza con un és-  
ter de ácido acético, éste puede ser utilizado naturalmen-  
5 te en exceso, al mismo tiempo como diluyente. Los disolven-  
tes o diluyentes preferidos son 1,2-dimetoxietano, tetrahi-  
drofurano, éter, dioxano, acetonitrilo, anisol, tolueno,  
clorobenceno y diclorobenceno, acetona, butanol terciario  
y cloroformo, siendo afectada por el compuesto básico uti-  
lizado la elección del disolvente o diluyentes a utilizar  
10 eventualmente, de manera conjunta, en la reacción de acuer-  
do con la invención. Esto significa que, en el caso de que  
se utilicen bases fuertes, tales como hidruros, amidas de  
metales alcalinos, butil-litio o butilato terciario potási-  
15 co, por ejemplo, no se utiliza convenientemente ningún di-  
solvente prótico ni halogeno-alcanos, pero pudiendo, estos  
últimos ser utilizados, sin más, en el caso de emplearse  
un compuesto básico más débil, tal como carbonato potási-  
co, o en el caso de utilizarse alcoholatos.

20 Según el procedimiento de la invención, los agen-  
tes de acetilación arriba mencionados pueden emplearse en  
cantidades de hasta cuatro equivalentes, referido a una  
cianacetanilida de la fórmula II, representando una excep-  
ción a este respecto los casos en los que se acila con és-  
25 teres de ácido acético, cuando éstos sirven simultáneamen-

1 -te como disolventes o diluyentes. En tales casos, los ésteres se emplean en un exceso sobre la cantidad equimolar de hasta 50 veces. Preferentemente, se emplean de 1 a 2 equivalentes de uno de los agentes de acetilación arriba indicados, referido a una cianacetanilida.

5 En esta reacción, las anilidas del ácido (1-hidroxietiliden)-cianacético de la fórmula I, formadas, resultan en forma de sus sales.

10 Usualmente, se aíslan desde ello los compuestos ácidos de la fórmula general I, eventualmente después de evaporar el disolvente utilizando conjuntamente, tratando el producto de reacción con agua y/o con álcalis acuosos diluidos y/o amoníaco acuoso y, eventualmente, después de extracción de la fase acuosa con éter, isopropil-éter o un

15 hidrocarburo de margen de ebullición de 40 a 120°C, liberando desde la solución acuosa, por acidificación, la anilida de ácido (1-hidroxietiliden)-cianacético de la fórmula I, resultando ésta, la mayor parte de las veces, como precipitado cristalino.

20 Formas de realización especialmente preferidas del procedimiento de acuerdo con la invención son las siguientes:

25 <) En el caso de utilizarse un compuesto fuertemente básico, tal como hidruro sódico, amida sódica o amida potásica, n-butil-litio o butilato terciario potásico, se traba-

1 ja, convenientemente, en presencia de 0,5 a 80 partes en  
peso, por cada parte de cianacetanilida, de uno o varios  
de los disolventes indicados arriba como preferidos. A la  
solución de la cianacetanilida de la fórmula general II,  
5 se añaden, a una temperatura comprendida entre  $-5$  y  $+30^{\circ}\text{C}$ ,  
de 2,0 a 2,2 equivalentes de la base, en el caso de que se  
empleen, como agente de acilación, cloruro, bromuro, anhí-  
drido o éster de ácido acético, o de 1,0 a 1,3 equivalen-  
tes de la base, en el caso de que se utilice cetena como  
10 agente de acetilación, y seguidamente se mezcla, a una tem-  
peratura entre  $-5$  y  $+60^{\circ}\text{C}$ , con 1,0 a 1,2 equivalentes del  
agente de acetilación, eventualmente diluido con uno de  
los disolventes arriba mencionados. Después de un tiempo  
de reacción de hasta 5 horas, en el que la temperatura pue-  
15 de eventualmente aumentarse aún más, durante algún tiempo,  
hasta  $125^{\circ}\text{C}$ , se evapora el disolvente o diluyente en su ma-  
yor parte o totalmente, y se mezcla el residuo con agua.  
Seguidamente, los compuestos de la fórmula general I, for-  
mados en cada caso, se aíslan como se ha descrito anterior-  
20 mente.

$\beta$ ) En el caso de utilizarse un compuesto básico débil tal  
como, por ejemplo, carbonato sódico o potásico, o una ami-  
na terciaria tal como, por ejemplo, trietilamina, se aña-  
den, a una temperatura entre  $+20$  y  $+120^{\circ}\text{C}$ , a una mezcla de  
25 una parte de cianacetanilida de la fórmula II y 2-40 par-

1 - tes en peso de uno o varios de los disolventes indicados  
arriba como preferidos, así como 2,0-3,3 equivalentes de  
uno de tales compuestos, en el caso de que se empleen clo-  
5 ruro, bromuro, anhídrido o éster de ácido acético, como  
agente de acilación, o 1,0-1,2 equivalentes de tal compues-  
to básico, en el caso de que se emplee cetena como agente  
de acetilación, de 1,0 a 1,4 equivalentes (referido a la  
cianacetanilida) del agente de acetilación, eventualmente  
en forma diluida mediante uno de los disolventes indicados  
10 arriba. Después de un tiempo de reacción de hasta 24 ho-  
ras, en el espacio del cual la temperatura puede estar com-  
prendida entre 20 y 120°C, se continúa trabajando como se  
ha descrito anteriormente, para aislar las anilidas de áci-  
do (1-hidroxietiliden)-cianacético formadas en cada caso.

