

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 DIC. 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

CERTIFICADO DE ADICION

19 ES	11 21	NUMERO 466.542	10 A2
	22	FECHA DE PRESENTACION 1-2-78	

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
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-hidroxi-tilidencianoacético"

71 SOLICITANTE (S)	
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT	HOE 75/F 308 K Div.

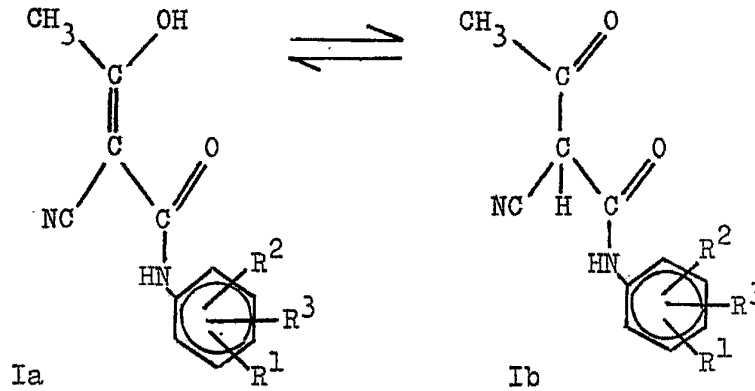
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
6230 Frankfurt/Main 80, Rep.Federal Alemana

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.- 68.115)

Es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de nuevas anilidas de ácido hidroxietilidén-cianacético de la fórmula general Ia o de su forma tautómera Ib



en las que R^1 significa un átomo de halógeno, un grupo metilo o etilo, que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de flúor y/o cloro, un grupo metoxi o etoxi, que puede estar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor y/o cloro, o un grupo metil- o etil-mercapto; R^2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo o etilo, un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi; y R^3 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metoxi, pudiendo significar R^1 y R^2 , conjuntamente, la agrupación $-O-CH_2-O-$, así como sus sales fisiológicamente compatibles.

Preferiblemente, los radicales significan:

R^1 un átomo de halógeno, un grupo metilo, etilo o trifluorometilo, un grupo metoxi o etoxi, o un grupo etoxi susti-

1 tuído 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 metilo, trifluorometilo o metoxi,

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

15 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.

20 Como sales de los compuestos de acuerdo con la invención, de la fórmula general I, se consideran sales de metales alcalino, tales como sales de litio, de sodio, de potasio, sales de amonio, sales de metales alcalino-térreos, 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.

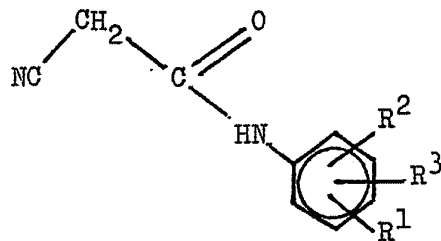
25 Se prefieren sales de sodio, potasio, amonio, magnesio o calcio, así como sales con aminas de 2 a 8 átomos

1 de carbono, tales como, por ejemplo, piperidina, trietila-
mina, N-etilpiperidina, N-metilmorfolina, ciclohexilamina
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:

10 (3-bromo-, 3-fluoro-, 3-yodo-, 3-(1', 1', 2'-trifluoro-2'-
-cloro-etoxi)-, 3-(tetrafluoroetoxi)-, 4-bromo-, 4-metoxi-,
4-cloro-, 4-fluoro-, 3,4-dicloro-, 2,3-dicloro, 3,5-dicloro-
-, 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-cloro-,
3-metiltio- y 4-etiltio-anilidas) de ácido hidroxietiliden-
-cianacético.

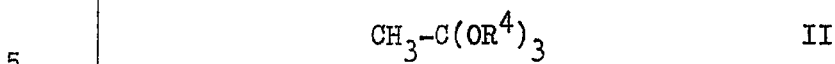
15 De acuerdo con la invención un procedimiento para
la preparación de anilidas de ácido hidroxietilen-cianacé-
tico, de la fórmula Ia o de su forma tautómera Ib, se ca-
racteriza porque a₁) se hace reaccionar una anilida de áci-
do cianacético de la fórmula



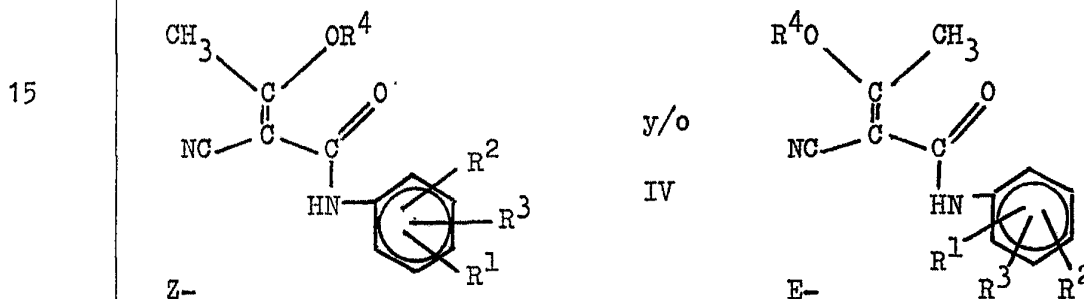
25

10118

1 en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados anteriormente en las fórmulas Ia y Ib, se hace reaccionar
 con un ortoéster de ácido acético de la fórmula



en la que R^4 significa un radical alcoholo de hasta 4 átomos de carbono, en presencia de un anhídrido de un ácido graso inferior, preferentemente en presencia de anhídrido de ácido acético, ventajosamente con adición de cantidades catalíticas de ácidos de Lewis y, eventualmente, con adición de un disolvente, a una temperatura comprendida entre
 10 + 20°C y + 180°C, para formar una anilida de ácido alcoxi-etiliden-cianacético de la fórmula



20 en las que $R^1 - R^4$ tienen los significados anteriormente indicados, y, seguidamente, la anilida de ácido alcoxi-etiliden-cianacético de la fórmula IV aislada, se hidroliza en soluciones acuosas alcalinas o ácidas, eventualmente, utilizando simultáneamente disolventes orgánicos total o
 25 parcialmente miscibles con agua, a una temperatura compren-

1 dida entre -30 y $+150^{\circ}\text{C}$.

5 En la reacción de las anilidas de ácido cianacético de la fórmula II, con un ortoéster de ácido acético de la fórmula III, la temperatura de reacción se encuentra, preferentemente, entre $+60$ y $+150^{\circ}\text{C}$, especialmente entre $+85$ y $+140^{\circ}\text{C}$. En esta etapa del procedimiento, los compuestos de bajo punto de ebullición eventualmente formados, pueden separarse por destilación desde la mezcla de reacción, por lo menos parcialmente. Por consiguiente, si se trabaja a la temperatura de ebullición de la mezcla de reacción, la temperatura de reacción puede, durante la reacción, variar, especialmente subir, dependiendo de si durante la reacción se separan por destilación sustancias de bajo punto de ebullición formadas, o de en qué cantidades se separan las mismas.

10

15

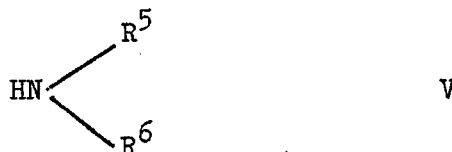
Preferentemente, la reacción se realiza a la presión normal, pero, naturalmente, también puede transcurrir también a una presión más baja o más alta, por ejemplo a la presión autógena de la mezcla de reacción, en un recipiente cerrado. Los tiempos de reacción se encuentran entre 0,5 y 48 horas, y preferentemente entre 1 y 12 horas.