15 En la realización de la reacción de acuerdo con  
la invención, debe tenerse en cuenta que, en el caso de  
que el agente de acetilación propio de cada caso se emplee  
en cantidades de más de aproximadamente 1,3 equivalentes  
por valencia de la cianacetanilida, los productos de reac-  
20 ción resultan parcialmente o, en cada caso según la canti-  
dad empleada del agente de acetilación, ampliamente en for-  
ma de sus productos O-acetílicos y/o N-acetílicos. Los com-  
puestos de O-acetílicos de la fórmula XIII, en la que R<sup>1</sup>  
R<sup>3</sup> tienen los significados indicados anteriormente, son  
25 apenas solubles en agua y se encuentran, en el caso de que

1 se extraigan con disolventes orgánicos, en la fase orgánica, pero son ya desdoblados hidrolíticamente por álcalis diluidos y se transforman entonces en las correspondientes sales de metales alcalinos de los compuestos I. Desde solu-  
5 ciones o suspensiones acuosas de estas sales, los compuestos hidroxietilidénicos de la fórmula I pueden liberarse por acidificación con ácidos minerales. Cuando se procede de este modo, se abarca también la porción de los productos de reacción que resulta eventualmente en primer lugar  
10 como compuesto O-acilado, y se le transforma en el producto final deseado en cada caso, de la fórmula I. La formación de derivados O-acetilicos de las (1-hidroxietiliden)-  
-cianacetanilidas de la fórmula I puede evitarse sin embar-  
15 go ampliamente si se emplea una proporción de aproximadamente dos equivalentes de base por un equivalente de agente de acetilación, en el procedimiento de acuerdo con la invención.

La acetilación en  $\alpha$  del éster butílico terciario de ácido cianacético, con cloruro de acetilo, con forma-  
20 ción de éster butílico terciario de ácido O-acetil-cianace-  
toacético, la describieron Dahn y Hauth, en Helvetica chim. Acta 42, 1214 (1959). Además de esto, en la DAS 1 194 630 se mencionaron ésteres de ácidos alfa-acil-cianacéticos. No obstante, allí no se describen métodos de preparación.  
25 La transferencia de la reacción a anilidas de ácidos ciana

1 céticos no era, sin embargo, de ningún modo evidente, ya  
que tal como es conocido, aquí, junto con la agrupación  
-CONH- está presente otra función desprotonizable y, por  
consiguiente acilable, que podría conducir a productos in-  
5 deseados o al fracaso de la acilación en  $\alpha$ .

Es sorprendente, especialmente el fácil curso de  
la acilación de las cianacetanilidas, en presencia de com-  
puestos básicos tan relativamente débiles tales como, por  
ejemplo, carbonato sódico y potásico, así como aminas ter-  
10 ciarias. En reacciones con compuestos C-H-ácidos, compara-  
bles desde el punto de vista del tipo, solamente se recu-  
rre, por lo general, a bases manifiestamente fuertes para  
la desprotización.

Las anilidas de ácido hidroxialcoholiliden-cianacé-  
15 tico de las fórmulas generales Ia o Ib son compuestos áci-  
dos que, según sus espectros de resonancia magnética nu-  
clear, están presentes predominantemente en la forma enóli-  
ca Ia. Al añadirse  $FeCl_3$ , dan una reacción coloreada entre  
rojo pardo y rojo vinoso.

20 Si según el procedimiento de preparación se for-  
man los compuestos I primeramente en forma de sus sales de  
metales alcalinos, alcalino-térreos o amónicos o como sa-  
les de bases orgánicas, y se presentan como tales en solu-  
ción, por evaporación del disolvente utilizado se pueden  
25 purificar estas sales de los compuestos I, eventualmente

1 por recristalización. Por otra parte, por adición de una  
cantidad equimolar de una base adecuada a un compuesto de  
la fórmula Ia o Ib, convenientemente utilizando al mismo  
tiempo disolventes inertes frente a las bases, se pueden  
5 preparar sales de estos compuestos y éstos se pueden ais-  
lar, después de evaporar el disolvente o por adición de  
otros disolventes que conducen a la separación de las sa-  
les. Como bases pueden servir alcoholatos de sodio, pota-  
sio, calcio o magnesio, de alcoholes inferiores, hidróxi-  
10 dos de sodio, potasio, calcio, magnesio o amonio, carbona-  
tos o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio, magnesio o  
amonio, así como hidruros de sodio, magnesio o calcio, am-  
niaco o amida sódica, o bases orgánicas, tales como, por  
ejemplo, aminas terciarias. En el caso de utilizarse alc-  
15 holatos de metales alcalinos o alcalino-térreos es ventajo-  
so trabajar, junto con disolventes eventualmente utiliza-  
dos de modo simultáneo, en presencia de un alcohol infe-  
rior. Si se utilizan como bases los hidróxidos, carbonatos  
y/o bicarbonatos precedentemente mencionados, es ventajoso  
20 trabajar en presencia de agua y/o alcoholes inferiores, pu-  
diéndose utilizar de manera simultánea eventualmente tam-  
bién otros disolventes orgánicos.

Como bases, se emplean preferentemente los meti-  
latos o etilatos sódicos o potásicos, butilato terciario  
25 potásico, los hidróxidos sódico, potásico o amónico, los

1 carbonatos o bicarbonatos sódicos o potásicos, amoniaco o hidruro sódico.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención de las fórmulas Ia o Ib manifiestan intensos efectos antiflogísticos y analgésicos. Los efectos antiflogísticos se pudieron comprobar en el ensayo del edema de la pata con carragenina (Winter, C. A. y otros - Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544 (1962)) y en la artritis con coadyuvante de la rata (Pearson, C. M., Wood, F. D. - Arthrit, Rheumat. 2, 440 (1959)).

10 Los efectos analgésicos se determinaron en el "ensayo de contorsión" del ratón (Siegmund, E y otros, - Proc. Soc. Exp. Biol. 95, 729 (1957)) y en el ensayo de Randall Selitto de la rata (Randall, L. O., Selitto, J. J. -Arch. int. Pharmacodyn. 111, 409 (1.957)).

15 Las nuevas anilidas de ácido hidroxietiliden-cisnacético de las fórmulas Ia o Ib, y sus sales fisiológicamente compatibles, preferentemente sus sales de sodio, potasio, magnesio, calcio o amonio, son utilizables como medicamentos. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden emplearse como antiflogísticos y analgésicos, en mezcla con las sustancias excipientes farmacéuticas usuales. Para ello, se consideran preparados sólidos, los cuales pueden ser administrados, por ejemplo, en forma de tabletas, grageas, cápsulas o supositorios, o también preparados líqui-

25

28018

1 dos, los cuales pueden ser aplicados, por ejemplo, como go  
tas, jarabes o soluciones inyectables. Estos agentes que  
actúan como antiflogísticos y/o analgésicos pueden conte-  
ner preferentemente de 3 a 90% de compuestos de las fórmu-  
5 las generales Ia o Ib.

Además de ello, en los compuestos de las fórmu-  
las Ia o Ib se comprobaron efectos antihelmínticos, antimu-  
cóticos, así como fungicidas.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención, de  
las fórmulas generales Ia o Ib, pueden servir, además, co-  
mo productos intermedios para la preparación de compuestos  
farmacológica y/o quimioterapéuticamente activos.

#### EJEMPLOS

Ejemplo 1:

15 (3-trifluorometil-anilida) de ácido hidroxietiliden-ciana-  
cético

A una mezcla de 3,31 g de suspensión oleosa de  
hidruro sódico al 80% ( $\cong$  0,11 moles de NaH) y 5 ml de 1,2-  
-dimetoxietano seco, se añadió, gota a gota, a 10-25°C,  
20 con agitación, una solución de 11,4 g (0,05 moles) de (3-  
-trifluorometil-anilida) de ácido cianacético en 50 ml de  
dimetoxietano absoluto. Después de que hubo cesado el des-  
prendimiento de hidrógeno, se añadió gota a gota, a -5 has-  
ta 0°C, una solución de 4,33 g (0,055 moles) de cloruro de  
25 acetilo en 15 ml de dimetoxietano absoluto. La mezcla de



1

5

10

15

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	P.F (°C)	Rendimiento en %
1	3-Cl	H	168-169	73
2	3-I	H	198-200	64
3	4-Br	H	208-209	73
4	4-F	H	170-171	69
5	4-OCH <sub>3</sub>	H	150-152	57
6	2-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	109-111	43
7	3-Cl	4-Cl	209-210	74
8	2-Cl	4-Cl	140-141	65
9	2-CH <sub>3</sub>	3-Cl	164-165	71
10	3-SCH <sub>3</sub>	H	135-136	62
11	2-CH <sub>3</sub>	5-Cl	127-128	73
12	3,4-O-CH <sub>2</sub> O		166-167	40
13	4-I	H	207-208	70

Ejemplo 2:(3-bromo-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético

20

25

28018

A una mezcla de 3,6 g de suspensión oleosa de hidruro sódico al 80% ( $\cong 0,12$  moles de NaH) y 10 ml de acetonitrilo seco, se añadió, gota a gota, a 10-25°C, con agitación, una solución de 12 g (0,05 moles) de (3-bromo-anilida) de ácido cianacético en 100 ml de tetrahidrofurano absoluto. Después de que hubo cesado el desprendimiento de hidrógeno, se añadieron, gota a gota, a -10° hasta 0°C, 4,35 g (aproximadamente 0,055 moles) de cloruro de acetilo,

1 -y, seguidamente, se agitó durante 30 minutos a 0°C hasta  
+28°C, durante 1 hora, a 28-35°C y a 62-65°C durante otra  
hora.

5 Después de ello, la mezcla de reacción se concen-  
tró por evaporación en vacío y el residuo remanente se tra-  
tó ulteriormente como se describe en el ejemplo 1. Se obtu-  
vieron 10,1 g ( $\cong$  72% de rendimiento) de (3-bromo-anilida)  
de ácido hidroxietiliden-cianacético pura, con un punto de  
fusión de 178 a 179°C.

10 Ejemplo 3:

(4-bromo-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético

A una mezcla de 23,9 g (0,1 moles) de (4-bromo-  
-anilida) de ácido cianacético, 16,6 g (0,12 moles) de  
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> pulverizado y seco, y 100 ml de acetona seca, se añ-  
15 dieron, gota a gota, con agitación y a 270°C, 9,45 g (0,12  
moles) de cloruro de acetilo. Después de agitar durante  
una hora a 27-30°C, y durante 2,5 horas a reflujo, se sepa-  
ró la acetona en vacío y el residuo se extrajo con agua.  
Permanecieron en tal caso sin disolverse aproximadamente  
20 15 g ( $\cong$  63%) de anilida de partida. El extracto acuoso se  
filtró y se acidificó débilmente con ácido sulfúrico dilui-  
do. En este caso, se formó un precipitado cristalino, el  
cual, después de filtrar con succión y lavar con agua/meta-  
nol (1:2) se recristalizó en metanol. Después de secar, se  
25 obtuvieron 8,4 g ( $\cong$  30% de rendimiento) de (4-bromo-anili-

1 da) de ácido hidroxietiliden-cianacético pura, de punto de fusión 208-209°C.

Ejemplo 4:

5 (3-trifluorometil-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético

A una mezcla de 11,4 g (0,05 moles) de (3-trifluorometil-anilida) de ácido cianacético, 7,6 g (0,055 moles) de  $K_2CO_3$  y 150 ml de tolueno, se añadió gota a gota a 70°C, con agitación, en el espacio de 30 minutos, una solución de 4,1 g (0,052 moles) de cloruro de acetilo en 10 ml de tolueno. Seguidamente, se agitó durante 1 hora a 90°C, después se dejó enfriar, se filtró con succión el material sólido presente, y se le lavó con 100 ml de tolueno. El producto seco se extrajo con agua. El extracto acuoso filtrado se acidificó débilmente con ácido clorhídrico diluido, y, después, se separó por filtración con succión el precipitado formado. Este, después de lavar con agua, se recristalizó en metanol. Se obtuvieron 5,3 g ( $\cong$  39% de rendimiento) de (3-trifluorometil-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético pura, de punto de fusión 180 a 182°C. La porción no disuelta en agua (5,2 g) del material sólido, estaba constituida predominantemente, según cromatografía en capa delgada, por la anilida de partida.