20

Una variante a₂) del procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de los compuestos de la fórmula I, se caracteriza porque la anilida de ácido alcoxietiliden-cianacético de la fórmula IV, preparada como se

25

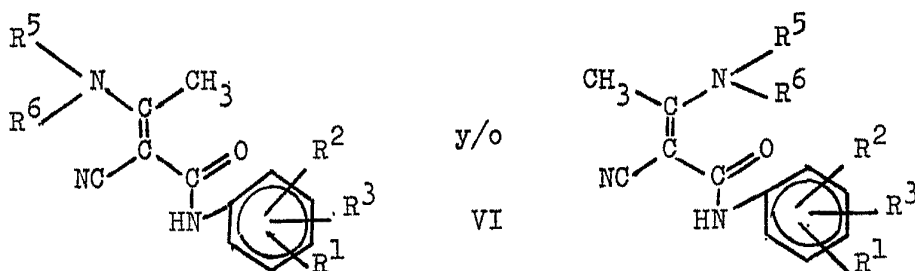
1 ha descrito en a₁), convenientemente utilizando simultánea-
 mente un disolvente, se hace reaccionar, a una temperatura
 comprendida entre -40 y +160°C, con una amina secundaria
 de la fórmula



5 en la que R⁵ y R⁶, que pueden ser iguales o diferentes,
 significan, en cada caso un radical alcohilo de 1 a 4 áto-
 mos de carbono o, conjuntamente, una cadena de alcoholeno
 de 2 a 5 átomos de carbono, una agrupación -CH₂-CH₂-O-CH₂-
 10 CH₂ o -CH₂CH₂N

$\begin{array}{c} \text{R}^7 \\ \diagup \\ \text{CH}_2 \text{ o } -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_2\text{CH}_2- \end{array}$
, en la que R⁷ tiene el signifi-

15 cado de un grupo alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono o de
 un grupo bencilo, y el derivado de anilida de ácido dial-
 cohilaminoetiliden-cianacético obtenido de este modo, de
 la fórmula



+) E-

Z-

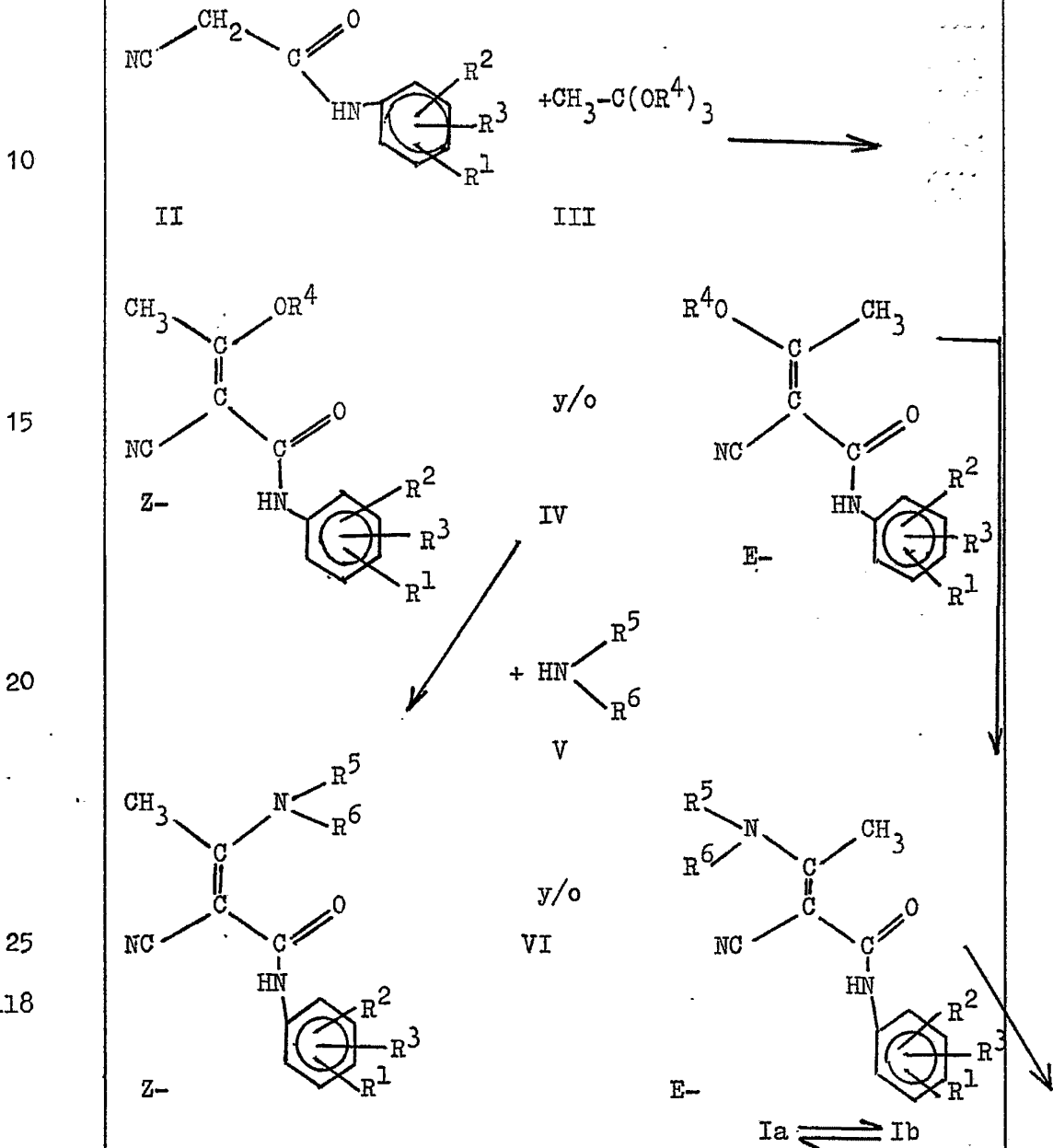
25 en la que R¹ a R³ tienen los significados indicados ante-

10118

+ Véase J. Org. Chemistry Vol 35, 2849 (1970), especialmen-
 te página 2852, Z - E - Nomenklatur.

riormente y R⁵ y R⁶ tienen los significados indicados en el caso de la fórmula V, se hidroliza, en condiciones ácidas o alcalinas, eventualmente utilizando un disolvente orgánico miscible con agua.

El modo de procedimiento a) de acuerdo con la invención, transcurre según el siguiente esquema:



1 Como ortoéster de ácido acético de la fórmula general III, se utilizan preferiblemente el éster metílico o el éster etílico.

5 Bajo la designación de ácidos de Lewis han de entenderse sales anhidras de los elementos boro, aluminio, zinc, cadmio, mercurio, talio, titanio, zirconio, estaño, plomo, fósforo, arsénico, antimonio, hierro, cobalto y níquel.

10 Si se utilizan ácidos de Lewis como catalizadores en la preparación, de acuerdo con la invención, de compuestos de la fórmula IV, se emplean preferiblemente las siguientes sales:

15 Trifluoruro de boro, tricloruro de boro, AlCl_3 , ZnCl_2 , ZnBr_2 , ZnJ_2 , $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$, $\text{Zn}_2\text{P}_2\text{O}_7$, ZnSO_4 , HgCl_2 , $\text{Hg}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$, HgSO_4 , TiCl_4 , SnCl_4 , PCl_3 , POCl_3 , PCl_5 , SbBr_3 , SbCl_3 , SbCl_5 , SbOCl , $(\text{SbO})_2\text{SO}_4$, FeCl_3 , FeSO_4 o $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3$.
Los catalizadores pueden emplearse en cantidades de 0,005-5% en moles o más, con relación a los compuestos II.

20 Si se realiza la reacción utilizando un disolvente, pueden emplearse, como tales, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres y nitrilos, siempre que estos compuestos sean inertes en las condiciones de reacción, es decir no contengan ningún grupo funcional adicional, que pueda conducir a reacciones secundarias.

25 Como ejemplos se mencionarán: éter de petróleo,

1 n-hexano, tolueno, xilenos, benceno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, tetracloroetileno, diisopropiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicol- y diglicol-dimetiléter y/o acetonitrilo.

5 Preferiblemente, la reacción de las anilidas II con compuestos de la fórmula III, se realiza sin empleo de un disolvente.