Ejemplo 5:

25 (5-cloro-2-metilanilida) de ácido hidroxietiliden-cianacé-

1 -tico

5 A una mezcla de 10,5 g (0,05 moles) de (5-cloro-2-metil-anilida) de ácido cianacético, 12,3 g (0,11 moles) de butilato terciario de potasio y 150 ml de dioxano seco, se añadió gota a gota, a 35°C, en 25 minutos, una solución de 4,35 g (0,055 moles) de cloruro de acetilo en 5 ml de 1,2-dimetoxietano, y, seguidamente, se agitó durante 2 horas a 90°C. Después de evaporar el disolvente en vacío, se extrajo el residuo con 300 ml de agua. Del extracto acuoso filtrado se separó, al acidificar con ácido clorhídrico diluido, un precipitado cristalino. Este se filtró con succión, como se ha descrito en el ejemplo 1, se lavó y se secó. Se obtuvieron 6,4 g ( $\cong$  51% de rendimiento) de (5-cloro-2-metil-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético, punto de fusión 127 a 128°C.

10

15

Ejemplo 6:

(3-trifluorometil-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético

20 Agitando, a una mezcla de 3,40 g (0,113 moles) de suspensión oleosa de hidruro sódico al 80% y 5 ml de 1,2-dimetoxietano seco, se añadió gota a gota a 10-20°C, en 25 minutos, una solución de 11,4 g (0,05 moles) de (3-trifluorometil-anilida) de ácido cianacético en 50 ml de dimetoxietano absoluto y, después de que hubo cesado el desprendimiento de hidrógeno, se añadió, gota a gota, a

25

1 -10 hasta -5°C, en 25 minutos, una solución de 5,6 g  
(0,055 moles) de anhídrido de ácido acético en 100 ml de  
dimetoxietano absoluto. Seguidamente, se agitó durante 30  
minutos a -5°C hasta temperatura ambiente, durante 1 hora  
5 a 25-30°C y durante otra hora a 65-70°C, y después, la mez-  
cla de reacción se concentró por evaporación en vacío. El  
residuo se disolvió en 300 ml de agua y la solución se agi-  
tó con 80 ml de éter. La fase acuosa se acidificó débilmen-  
te, después de filtrar, con ácido clorhídrico. El precipi-  
tado separado se lavó sucesivamente, con agua, metanol/agua  
10 (2:1) y poca cantidad de metanol y luego se secó. Se obtu-  
vieron 12,8 g ( $\cong$  95% de rendimiento) de (3-trifluorometil-  
-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético pura, de  
punto de fusión 181 a 182°C.

15 De manera análoga se prepararon (3-bromo-anilida)  
de ácido 2-hidroxietiliden-cianacético (rendimiento 93%)  
y (3,4-dicloro-anilida) del mismo ácido (rendimiento 94%).

Ejemplo 7:

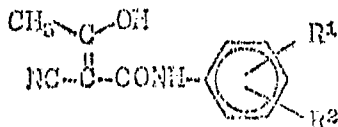
20 (3-trifluorometil-anilida) de ácido hidroxietiliden-ciana-  
cético

En una solución de 22,8 g (0,1 moles) de (3-tri-  
fluorometil-anilida) de ácido cianacético en 100 ml de  
1,2-dimetoxietano se suspendieron 16,6 g (0,12 moles) de  
carbonato potásico. Agitando, se añadieron luego, a la tem-  
peratura ambiente, 14,3 g (0,14 moles) de anhídrido de áci

1 do acético. Después de 4 horas de agitación a la temperatu  
 ra ambiente se concentró la mezcla por evaporación en va-  
 cío y se extrajo con agua el residuo que quedó. A partir  
 del extracto acuoso se precipitó, después de filtración a  
 5 través de tierra de infusorios, mediante acidificación con  
 ácido sulfúrico diluido, la (3-trifluorometil-anilida) de  
 ácido hidroxietiliden-cianacético. Después de filtrar con  
 succión, lavar y secar, se obtuvieron 19 g ( $\cong$  70% de ren-  
 dimiento) de producto de punto de fusión 172 a 173°C, des-  
 10 de donde después de recrystalizar en metanol, se aislaron  
 17,3 g ( $\cong$  64% de rendimiento) de compuesto puro (punto de  
 fusión 181 a 182°C).

Análogamente al modo de trabajo descrito en el  
 ejemplo 7, se prepararon las anilidas de ácido hidroxieti-  
 15 liden-cianacético expuestas en la tabla 2 siguiente, con  
 los rendimientos indicados.

Tabla 2



20

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendimiento en %
1	3-Cl	H	72
2	3-I	H	63
3	4-F	H	73
4	2-Cl	4-Cl	71

25

28018

1

Tabla 2  
(Continuación)

Nº	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendimiento en %
5	3-SCH <sub>3</sub>	H	52
6	2-CH <sub>3</sub>	5-Cl	72
7	3,4-O-CH <sub>2</sub> -O-		35
8	4-OCH <sub>3</sub>	H	40
9	2-CF <sub>3</sub>	4-Cl	51

10

Ejemplo 8:

(3-trifluorometil-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético

15

Si se procede según el ejemplo 7, pero, en lugar de 16,6 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se utilizan 16,6 g (0,16 moles) de carbonato sódico anhidro se obtienen 10,0 g ( $\cong$  37% de rendimiento) de (3-trifluorometil-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético, de punto de fusión 175 a 176°C. Con este modo de procedimiento en la extracción con agua del producto de reacción quedó una considerable parte (13,5 g) sin disolver, la cual consistía en su mayor parte, según cromatografía en capa delgada, en material de partida que no había reaccionado.

20

Ejemplo 9:

(3-trifluorometil-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético

25

1 -cético

5 Se hicieron reaccionar, como se describe en el ejemplo 7, 0,1 moles de (3-trifluorometil-anilida) de ácido cianacético en dimetoxietano, en presencia de 16,6 g de  $K_2CO_3$ , con 14,3 g (0,14 moles) de anhídrido de ácido acético y, después de que se hubo añadido éste, se continuó agitando durante 1 hora a 90°C. Después de concentrar por evaporación la mezcla obtenida, el residuo se recogió en agua, la solución se filtró a través de tierra de infusorios, y el producto filtrado se acidificó. El precipitado separado se lavó, después de la filtración con succión, sucesivamente, con agua, con agua/metanol (1:3) y con metanol, y se secó. Se obtuvieron 19,8 g ( $\cong$  73% de rendimiento) de (3-trifluorometil-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético prácticamente pura, de punto de fusión 178 a 179°C.

15

Ejemplo 10:

(3-trifluorometil-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético

20

A una mezcla de 22,8 g (0,1 moles) de (3-trifluorometil-anilida) de ácido cianacético, 15,2 g (0,11 moles) de  $K_2CO_3$  y 100 ml de acetato de etilo, se añadieron gota a gota, agitando, a la temperatura ambiente, 10,2 g (0,1 moles) de anhídrido de ácido acético y se siguió agitando a la temperatura ambiente durante 1 hora, y a reflujo, durante otras 2 horas. Después de concentrar la mezcla por eva-

25

28018

1 poración en vacío, el residuo remanente se trató como se  
ha descrito en el ejemplo 7. Se obtuvieron, después de re  
cristalizar el producto bruto en metanol, 1,7 g ( $\cong$  6,3%  
de rendimiento) de (3-trifluorometil-anilida) de ácido hi-  
5 droxietiliden-cianacético pura, de punto de fusión 181 a  
182°C.

Ejemplo 11:

(3-trifluorometil-anilida) de ácido hidroxietiliden-ciana-  
cético

10 A una mezcla de 22,8 g (0,10 moles) de 3-trifluo  
rometil-anilida de ácido cianacético, 15,2 g (0,11 moles)  
de  $K_2CO_3$  y 200 ml de tolueno, se añadieron, gota a gota,  
con agitación intensa, a 70°C, 10,2 g (0,10 moles) de anhí-  
15 drido de ácido acético. Seguidamente, se continuó agitando  
durante 1 hora a 90°C, se dejó enfriar hasta alrededor de  
15°C y el material sólido se filtró con succión. Este se  
lavó con acetato de etilo y con poca cantidad de agua.

La porción que quedó sin disolver (9 g) manifes-  
tó ser la sal potásica de (3-trifluorometil-anilida) de  
20 ácido hidroxietiliden-cianacético, de punto de fusión 215  
a 217°C (rendimiento 29%). A partir de las aguas de lavado  
se precipitaron, con ácido clorhídrico diluido, 3 g de com-  
puesto hidroxílico, de punto de fusión 166 a 168°C ( $\cong$  11%  
de rendimiento).

1 Ejemplo 12:(4-bromo-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético

Una mezcla de 12 g (0,050 moles) de (4-bromo-anilida) de ácido cianacético, 5,2 g (0,051 moles) de anhídrido de ácido acético y 50 ml de 1,2-dimetoxietano absoluto, se mezcló, gota a gota, agitando a la temperatura ambiente, con 10,5 g (0,104 moles) de trietilamina, subiendo la temperatura lentamente hasta 30°C. Se continuó agitando durante 2 horas a 30°C y durante 2 horas a 80°C, y después se concentró la mezcla por evaporación en vacío. De este modo, se obtuvo un aceite de color oscuro como residuo, que se recogió en acetato de etilo. La solución formada se agitó, sucesivamente, 8 veces con agua y otras 8 veces con solución diluida de carbonato sódico. Todos los extractos acuosos se purificaron después, y se acidificaron débilmente con ácido clorhídrico. El precipitado separado fue filtrado con succión, lavado sucesivamente con agua y metanol /agua (3:1) y recristalizado en metanol, obteniéndose 5,9 g ( $\hat{=}$  42% de rendimiento) de (4-bromo-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético pura, de punto de fusión 208 a 209°C.

15 Ejemplo 13:(3-cloro-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético

A una mezcla de 3,31 g de suspensión oleosa de hidruro sódico al 80% ( $\hat{=}$  0,11 moles NaH) y 10 ml de 1,2-

25  
28018

1 -dimetoxietano seco, se añadió, gota a gota, a 10° hasta  
20°C, una solución de 9,73 g (0,05 moles) de (3-cloro-anilida) de ácido cianacético en 80 ml de dimetoxietano absoluto. Después de que hubo cesado el desprendimiento de hidrógeno, se añadió, gota a gota, con agitación, a 0 hasta  
5 5°C, una solución de 5,3 g (0,06 moles) de acetato de etilo en 100 ml de dimetoxietano, y se agitó durante 20 minutos a 5 hasta 28°C, y durante 1,25 horas a 70 hasta 75°C. Seguidamente, la mezcla se concentró por evaporación en vacío y el residuo remanente se mezcló con 150 ml de agua y se agitó. La solución formada se extrajo con 100 ml de  
10 éter. Después de separar las fases, la fase acuosa se acidificó débilmente con ácido clorhídrico diluido, y el precipitado separado se filtró con succión y se lavó con metanol/agua (6:1) y se secó. Se obtuvieron 9,7 g ( $\cong$  82% de  
15 rendimiento) de (3-cloro-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético pura, de punto de fusión 168-169°C. A partir de las aguas de lavado, después de concentración, se aislaron todavía 1 g (8,5% de rendimiento) de producto, de punto de fusión 165 a 167°C.  
20

Si en lugar de 5,3 g de acetato de etilo, se utilizaron 7,5 g (0,055 moles) de acetato de fenilo, se obtuvieron, de acuerdo con el mismo modo de trabajo, 9,3 g ( $\cong$  79% de rendimiento) de (3-cloro-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético pura.  
25

1 - Ejemplo 14:(3-cloro-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético

Una mezcla de 6,0 g (0,11 moles) de metilato sódico y 25 ml de 1,2-dimetoxietano absoluto, se mezcló, gota a gota, a la temperatura ambiente, con una solución de 9,73 g (0,05 moles) de (3-cloro-anilida) de ácido cianacético en 50 ml de dimetoxietano absoluto. Seguidamente, se añadió, gota a gota, con agitación, a -7 hasta 0°C, a la mezcla formada, una solución de 5,6 g (0,055 moles) de anhídrido de ácido acético en 10 ml de dimetoxietano absoluto, y se agitó durante 30 minutos a 0°C, durante una hora a 30-35°C y durante otra hora a 65-70°C. Después, se concentró la mezcla de reacción por evaporación en vacío y el residuo se recogió en una mezcla de 150 ml de agua y 25 ml de lejía de sosa 2 n. La porción que había quedado sin disolver, se filtró con succión y se lavó con alrededor de 200 ml de agua débilmente alcalina (pH 11 a 12). Los productos filtrados alcalinos reunidos se acidificaron débilmente con ácido clorhídrico. El precipitado separado fue filtrado con succión y lavado sucesivamente, con agua, metanol/agua (4:1) y poca cantidad de metanol, y fue secado. Se obtuvieron 3,1 g ( $\hat{=}$  26% de rendimiento) de (3-cloro-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético, de punto de fusión 167 a 168°C.