10 En la reacción de las cianacetanilidas de la fórmula general II con un ortoéster de ácido acético de la fórmula III, en presencia de un anhídrido de un ácido graso inferior, por ejemplo en presencia de anhídrido de ácido acético, pueden variar intensamente las condiciones de reacción y las proporciones cuantitativas en las que se emplean los participantes en la reacción y, eventualmente, los catalizadores. Esto significa que las cianacetanilidas
15 de la fórmula II pueden emplearse en un exceso de hasta 35%, los ortoésteres de ácido acético de la fórmula III pueden emplearse en un exceso, por ejemplo, de hasta 200% o más, convenientemente entre 20 y 100%, referidos en cada caso a los otros componentes de la reacción, pero que también pueden emplearse en proporción estequiométrica. Lo mismo es válido para la cantidad a emplear de anhídrido de ácido carboxílico, preferiblemente anhídrido de ácido acético. Ventajosamente, el anhídrido de ácido carboxílico se
20 emplea en un exceso sobre la cantidad estequiométrica pre-

1 ferentemente de 20 a 170%, con relación al más abundante
de ambos componentes, la anilida de la fórmula II o el orto-
toéster de la fórmula III. Además, el ortoéster de ácido
5 acético y el anhídrido de ácido carboxílico no deben em-
plearse de una vez al principio de la reacción, sino que
más bien estos componentes de la reacción pueden ser añadi-
dos a velocidades diferentes, en el curso de la reacción,
en porciones o continuamente, a la carga de reacción. Ade-
más, durante la reacción, asimismo en porciones o de una
10 manera continua, diferentes porciones de las fracciones fá-
cilmente volátiles que se forman, pueden separarse por des-
tilación, a presión normal, a presión superior a la normal
o a presión inferior a la normal. Con esta medida, puede
influirse sobre la temperatura de reacción de la manera de-
15 seada.

El aislamiento de las anilidas de ácido alcoxi-
etiliden-cianacético formadas, de la fórmula general IV,
puede tener lugar de maneras diferentes. Si éstas resultan
directamente como compuestos cristalinos en la reacción,
20 se aíslan y, en el caso de que sea necesario, se purifican
por recristalización en disolventes adecuados tales como,
por ejemplo, éter, isopropil-éter, benceno, tolueno, aceta-
to de etilo, dimetoxietano, tetrahidrofurano, cloroformo o
tetracloruro de carbono, o por cromatografía en columna.
25 La purificación consiste esencialmente en una separación

1 de cianacetanilida de partida que no ha reaccionado, la cual resulta frecuentemente en forma cristalina, en porciones diferentes junto con el producto de reacción.

5 Si después de la reacción no hay presente ninguna sustancia cristalina, entonces los productos de reacción, por ejemplo después de separar por destilación las operaciones fácilmente volátiles, así como las porciones fácilmente solubles en disolventes no polares, tales como hidrocarburos saturados acíclicos o cíclicos, por ejemplo, 10 n-hexano, ciclohexano, por lavado con éstos, pueden cristalizarse con ayuda de disolventes adecuados, como, por ejemplo, éter, isopropil-éter, benceno, tolueno, acetato de etilo, dimetoxietano, tetrahidrofurano, cloroformo o tetracloruro de carbono, y, eventualmente, purificarse ulteriormente de manera usual.

15 Las nuevas alcoxietyliden-cianacetanilidas de la fórmula general IV formadas en la reacción, resultan, dependiendo de las condiciones de la reacción y de los radicales R^1 a R^4 , como una mezcla de estereoisómeros E/Z, pudiendo ser muy diferente la proporción de los estereoisómeros o, a veces, como forma pura E o Z.

20 Uno de los estereoisómeros o ambos, pueden ser obtenidos con relativa facilidad en forma pura, desde las mezclas de estereoisómeros, por desdoblamiento de la mezcla mediante medidas usuales tales como, por ejemplo, cris

25

10118

1 talización fraccionada o cromatografía en columna.

Ejemplos de alcoxietyliden-cianacetanilidas de la fórmula IV, que de acuerdo con la invención, pueden prepararse como productos intermedios o como etapas previas directas de las hidroxietiliden-cianacetanilidas de la fórmula Ia o Ib, son los siguientes:

(3-trifluorometil-, 3-cloro-, 3-bromo-, 3-yodo-, 4-bromo-, 3,4-dicloro-, 3,4-dioximetilen-, 2-metil-3-cloro-, 2-metil-5-cloro-, 4-metoxi-, 4-fluoro-, 4-cloro-, 3,5-dicloro-, 3,5-bis-trifluorometil-, 4-cloro-2-trifluorometil-, 2,4-dicloro-, 2-etoxi-, 3-(tetrafluoro-etoxi)-, 3-(1,1,2-trifluoro-2-cloro-etoxi)-, 3-metiltio-, 3-cloro-4-metil- y 3,4-dimetoxi-anilidas) de ácido etoxietiliden-cianacético.

15 La hidrólisis de las anilidas de ácido alcoxietyliden-cianacético de la fórmula general IV, para formar los correspondientes enoles de la fórmula Ia o de su forma tautómera Ib, puede realizarse, en condiciones alcalinas o ácidas, dentro de un amplio margen de temperaturas, en sistemas homogéneos o heterogéneos. Las condiciones de hidrólisis pueden variar dentro de un amplio margen, con relación a la concentración de los ácidos o álcalis utilizados, así como con relación a la composición del medio de reacción. Se puede trabajar en agua sola o con adición de cantidades diferentes de disolventes miscibles con agua. Como

1 ejemplos de tales disolventes, se pueden mencionar: alcanos-
les y alcanodiolos (C_1-C_3) tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxi-
etano, dioxano, acetónitrilo, glicolmonometiléter o glicol-
5 monoetiléter, dimetilformamida, dimetil sulfóxido y/o ceto-
nas (C_3-C_4).

Los tiempos de reacción pueden ser de hasta 24 ho-
ras, estando los tiempos de reacción, como es conocido, en
proporción inversa a la temperatura de reacción, es decir,
que para temperaturas más altas se necesitan tiempos de
10 reacción más cortos.

Además, la hidrólisis puede ser también realizada
en un sistema de 2 o de 3 fases. En el caso de un sistema
de tres fases, se trata, por lo general, de que el deriva-
do de cianacetanilida de la fórmula IV a hidrolizar, o el
15 producto de hidrólisis de la fórmula general Ia o Ib, o
ambas sustancias, están presentes como fases sólidas. De es-
te modo, es posible que en la carga de hidrólisis haya cons-
tantemente presente una fase sólida, que puede consistir,
al principio, en un compuesto de la fórmula IV y, al final
20 de la reacción, en un producto de hidrólisis puro de la fór-
mula Ia o Ib, o en una mezcla de sustancia de partida y
producto de hidrólisis.

La hidrólisis alcalina se efectúa preferiblemente
en un medio acuoso, eventualmente utilizando simultánea-
mente los disolventes arriba mencionados, para una concen-
25

1 tración de álcali de 0,2 a 8 N, a una temperatura compren-
dida entre 20 y 100°C. Como álcalis pueden emplearse, pre-
ferentemente, lejías de sosa o de potasa o soluciones de
carbonato sódico o carbonato potásico. Los álcalis se em-
5 plean en cantidades por lo menos equimolares, y preferen-
temente en un exceso del 20% o mayor.

En esta realización de la hidrólisis, los productos
de hidrólisis se encuentran total o parcialmente en solu-
ción en forma de sal sódica o potásica. Al acidificar, la
10 correspondiente hidroxietiliden-cianacetanilida de la fór-
mula Ia o de la fórmula tautómera Ib precipita la mayor par-
te de las veces en forma cristalina.

La hidrólisis ácida se efectúa, preferentemente,
en medio acuoso, utilizando simultáneamente los disolven-
tes miscibles con agua indicados con más detalle antes, con
15 una concentración de ácido de 1 N a 12 N, a una temperatu-
ra entre 20 y 100°C. Como disolventes que se añaden venta-
josamente, en tal caso se consideran alcanoles (C_1-C_3),
tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dioxano, glicolmonome-
tiléter, acetona y/o acetonitrilo. Las anilidas de ácido
20 hidroxietiliden-cianacético de la fórmula Ia o Ib, forma-
das en la hidrólisis, precipitan en forma cristalina, direc-
tamente o después de evaporación total o parcial del disol-
vente orgánico utilizado como inductor de disolución.