25

28018

1 Ejemplo 15:(3-cloro-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético

A una solución de 2,5 g de sodio en 30 ml de metanol, se añadió, gota a gota, a la temperatura ambiente, una solución de 9,73 g (0,05 moles) de (3-cloro-anilida) de ácido cianacético en 80 ml de metanol, en el espacio de 5 minutos. Seguidamente, se enfrió la mezcla a 0°C, y se añadió, gota a gota, en el espacio de 15 minutos, a 0°C, una solución de 4,50 g (0,061 moles) de acetato de metilo en 10 ml de metanol. Después, se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a 0°C hasta 26°C, durante una hora a 38-40°C y durante otra hora, bajo reflujo (61°C). Luego, se añadieron a la mezcla de reacción, nuevamente 4,5 g (0,061 moles) de acetato de metilo. Se continuó agitando durante otra hora bajo reflujo. Después de ello se concentró la solución de reacción por evaporación en vacío, y el residuo remanente se mezcló una mezcla de 150 ml de agua y 7 ml de ácido clorhídrico 4 n. La solución así obtenida, con un valor de pH de aproximadamente 10, se ajustó a pH 8 con 6 ml de ácido acético 2 n, separándose un precipitado. Este fue filtrado con succión y lavado con solución diluida de carbonato sódico, agitándose la porción que había quedado sin disolver, durante 1 hora, con solución de carbonato sódico 2 n. La suspensión formada de tal modo volvió a filtrarse con succión y el material sólido se lavó

1 -sucesivamente, de manera intensa, con solución de carbonato  
sódico n/10 y con agua. Los extractos en carbonato sódico y el agua de lavado, así como el producto filtrado acuoso original (pH 8) se reunieron y se acidificaron débilmente con ácido clorhídrico. El precipitado que se había separado se filtró con succión y se lavó, sucesivamente, con agua, metanol/agua (5:1) y un poco de metanol. Después de secar, se obtuvieron 6,7 g ( $\cong$  57% de rendimiento) de (3-cloro-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético pura.

10 Ejemplo 16:

(3-cloro-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético

A una mezcla de 4,05 g (0,075 moles) de metilato sódico y 10 ml de 1,2-dimetoxietano seco, se hizo afluir, con agitación a la temperatura ambiente, una solución de 9,73 g (0,050 moles) de (3-cloro-anilida) de ácido cianacético en 50 ml de dimetoxietano absoluto. Seguidamente, se añadió, gota a gota, a -5 hasta 0°C, con agitación, una solución de 4,5 g (0,060 moles) de acetato de metilo en 10 ml de dimetoxietano absoluto. Después, la mezcla formada, se agitó durante 15 minutos a 0°C-25°C, durante 30 minutos a 40°C y durante 1,5 horas a 70°C y, a continuación, se concentró por evaporación en vacío. El residuo se recogió en una mezcla de 150 ml de agua y 2 ml de ácido clorhídrico 4 n. La porción que quedó sin disolver en tal caso fue filtrada con succión, estando constituida por 8,5 g de ani

1 lida de partida prácticamente pura. El producto filtrado  
se mezcló con 0,5 ml de ácido clorhídrico 4 n y el precipi-  
tado separado fue filtrado con succión. También esta sus-  
tancia estaba constituida por anilida de partida pura (0,4  
5 g). Luego, el producto filtrado acuoso se acidificó débil-  
mente, con 8,2 ml de ácido clorhídrico 4 n, el precipitado  
cristalino formado se separó por filtración con succión y  
se lavó sucesivamente con agua, metanol/agua (5:1) y poca  
cantidad de metanol. Después de secar se obtuvieron 0,47 g  
10 ( $\cong$  4% de rendimiento) de (3-cloro-anilida) de ácido hidro-  
xietiliden-cianacético pura, de punto de fusión 168 a  
169°C.

Ejemplo 17:

15 (3-trifluorometil-anilida) de ácido hidroxietiliden-ciana-  
cético

Una mezcla de 3,3 g (0,11 moles) de suspensión  
oleosa de hidruro sódico al 80% y 10 ml de dimetoxietano  
absoluto, se mezcló, gota a gota, a 20-25°C, con una solu-  
ción de 22,8 g (0,10 moles) de (3-trifluorometil-anilida)  
20 de ácido cianacético en 100 ml de 1,2-dimetoxi-etano abso-  
luto. Después de que hubo cesado el desprendimiento de hi-  
drógeno, se introdujeron, en forma gaseosa, a 24 hasta  
27°C, con agitación,  $5 \pm 0,5$  g de cetena, estando equipado  
el sistema de aparatos con un refrigerante de reflujo lle-  
25 no con hielo seco. Seguidamente, se continuó agitando du-

1 -rante 30 minutos a la temperatura ambiente y, después, se  
evaporó el disolvente en vacío. El residuo se extrajo con  
agua. El extracto alcalino filtrado se acidificó con ácido  
5 sulfúrico diluido. El precipitado separado se filtró con  
succión y se lavó con agua, metanol/agua (4:1) y poca can-  
tidad de metanol. Después de secar se obtuvieron 17,6 g  
( $\cong$  65% de rendimiento) de (3-trifluoro-metil-anilida) de  
ácido hidroxietiliden-cianacético puro, de punto de fusión  
180 a 181°C.

10 Ejemplo 18:

(3-trifluorometil-anilida) de ácido hidroxietiliden-ciana-  
cético

15 En una mezcla de 22,8 g (0,10 moles) de (3-tri-  
fluorometil-anilida) de ácido cianacético, 100 ml de dime-  
toxietano absoluto y 7,6 g (0,055 moles) de carbonato potá-  
sico, se introdujeron, en forma gaseosa, con agitación, a  
la temperatura ambiente, utilizando un refrigerante de re-  
flujo con hielo seco,  $5 \pm 0,5$  g ( $\sim$  0,12 moles) de cetena.  
Seguidamente, se agitó durante una hora a 25°C y durante  
20 otra hora a 90°C, y después se concentró la mezcla por eva-  
poración en vacío. El residuo se trató como se describe en  
el ejemplo 17. Se obtuvieron 17,3 g ( $\cong$  64% de rendimien-  
to) de (3-trifluorometil-anilida) de ácido hidroxietiliden-  
-cianacético pura, de punto de fusión 180 a 181°C.

25

De manera análoga se prepararon (4-fluoro-anili-

28018

1 da) de ácido hidroxietiliden-cianacético (rendimiento 65%)  
y (3-bromo-anilida) del mismo ácido (rendimiento 67%).

Ejemplo 19:

(4-bromo-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético

5 Una mezcla de 9,6 g (0,04 moles) de (4-bromo-anilida) de ácido cianacético, 80 g (aproximadamente 1,1 moles) de acetato de metilo, 13,6 g (0,10 moles) de acetato de fenilo y 6,1 g (0,044 moles) de  $K_2CO_3$ , se agitó durante 8 horas a reflujo y seguidamente, se concentró por evaporación en vacío. El residuo se mezcló con 300 ml de agua y, después, se agitó la mezcla intensamente. La fase acuosa se separó por filtración del material sólido entremezclado con aceite y se ajustó a pH 9 con ácido clorhídrico 1 n. El precipitado que se separó de este modo fue filtrado con succión y el producto filtrado se acidificó débilmente con ácido clorhídrico, precipitando una cantidad adicional de material cristalino. Este se separó por filtración con succión y se le lavó, sucesivamente, con agua, agua/metanol (4:1) y poca cantidad de metanol. Después del secado, se obtuvieron 0,83 g ( $\hat{=}$  7,5% de rendimiento) de (4-bromo-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético pura, de punto de fusión 207 a 208°C.

Ejemplo 20:

Sal de ciclohexilamonio de (3-trifluorometil-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético

1                    27 g (0,1 moles) de (3-trifluorometil-anilida)  
de ácido 2-hidroxietiliden-cianacético se suspendieron en  
100 ml de cloruro de metileno, se agitaron y, a la tempera  
tura ambiente, se mezclaron gota a gota con 11 g (0,11 mo  
5                    les) de ciclohexilamina. Seguidamente, la mezcla formada  
se concentró por evaporación, quedando como residuo un pro  
ducto sólido, al que se lavó con ciclohexano. Después del  
secado, se obtuvieron 27 g ( $\cong$  73% de rendimiento) de sal  
de ciclohexilamonio de (3-trifluorometil-anilida) de ácido  
10 hidroxietiliden-cianacético, de punto de fusión 157 a  
159°C.

Análisis:             $C_{18}H_{22}F_3N_3O_2$

Calculado: C 58,5%; H 6,0%; N 11,4%; PM 369,4

Encontrado: C 58,5%; H 6,0%; N 11,1%

15                    Ejemplo 21:

Sal de dietanolamonio de (3-trifluorometil-anilida) de áci  
do hidroxietiliden-cianacético

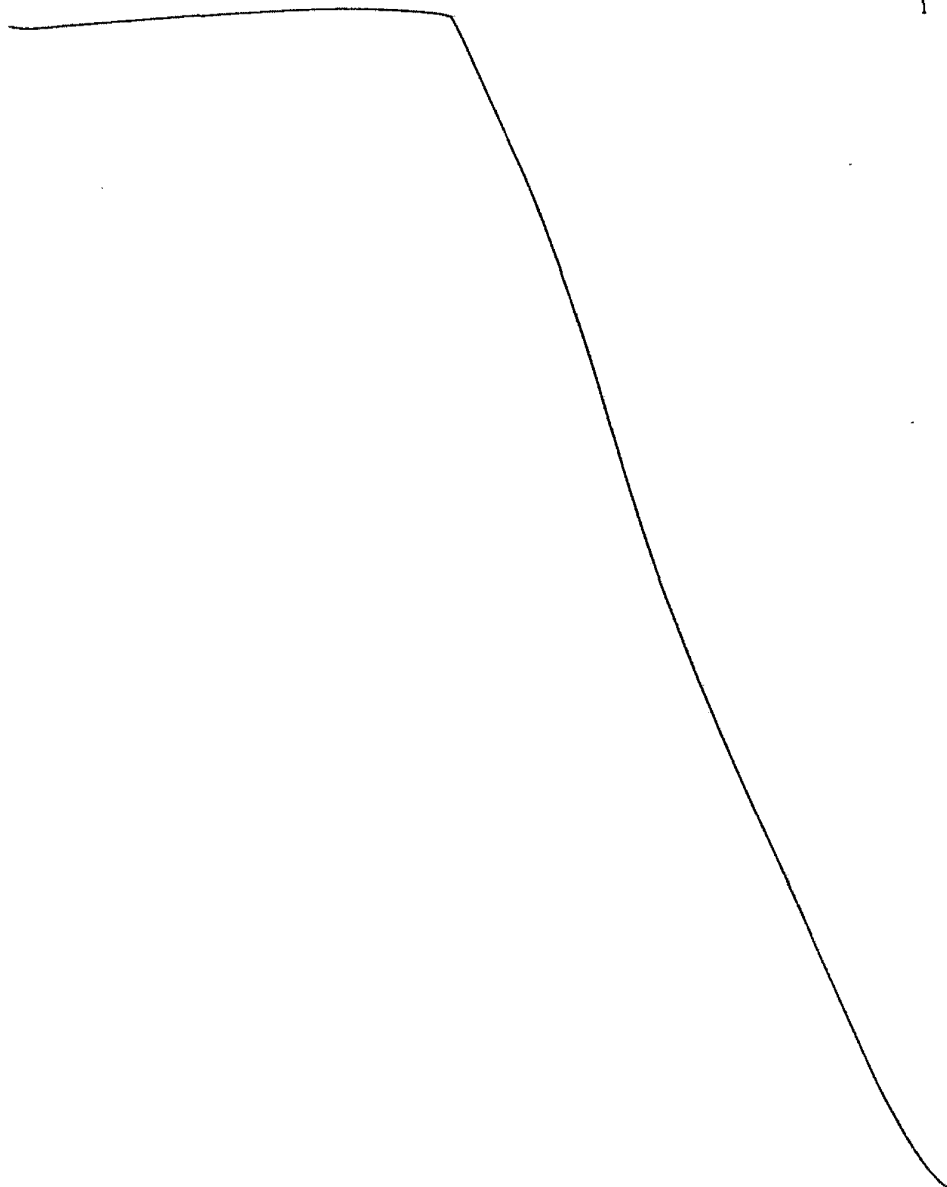
                         30 g (0,11 moles) de (3-trifluorometil-anilida)  
de ácido 2-hidroxietiliden-cianacético se suspendieron en  
20                    100 ml de acetato de etilo, se agitaron y se mezclaron, go  
ta a gota, a la temperatura ambiente, con 11,5 g (0,11 mo  
les) de dietanolamina. Durante la adición gota a gota, la  
mezcla se volvió homogénea. Al concentrar por evaporación  
la solución de color pardo transparente, quedó un residuo  
25                    sólido, el cual, después de lavarlo con ciclohexano, pro-