25 En la variante a₂) del procedimiento de acuerdo

1 con la invención, por la que las anilidas de ácidos alcoxi-
etilidencianoacéticos de la fórmula IV, se transforman prime-
ramente por acción de una amina secundaria, en un compuesto
de la fórmula VI, se trabaja preferentemente en presencia
5 de disolventes orgánicos neutros, a una temperatura compren-
dida entre 20 y 100°C. Como disolventes, se consideran, pre-
ferentemente, 1,2-dimetoxietano, éter, dioxano, tetrahidro-
furano, alcoholes (C₁-C₃) tetracloruro de carbono, tetra-
cloroetileno y/o acetonitrilo. Los tiempos de reacción son
10 de hasta 8 horas.

La hidrólisis de los derivados de anilidas de
ácidos dialcoholaminoetiliden-cianoacéticos de la fórmula
VI, puede realizarse a su vez en un margen ácido o alcali-
no. Con referencia a la utilización simultánea de disolven-
tes orgánicos parcial o totalmente miscibles con agua, es
15 válido lo mismo que para la hidrólisis de los enoléteres
de la fórmula IV. Las condiciones de reacción pueden va-
riar grandemente en lo que respecta a la composición del
medio de reacción, a la concentración de ácido o de base y
20 a la temperatura, dependiendo mucho los tiempos de reac-
ción de las condiciones de reacción, que pueden ser de has-
ta 8 horas. En la hidrólisis ácida, la cual se prefiere en
general para esta etapa del procedimiento, se trabaja pre-
ferentemente con concentraciones de ácido de n/100 a 6n, a
25 una temperatura entre 0 y 70°C. De este modo, se obtienen

1 los compuestos de las fórmulas Ia o Ib. La hidrólisis alcalina se realiza con lejías alcalinas o soluciones de carbonatos de metales alcalinos, con un contenido de 0,2 n a 8 n, estando las sales de metales alcalinos de los compuestos de las fórmulas Ia o Ib, total o parcialmente disueltas después de la reacción. Mediante adificación se obtiene, a partir de las sales, las hidroxietiliden-cianacetanilidas ácidas, cristalinas, de las fórmulas Ia o Ib. En la hidrólisis alcalina de los compuestos 4 ó 6, se trabaja con cantidades por lo menos equimolares de álcali. Preferentemente, se emplean excesos de 30 a 500%, especialmente de 100 a 300% o más.

15 Como ejemplos de derivados de anilidas de los ácidos dialcoholaminoetilidencianacéticos de la fórmula VI, que de acuerdo con la invención se pueden preparar como productos intermedios o como hidroxietilidencianacetanilidas Ia o Ib directas de la etapa previa, se mencionan las siguientes:

20 (3-trifluorometil-, 3-cloro-, 3-bromo-, 3-yodo-, 3,4-dicloro-, 3,4-dioximetilen-, 2-metil-3-cloro-, 2-metil-5-cloro-, 4-metoxi-, 4-fluoro-, 4-cloro-, 3,5-dicloro-, 3,5-bis-trifluorometil-, 4-cloro-2-trifluorometil-, 2,4-dicloro-, 2-etoxi-, 3-(tetrafluoro-etoxi)-, 3-(1,1,2-trifluoro-2-cloro-etoxi)-, 3-metiltio-, 3-cloro-4-metil- y 3,4-dimetoxi-anilidas) de los ácidos (1-dimetilamino-, 1-dietilamino-,

1 l-dipropilamino-, l-dibutilamino-, l-pirrolidino-, l-piperidino-, l-morfolino-, l-N-metil-piperazino-etiliden)-cianacéticos).

5 Además de ello, según el procedimiento de acuerdo con la invención, pueden prepararse también otras anilidas de ácidos (l-dialcoholaminoetiliden)-cianacéticos.

10 En esta variante del procedimiento, es sorprendente la fácil aptitud para la hidrólisis de las anilidas sustituidas de ácidos (l-dialcoholaminoetiliden)-cianacéticos de la fórmula VI, en condiciones ácidas. Los compuestos de la fórmula VI se hidrolizan mucho más rápidamente que los enoléteres de la fórmula IV, en condiciones débilmente ácidas, para un valor de pH que es superior a 0. Por esta razón, puede recurrirse ventajosamente a esta variante del
15 procedimiento, para la preparación de compuestos de las fórmulas Ia o Ib, cuando éstos contienen sustituyentes sensibles a los ácidos o a los álcalis, especialmente cuando en la hidrólisis alcalina hay que contar con la modificación de sustituyentes.

20 Es sorprendente, además, que los compuestos de la fórmula IV se hidrolicen en medio alcalino esencialmente con mayor rapidez que en condiciones ácidas, aun cuando se sabe en general de los enoléteres, puesto que se trata de esta clase de compuestos en el caso de los compuestos
25 de la fórmula IV, que éstos se desdoblan muy fácilmente en

1 presencia de agua, en condiciones ácidas.

Las cianacetanilidas de la fórmula II, necesarias como sustancias de partida, pueden prepararse según el procedimiento descrito en la memoria de patente británica 930.808 (American Cyanamid Co.), y los ortoésteres de ácido acético de la fórmula III pueden prepararse según métodos conocidos en la bibliografía (véase Houben-Weyl-Mülle, Methoden der Organischen Chemie, IV edición, Stuttgart 1965, volumen 6, parte 3, página 295).

10 Las anilidas de ácido hidroxialcoholiden-cianacético de las fórmulas generales Ia o Ib son compuestos ácidos que, según sus espectros de resonancia magnética nuclear, están presentes predominantemente en la forma enólica Ia. Al añadirse $FeCl_3$, dan una reacción coloreada entre rojo pardo y rojo vinoso.

15 Si según uno de los modos de preparación, se forman los compuestos I primeramente en forma de sus sales de metales alcalinos, alcalino-térreos o amónicos o como sales de bases orgánicas, y se presentan como tales en solución, por evaporación del disolvente utilizado se pueden purificar estas sales de los compuestos I, eventualmente 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

1 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-
5 sio, calcio o magnesio, de alcoholes inferiores, hidróxi-
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, amo-
niaco o amida sódica, o bases orgánicas, tales como, por
10 ejemplo, aminas terciarias. En el caso de utilizarse alco-
holatos de metales alcalinos o alcalino-térreos es venta-
joso trabajar, junto con disolventes eventualmente utili-
zados de modo simultáneo, en presencia de un alcohol infe-
rior. Si se utilizan como bases los hidróxidos, carbonatos
15 y/o bicarbonatos precedentemente mencionados, es ventajoso
trabajar en presencia de agua y/o alcoholes inferiores, pu-
diéndose utilizar de manera simultánea eventualmente tam-
bién otros disolventes orgánicos.

20 Como bases, se emplean preferentemente los meti-
latos o etilatos sódicos o potásicos, butilato terciario
potásico, los hidróxidos sódico, potásico o amónico, los
carbonatos o bicarbonatos sódicos o potásicos, amoniaco o
hidruro sódico.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención de las
fórmulas Ia o Ib manifiestan intensos efectos antiflogísti-

1 cos 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
5 (Pearson, C. M., Wood, F. D. - Arthrit. Rheumat. 2, 440
(1959)).

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

Las nuevas anilidas de ácido hidroxietiliden-cia-
nacético de las fórmulas Ia o Ib, y sus sales fisiológica-
mente compatibles, preferentemente sus sales de sodio, po-
15 tasio, magnesio, calcio o amonio, son utilizables como me-
dicamentos. Los compuestos de acuerdo con la invención pue-
den emplearse como antiflogísticos y analgésicos, en mez-
cla con las sustancias excipientes farmacéuticas usuales.
Para ello, se consideran preparados sólidos, los cuales
20 pueden ser administrados, por ejemplo, en forma de table-
tas, grageas, cápsulas o supositorios, o también prepara-
dos líquidos, los cuales pueden ser aplicados, por ejemplo,
como gotas, jarabes o soluciones inyectables. Estos agen-
tes que actúan como antiflogísticos y/o analgésicos pueden
25 contener preferentemente de 3 a 90% de compuestos de las

1 fórmulas generales Ia o Ib.

5 Los productos intermedios de la fórmula IV y de la fórmula VI, que resultan en el procedimiento de acuerdo con la invención, ya desarrollan también, con intensidad diversa, efectos antiflogísticos o analgésicos. Puesto que estos compuestos representan en cada caso la etapa previa directa de los compuestos de acuerdo con la invención que actúan con fuerte efecto antiflogístico y/o analgésico, de las fórmulas Ia o Ib, su acción puede estar en relación con la de los últimos compuestos.