1 -porcionó 32 g ( $\cong$  76% de rendimiento) de sal hemihidratada de dietanolamonio de (3-trifluorometil-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético pura, de punto de fusión 96 a 98°C.

5 Análisis:  $C_{16}H_{20}F_3N_3O_4$

Calculado: \* C 50,0%; H 5,5%; N 10,9%; PM 375,4

Encontrado: C 50,3%; H 5,8%; N 11,0%



1

REIVINDICACIONES

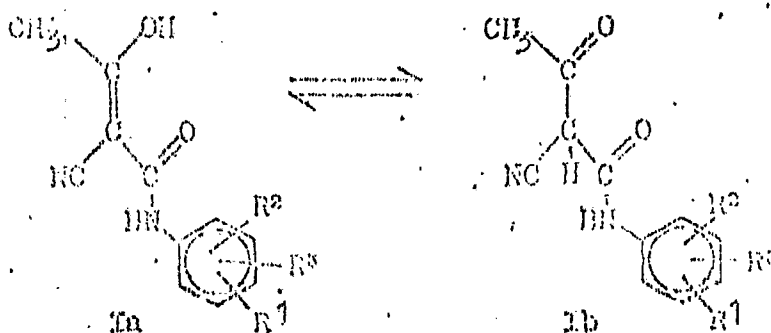
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal nº 448.385, presentada el 31-5-76, por: "Procedimiento para la preparación de anilidas de ácido 2-hidroxiétilidencianoacético", presentando dichas anilidas la fórmula general Ia o su forma tautómera Ib

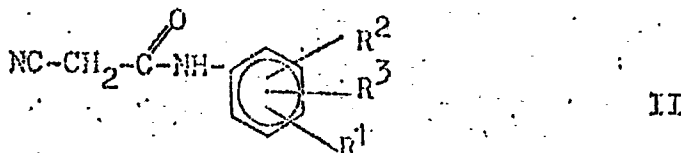
15



20

en las que R<sup>1</sup> significa un átomo de halógeno, un grupo metilo o etilo, que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de flúor y/o de cloro, un grupo metoxi o etoxi que puede estar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor y/o de cloro, o un grupo metilmercapto o etilmercapto; R<sup>2</sup> significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo o

1 etilo, un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi; y  $R^3$   
 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un gru  
 po metoxi, o significando  $R^2$  y  $R^1$ , conjuntamente, la agru  
 pación  $-O-CH_2-O-$ , así como de sus sales fisiológicamente  
 5 compatibles, caracterizadas porque una anilida de ácido  
 cianacético de la fórmula general II



10 en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados indicados an  
 teriormente para las fórmulas Ia o Ib, en presencia de un  
 compuesto básico, a una temperatura comprendida entre  $-80$   
 y  $+ 200^\circ\text{C}$ , se hace reaccionar con un halogenuro de ácido  
 acético de la fórmula XI



en la que X significa cloro o bromo y  $n = 1$ , o con anhidri  
 do de ácido acético (fórmula XI, X = oxígeno y  $n = 2$ ) o  
 con un éster de ácido acético de la fórmula XII



20 en la que  $R^{11}$  significa un grupo alcoholo ( $C_1-C_4$ ), un gru  
 po bencilo, un grupo fenilo o un grupo fenilo sustituido  
 con 1 ó 2 átomos de cloro o grupos nitro, o con un grupo  
 carbometoxi o carboetoxi, o con cetena; y, eventualmente,  
 una sal así obtenida de una anilida de ácido hidroxietili-  
 den-cianacético de la fórmula I se transforma en un com-  
 25

1 puesto de la fórmula I, mediante adición de un ácido fuer-  
te, o, eventualmente, un compuesto así obtenido de la fór-  
mula I, se transforma en su sal, mediante adición de una  
base.

5 2ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracte-  
rizadas porque las anilidas de la fórmula I se hacen reac-  
cionar con bases orgánicas para dar las sales correspondien-  
tes.

10 3ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la pa-  
tente principal nº 448.385, presentada el 31 de mayo de  
1976, por "Procedimiento para la preparación de anilidas  
de ácido 2-hidroxietilidencianoacético".

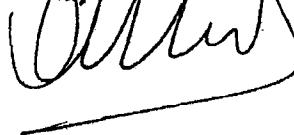
Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-  
cede y para los fines que se han especificado.

15 Esta Memoria consta de treinta y ocho hojas escri-  
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 0 1.FEB.1978

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder,



20

28018

F C M