10 Además de ello, en los compuestos de las fórmulas Ia o Ib, se comprobaron efectos antihelmínticos, antimicóticos, así como fungicidas.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención, de las fórmulas generales Ia o Ib, pueden servir, además, como productos intermedios para la preparación de compuestos farmacológica y/o quimioterapéuticamente activos. Lo mismo sirve también para los compuestos de las fórmulas generales IV y VI, a preparar como productos intermedios.

20 EJEMPLOS

Ejemplo 1:

(3-cloroanilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético

a) (3-cloroanilida) de ácido etoxietiliden-cianacético

25 Una mezcla de 117 g (0,6 moles) de (3-cloroanili-

10118

1 da) de ácido cianacético, 150 g (0,93 moles) de ortoéster
trietílico de ácido acético, 190 g (1,86 moles) de anhídri-
do de ácido acético y 60 mg de cloruro de zinc anhidro, se
5 puso en ebullición a reflujo, durante 3 horas, con agita-
ción. Seguidamente, las porciones de bajo punto de ebulli-
ción se separaron por destilación, a través de una columna
Vigreux de 15 cm de altura, a una temperatura del baño de
120°C, en el curso de 2,5 horas. Después de enfriar y de-
jar en reposo durante la noche, la sustancia cristalina se-
10 parada, se aisló por filtración con succión. Después de la-
var con éter y de secar, había 100 g de producto cristali-
zado. Después de diluir con éter, se obtuvieron del produc-
to filtrado otros 11 g de producto cristalizado. Estos pro-
ductos cristalinos contenían todavía porciones de (3-cloro-
15 anilida) de ácido cianacético y, por ello, se extrajeron
por ebullición con 300 ml de CHCl_3 . El extracto en CHCl_3 se
separó en caliente del material sólido no disuelto. A par-
tir del extracto cristalizado, al enfriar, 32 g de (3-clo-
roanilida) de ácido etoxietiliden-cianacético en forma de
20 compuesto homogéneo (forma Z o E). La porción no disuelta
en CHCl_3 se extrajo otras dos veces, de la misma manera,
con CHCl_3 (300 ml, y respectivamente 150 ml). A partir de
los extractos en CHCl_3 se obtuvieron, al enfriar, otros 30
g del compuesto mencionado precedentemente. Permanecieron
25 sin disolver 4 g constituidos asimismo, según cromatogra-

1 fia en capa delgada, por (3-cloroanilida) de ácido etoxi-
etiliden-cianacético casi pura, que contenía todavía tra-
zas del material de partida. Las aguas madres en CHCl_3 , reu-
nidas, se concentraron hasta aproximadamente 300 ml, el pre-
5 cipitado que se separó de este modo fue filtrado con suc-
ción, y se trataba de una mezcla de producto de reacción...
y anilida de partida. Al producto filtrado se la añadieron
aproximadamente 100 ml de éter, después de lo cual precipi-
taron en forma cristalina, 26 g más de (3-cloroanilida) de
10 ácido etoxietiliden-cianacético casi pura, en forma de mez-
cla de estereoisómeros. Esta porción se purificó por re-
cristalización en CHCl_3 . Se obtuvieron en total 66 g
(\cong 41,5% de rendimiento) de (3-cloroanilida) de ácido eto-
xietiliden-cianacético en forma de los estereoisómeros Z o
15 E puros, de un punto de fusión de 165 a 166°C, y 22 g (\cong
14% de rendimiento) como mezcla de estereoisómeros, de pun-
to de fusión 121 a 123°C.

Análisis: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$

Calculado : C 59,0 %; H 4,9 %; Cl 13,4%; P.M. 264,7

20 Encontrado: C 59,0 %; H 4,9 %; Cl 13,7%; P.M. 264; 266

(espectroscopia de masas).

b) (3-cloroanilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético

25 26,5 g (0,1 moles) del compuesto etoxietilidénico
preparado según (a), se mezclaron con 150 ml de lejía
de sosa 4 n y se calentaron, durante 10 minutos, con agita-

1 ción, a 75°C. Después de añadir 400 ml de agua, se dejó en-
friar hasta 20°C, se filtró a través de tierra de infuso-
rios y se acidificó el producto filtrado hasta pH 1. El
precipitado cristalino que se separó fue filtrado con suc-
5 ción, se lavó con agua hasta quedar libre de sales y hasta
neutralidad, y se secó. Se obtuvieron 22,5 g (\cong 95% de ren-
dimiento) de (3-cloroanilida) de ácido hidroxietiliden-cia-
nacético pura, de punto de punto de fusión 169 a 170°C.

El espectro de infrarrojos de este compuesto era
10 idéntico al del mismo compuesto que se había obtenido por
otro procedimiento, según la solicitud de patente alemana
P 25 24 929.0.

Ejemplo 2:

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

a) (3-trifluorometil-anilida) de ácido etoxietiliden-cia-
nacético

Una mezcla de 68,5 g (0,3 moles) de (3-trifluoro-
metil-anilida) de ácido cianacético, 66 g (0,41 moles) de
20 ortoéster trietilico de ácido acético, 77 g (0,75 moles)
de anhídrido de ácido acético y 40 mg de cloruro de zinc,
se pusieron en ebullición a reflujo, durante 3 horas, a
una temperatura del baño de 110°C. Seguidamente, las por-
ciones de bajo punto de ebullición se separaron por desti-
25 lación, a través de una columna de Vigreux de 20 cm de al-

1 tura, lentamente, en 2,5 horas, a una temperatura del baño de 120°C, disminuyéndose al final, durante 5 minutos, la presión de destilación hasta 350 Torr.

5 Después de enfriar y dejar en reposo durante 16 horas, la mezcla de reacción cristalizó completamente. Se diluyó con 200 ml de éter: isopropil-éter 1:1, el producto cristalizado se filtró con succión, y se lavó luego con isopropil-éter. Después de secar se obtuvieron 49,5 g de una mezcla de estereoisómeros (según cromatografía en capa delgada y espectro RMN) de (3-trifluorometilanilida) de ácido etoxietiliden-cianacético [(3-trifluorometilanilida) de ácido 3-etoxi-2-ciano-crotónico], con un punto de fusión de 135 a 137°C (55,5% de rendimiento).

Análisis: $C_{14}H_{13}F_3N_2O_2$

15 Calculado : C 56,4%; H 4,4%; F 19,2%; N 9,4%; P.M. 298,3

Encontrado: C 56,4%; H 4,5%; F 19,3%; N 9,2%; P.M. 298

(espectroscopia de masas)

20 Una carga tratada de manera análoga, a la que no se había añadido cloruro de zinc, proporcionó 41,5 g de una mezcla de estereoisómeros de la (3-trifluorometilanilida) de ácido etoxietiliden-cianacético, que estaba enriquecida fuertemente con una de las formas isómeras (Z o E), con un punto de fusión de 125 a 127°C.

25 b) (3-trifluorometilanilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético

1 Una mezcla de 30 g (0,1 moles) de (3-trifluorometil-
tilanilida) de ácido etoxietiliden-cianacético, 1,3 litros
de etanol y 750 ml de ácido clorhídrico 6 n, se calentó du-
rante 12 horas a 64-65°C, con agitación, y, después, se
5 filtró con succión en caliente. El residuo de filtración
se lavó con agua hasta neutralidad y se secó.

Se obtuvieron 21 g de (3-trifluorometil-tilanilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético [(3-trifluorometil-tilanilida) de ácido 2-ciano-3-hidroxi-crotónico] pura, de punto
10 de fusión 181-182°C (\cong 78% de rendimiento). Este producto
coincide en el punto de fusión y en el espectro de infra-
rojos con el mismo compuesto preparado por otro procedimien-
to, según la solicitud de patente alemana P 25 24 929.0.

Ejemplo 3:

15 (3,4-dicloroanilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético

a) (3,4-dicloroanilida) de ácido etoxietiliden-cianacético

Una mezcla de 115 g (0,5 moles) de (3,4-dicloro-
anilida) de ácido cianacético, 110 g (0,675 moles) de or-
toéster trietílico de ácido acético, 128 g (1,25 moles) de
20 anhídrido de ácido acético y 50 mg de cloruro de zinc, se
puso en ebullición a reflujo durante 2,5 horas, a una tem-
peratura del baño de 115°C. Después, las porciones de bajo
punto de ebullición se separaron por destilación, a través
de una columna de Vegreux de 20 cm, con agitación, durante
25 un espacio de tiempo de 2 horas, a una temperatura del ba-

1 fio de 118 a 120°C. La mezcla de reacción cristalizada com-
pletamente después de enfriamiento y de un reposo de 10 ho-
ras, se diluyó con isopropil-éter y se filtró con succión.
El material sólido (134 g) lavado con éter, estaba consti-
5 tuido, según cromatografía en capa delgada por una mezcla
de ambos estereoisómeros del compuesto etoxietilidénico y
de anilida de partida sin reaccionar. El producto se disol-
vió en 650 ml de CHCl_3 hirviendo, se añadieron 200 ml de
éter, y el producto separado por cristalización se filtró
10 con succión. Se obtuvieron 61 g de un estereoisómero puro
(forma Z o E) de la (3-,4-dicloroanilida) de ácido etoxi-
etiliden-cianacético $\left[\text{(3,4-dicloroanilida) de ácido 3-eto-} \right.$
 $\left. \text{xi-2-ciano-crotónico} \right]$ (\cong 41% de rendimiento) de punto de
fusión 155 a 157°C.

15 Análisis: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$
Calculado : C 52,0%; H 4,4%; Cl 23,6%; N 9,4%; PM 299,2
Encontrado: C 52,0%; H 3,9%; Cl 24,0%; N 9,4%; PM 298; 300;
302 (por espectroscopia de masas)

20 Las aguas madres en CHCl_3 /éter se concentraron por
evaporación y el residuo se puso en ebullición con 700 ml
de CCl_4 . Permanecieron sin disolver 26 g de (3,4-dicloro-
anilida) de ácido cianacético. El extracto en CCl_4 se con-
centró por evaporación. El residuo remanente se disolvió en
200 ml de CHCl_3 , se separó por filtración de pequeñas can-
25 tidades no disueltas, y se añadieron al producto filtrado

10118

1 50 ml de éter. A continuación, cristalizaron 9 g del otro
estereoisómero puro (forma E o Z; se trata aquí del este-
reoisómero con el valor de R_F más grande en cromatografía
5 en capa delgada; eluyente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 10:1, placas acaba-
das de gel de sílice Merck F 254) con un punto de fusión de
159 a 161°C (\cong 6% de rendimiento). El compuesto dio los va
lores de análisis correctos, correspondientes a la fórmula
empírica.

10 b) (3,4-dicloroanilida) de ácido hidroxietiliden-cianacé-
tico

Análogamente al método descrito en el ejemplo 1,
en b), se obtuvieron, partiendo de 30 g (0,1 moles) del
compuesto etoxietilidénico, 25,5 g (94% de rendimiento) de
(3,4-dicloroanilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético,
15 de punto de fusión 208 a 210°C.

Ejemplos 4 a 8:

De acuerdo con el modo de trabajo descrito en los
ejemplos 2 y 3, en ambos casos en a), se obtuvieron:

20 [3-(1,1,2-trifluoro-2-cloroetoxi)anilida] de ácido etoxi-
etiliden-cianacético, $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_3$, punto de fusión 102
a 103°C (forma Z o E), rendimiento 21%.

(3-bromo-anilida) de ácido etoxietiliden-cianacético, C_{13} -
 $\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$, punto de fusión 196 a 197°C (forma Z o E), ren-
dimiento 50%.

25 (4-metoxi-anilida) de ácido etoxietiliden-cianacético,

1 $C_{14}H_{16}N_2O_3$, punto de fusión 166 a 167°C (forma Z o E), rendimiento 30%.

(3-cloro-2-metil-anilida) de ácido etoxietiliden-cianacético, $C_{14}H_{15}ClN_2O_2$, punto de fusión 171 a 173°C (forma Z o E), rendimiento 42%.

5 (5-cloro-2-metil-anilida) de ácido etoxietiliden-cianacético, $C_{14}H_{15}ClN_2O_2$, punto de fusión 208 a 210°C (forma Z o E), rendimiento 72%.

(3-cloroanilida) de ácido metoxietiliden-cianacético +)
10 $C_{12}H_{11}ClN_2O_2$, punto de fusión 118 a 120°C (forma E o Z), rendimiento 7%; punto de fusión 157 a 158°C (forma Z o E), rendimiento 10%.

15 Para la separación de ambos estereoisómeros, así como para la separación de pequeñas porciones de (3-cloroanilida) de ácido cianacético, es conveniente, en este caso, efectuar una cromatografía en columna sobre gel de sílice (Merck) con cloruro de metileno/benceno 1:1, eluyendo después la columna con CH_2Cl_2 . La composición de las fracciones de eluato se controló mediante cromatografía en capa delgada. Los compuestos se eluyen en la sucesión:

20 a) estereoisómeros de bajo punto de fusión, b) estereoisómeros de punto de fusión más alto, c) (3-cloroanilida) de ácido cianacético.

25 Los compuestos etoxietilidénicos precedentes se transformaron, según el modo de trabajo descrito en el

10118

+ como etapa previa adicional para el compuesto hidroxietilidénico a preparar según el ejemplo (1b).

1 ejemplo 1, en b), en las correspondientes 2-hidroxietiliden-cianacetanilidas; según esto se obtuvieron:

[3-(1,1,2-trifluoro-2-cloroetoxi)-anilida] de ácido hidroxietiliden-cianacético, punto de fusión 140-141°C.

5 (3-bromo-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético, punto de fusión 178-179°C.

(4-metoxi-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético, punto de fusión 151-152°C.

10 (3-cloro-2-metil-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético, punto de fusión 164 a 165°C.

(5-cloro-2-metil-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético, punto de fusión 127 a 129°C.

Ejemplo 9:

15 560 mg (2 milimoles) de (5-cloro-2-metil-anilida) de ácido etoxietiliden-cianacético se mezclaron con 8 ml de metanol y 70 ml de lejía de sosa 0,5 n, y se agitaron a 65°C durante 30 minutos. Después de filtrar la solución a través de tierra de infusorios, el producto filtrado se acidificó con ácido sulfúrico, se filtró con succión el precipitado, se lavó éste con agua hasta quedar libre de

20 sal, y se secó. Se obtuvieron 465 mg (\cong 93% de rendimiento) de (5-cloro-2-metil-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético, de punto de fusión 128 a 129°C.

Ejemplo 10:

25 (3-trifluorometil-anilida) de ácido dimetilaminoetiliden-

1

-cianacético

5

10

Por una mezcla de 20,9 g (0,07 moles) de (3-trifluorometil-anilida) de ácido etoxietiliden-cianacético y 80 ml de 1,2-dimetoxietano, se hizo pasar, a 30-46°C, con agitación, hasta la sobresaturación, una corriente gaseosa de dimetilamina. La solución formada se agitó durante una hora, haciendo pasar por ella una débil corriente de dimetilamina y, después, se concentró por evaporación en vacío. El residuo remanente se suspendió en éter, se filtró con succión y se lavó con éter. Después de secar, se obtuvieron 16 g (\cong 80% de rendimiento) de (3-trifluorometil-anilida) de ácido dimetilaminoetiliden-cianacético [(3-trifluorometil-anilida) de ácido 2-ciano-3-dimetilamino-crotónico], punto de fusión 127-128°C.

15

Análisis: $C_{14}H_{14}F_3N_3O$

Calculado : C 56,6%; H 4,7%; F 19,2%; N 14,1%; PM 297,3

Encontrado: C 56,3%; H 4,7%; F 19,5%; N 14,2%; PM 297

(por espectroscopia de masas).

20

Según este modo de trabajo, se prepararon:
 (3-cloro-anilida) de ácido dimetilaminoetiliden-cianacético, $C_{13}H_{14}ClN_3O$ (PM 263,7), punto de fusión 146 a 148°C.
 (3-bromo-anilida) de ácido dimetilaminoetiliden-cianacético, $C_{13}H_{14}BrN_3O$ (PM 308,2), punto de fusión 141 a 142°C.
 (en acetato de etilo).

25

(3-cloro-2-metil-anilida) de ácido dimetilaminoetiliden

10118

1 -cianacético, $C_{14}H_{16}ClN_3O$ (PM 277,8), punto de fusión 134 a 135°C (en acetato de etilo).

(5-cloro-2-metil-anilida) de ácido dimetilaminoetiliden

5 -cianacético, $C_{14}H_{16}ClN_3O$ (PM 277,8), punto de fusión 142 a 143°C (en 1,2-dimetoxietano).

Ejemplo 11:

(3-trifluorometil-anilida) de ácido (4-metil-piperazinoetiliden)-cianacético

10 A una mezcla de 15 g (0,05 moles) de (3-trifluorometil-anilida) de ácido 2-etoxietiliden-cianacético y 100 ml de 1,2-dimetoxietano, se añadió, gota a gota, en 15 minutos, a 30°C, una solución de 5,3 g (0,053 moles) de N-metilpiperazina en 10 ml de 1,2-dimetoxietano, y se agitó durante una hora a 45°C, formándose una solución. Esta se
15 concentró por evaporación en vacío. El residuo cristalizó al efectuar la adición de éter. La mezcla se puso en ebullición y el producto cristalizado se filtró con succión (11 g). A partir del producto filtrado se aislaron otros
20 4,5 g de compuesto cristalino, después de concentrar y de añadir isopropil-éter. Los productos cristalizados se re-cristalizaron en CCl_4 . Se obtuvieron 12,4 g (70,5% de rendimiento) de (3-trifluorometil-anilida) de ácido (4-metil-piperazinoetiliden)-cianacético, punto de fusión 129 a 130°C.

Análisis: $C_{17}H_{19}F_3N_4O$

25 Calculado : C 58,0%; H 5,4%; F 16,2%; N 15,9%; PM 352,4

1 Encontrado: C 58,0%; H 5,2%; F 15,8%; N 15,6%; PM 352

(espectroscopia de masas).

Según este modo de trabajo se prepararon, además:
(3-cloro-anilida) de ácido piperidinoetiliden-cianacético,
5 $C_{16}H_{18}ClN_3O$ (PM 303,8), punto de fusión 138 a 139°C (en acetato de etilo).

(5-cloro-2-metil-anilida) de ácido piperidinoetiliden-cianacético, $C_{17}H_{20}ClN_3O$ (PM 317,8), punto de fusión 133-134°C (en acetato de etilo).

10 Ejemplo 12:

Una mezcla de 9 g (0,03 moles) de (3-trifluorometil-anilida) de ácido dimetilaminoetiliden-cianacético, 60 ml de etanol y 200 ml de ácido clorhídrico 2 n, se agitó durante 4,5 horas a 35°C. Seguidamente, se separó el material sólido por filtración con succión, se le lavó con agua hasta dejarlo libre de sal y hasta reacción neutra, y se le secó.

15 Se obtuvieron 8,0 g (\cong 99% de rendimiento) de (3-trifluorometil-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético, de punto de fusión 179 a 180°C.

Según este modo de trabajo, se prepararon:

20 a) a partir de (3-cloro-anilida) de ácido piperidinoetiliden-cianacético, (3-cloroanilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético, punto de fusión 170 a 171°C (94% de rendimiento).

1 b) a partir de (3-trifluorometil-anilida) de ácido (4-metilpiperazinoetiliden)-cianacético, (3-trifluorometil-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético, punto de fusión 179-181°C (98% de rendimiento).

5 c) a partir de (3-bromoanilida) de ácido dimetilaminoetiliden-cianacético, (3-bromoanilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético, punto de fusión 178 a 179°C (96% de rendimiento).

Ejemplo 13:

10 Una mezcla de 4,5 g (0,015 moles) de (3-trifluorometilanilida) de ácido dimetilaminoetiliden-cianacético, 70 ml de etanol y 400 ml de ácido clorhídrico 0,1 n, se agitaron durante 10 horas a 30°C y, seguidamente, se filtró con succión. El material cristalino lavado con agua
15 hasta neutralidad y secado, pesaba 3,7 g (\approx 91,5% de rendimiento) y estaba constituido por (3-trifluorometil-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético pura, de punto de fusión 179 a 181°C.

Ejemplo 14:

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

25 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 temperatura ambiente, se mezclaron gota a gota con 11 g (0,11 mo-

1 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
5 secado, se obtuvieron 27 g (\cong 73% de rendimiento) de sal
de ciclohexilamonio de (3-trifluorometil-anilida) de ácido
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%

10 Ejemplo 15:

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
15 100 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
20 sólido, el cual, después de lavarlo con ciclohexano, pro-
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.

25 Análisis: $C_{16}H_{20}F_3N_3O_4$

10118

1 Calculado: ⁺ C 50,0%; H 5,5%; N 10,9%; PM 375,4
Encontrado: C 50,3%; H 5,8%; N 11,0%

5

10

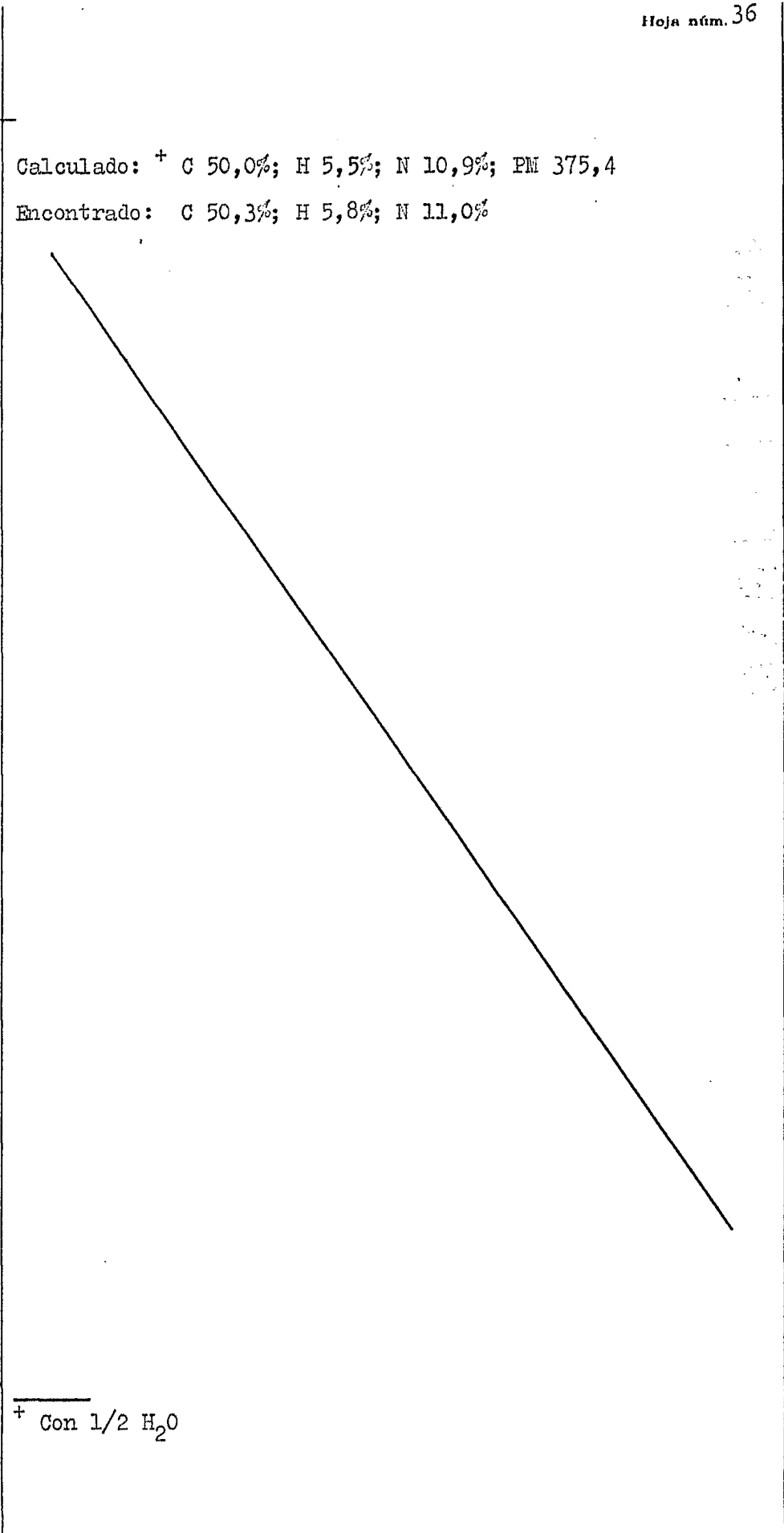
15

20

25

10118

⁺ Con 1/2 H₂O



1

REIVINDICACIONES

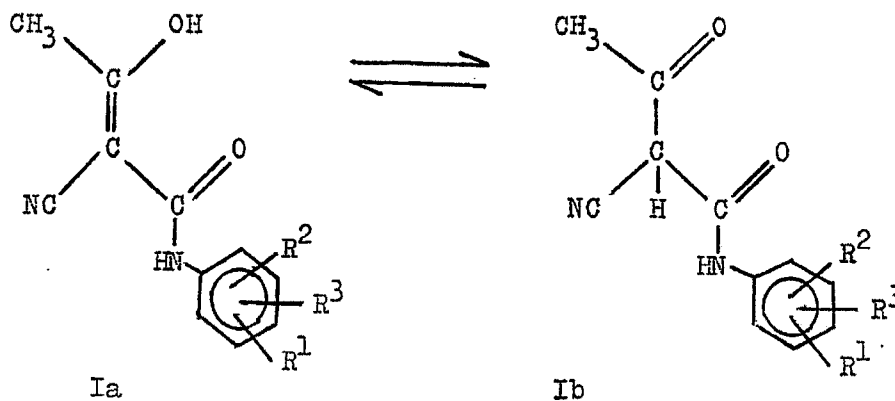
5

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-hidroxi-etilidencianoacético", presentando dichas anilidas la fórmula general Ia o su forma tautómera Ib

15



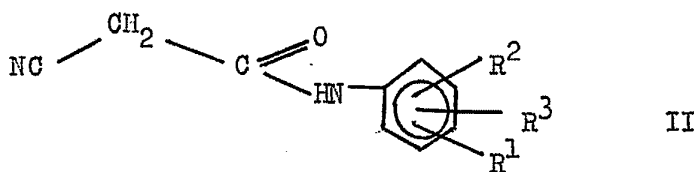
20

en las que R¹ 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

25

10118

1 estar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor y/o de cloro, o
 un grupo metilmercapto o etilmercapto; R^2 significa un átomo
 de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo o
 etilo, un grupo trifluorometilo o un grupo metoxi; y R^3
 5 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo
 metoxi, o significando R^2 y R^1 , conjuntamente, la agrupación
 $-O-CH_2-O-$, así como sus sales fisiológicamente compa-
 tibles, caracterizadas porque a₁) una anilida de ácido cianacético de la fórmula II

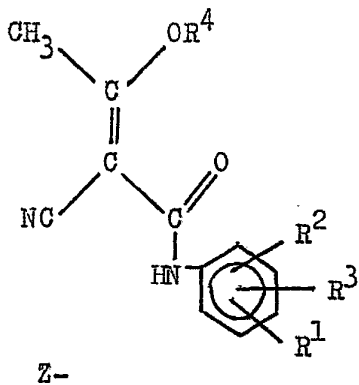


15 en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados pre-
 cedentemente en el caso de las fórmulas Ia y Ib, se hace
 reaccionar con un ortoéster de ácido acético de la fórmula
 III



20 en la que R^4 significa un radical alcohilo de 1 a 4 átomos
 de carbono, en presencia de un anhídrido de un ácido graso
 inferior, a una temperatura comprendida entre +20 y +180°C,
 para formar una anilida de ácido alcoxietyliden-cianacéti-
 co de la fórmula IV

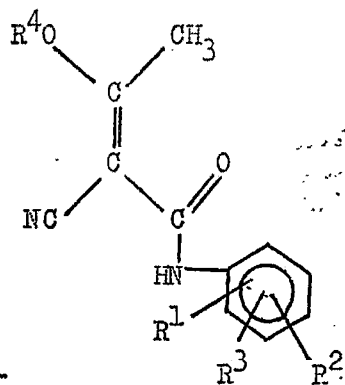
1



y/o

IV

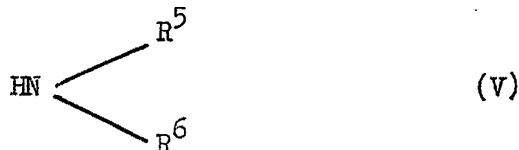
5



10

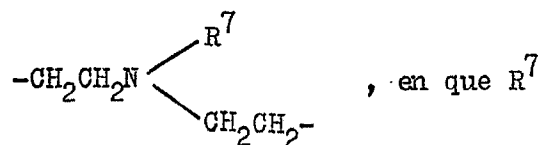
en la que R^1 hasta R^4 tienen los significados precedentemente indicados, y, seguidamente, la anilida de ácido alcoxietiliden-cianacético de la fórmula IV se hidroliza a una temperatura entre -30 y $+150^\circ\text{C}$, o a) a una temperatura comprendida entre -40 y $+160^\circ\text{C}$, se hace reaccionar con una amina secundaria de la fórmula V

15



20

en la que R^5 y R^6 , que pueden ser iguales o diferentes, significan en cada caso un radical alcohilo de 1 a 4 átomos de carbono o, conjuntamente, una cadena de alcoholeno de 2 a 5 átomos de carbono, un grupo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o un grupo

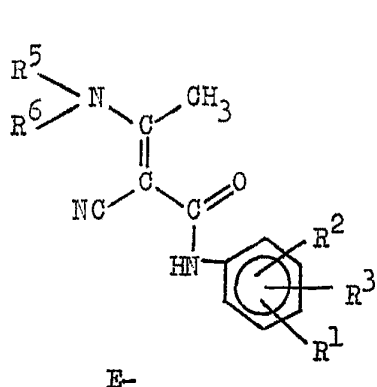


25

10118

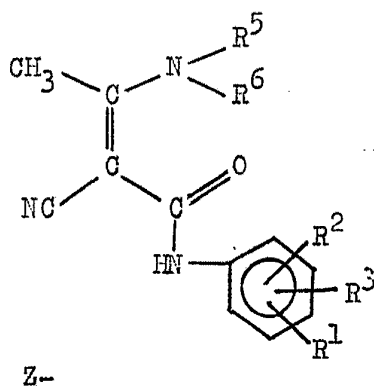
1 representa alcohol de 1 a 4 átomos de carbono o bencilo,
y se hidroliza el derivado de anilida de ácido dialcoholila-
minoetiliden-cianacético de la fórmula VI, formado en tal
caso

5



y/o

VI



10

15

en la que R^1 a R^3 tienen los significados indicados prece-
dentemente y R^5 y R^6 los significados indicados en el caso
de la fórmula V; y, eventualmente, una sal así obtenida de
una anilida de ácido hidroxietiliden-cianacético de la fór-
mula I se transforma en un compuesto de la fórmula I, me-
diante adición de un ácido fuerte, o, eventualmente, un com-
puesto así obtenido de la fórmula I, se transforma en su
sal, mediante adición de una base.

20

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.

25

3ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la pa-

10118

1

tente principal nº 448.385, presentada el 31-5-76, por:
"Procedimiento para la preparación de anilidas de ácido 2-
-hidroxietilidencianoacético".

5

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

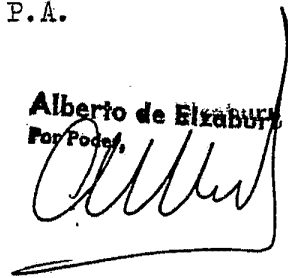
Esta Memoria consta de CUARENTA Y UNA hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 15. NOV. 1978

P. A.

10

Alberto de Elzabur
Por Poder,



15

20

25

10118

VAL

