



ESPAÑA

Este certificado se otorga en virtud de la Ley de Patentes de 1974, en el presente caso, en virtud de la prioridad y según el contenido de la memoria adjunta.

3er. CERTIFICADO DE ADICION

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A2
	(21) 475.108	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	15-11-1978	

(30) PRIORIDADES:		
(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
P 25 55 685.8	11-12-1975	R.F.A.
P 25 57 003.0	18-12-1975	"

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(81) PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	C07C y A61K	

(64) TITULO DE LA INVENCIÓN

"Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal No.448.385, presentada el 31 de Mayo de 1976, por: "PROCESO DE PREPARACION DE ANILIDAS DE ACIDO 2-HIDROXIETILINDENCIANOACETICO"

(71) SOLICITANTE (ES)

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT

(HOE 75/F 308K-Div.-  
verf.b)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

6230 Frankfurt/Main 80, R.F.A.

(72) INVENTOR (ES)

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

(73) TITULAR (ES)

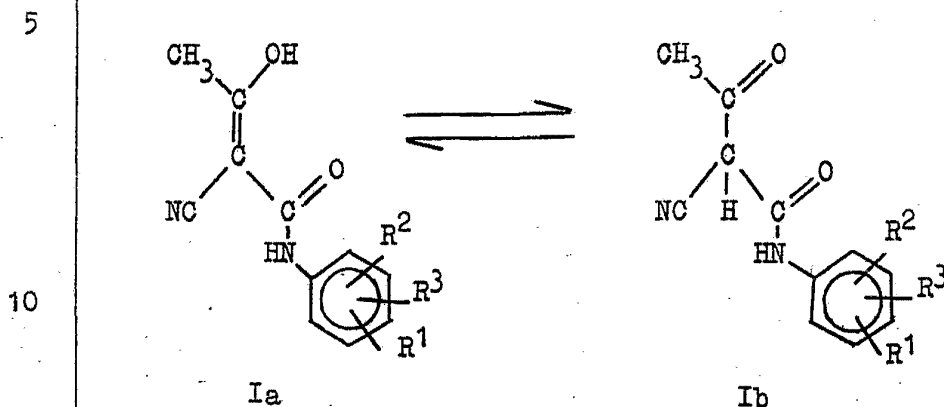
(74) REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

(P.-70.452)

jga

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



15 en las que R<sup>1</sup> 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<sup>2</sup> significa un átomo de hi-  
 drógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo o etilo, un  
 grupo trifluorometilo o un grupo metoxi; y R<sup>3</sup> significa un  
 20 átomo de hidrógeno, un átomo de cloro, un grupo metoxi, pu-  
 diendo significar R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, conjuntamente, la agrupación  
 -O-CH<sub>2</sub>-O-, así como sus sales fisiológicamente compatibles.

Preferiblemente, los radicales significan:

25 R<sup>1</sup> un átomo de halógeno, un grupo metilo, etilo o trifluo-  
 rometilo, 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 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-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 tetraalcoholamónio.

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

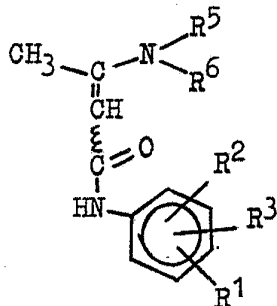
1 de carbono, tales como, por ejemplo, piperidina, trietilamina, N-etilpiperidina, N-metilmorfolina, ciclohexilamina o dietanolamina.

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

(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-, 10 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 hidroxietiliden-cianacético, de la fórmula Ia o de su forma tautómera Ib, se caracteriza porque una anilida de ácido dialcoholaminoetiliden-acético de la fórmula

20

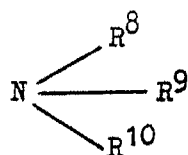


VII

25

16128

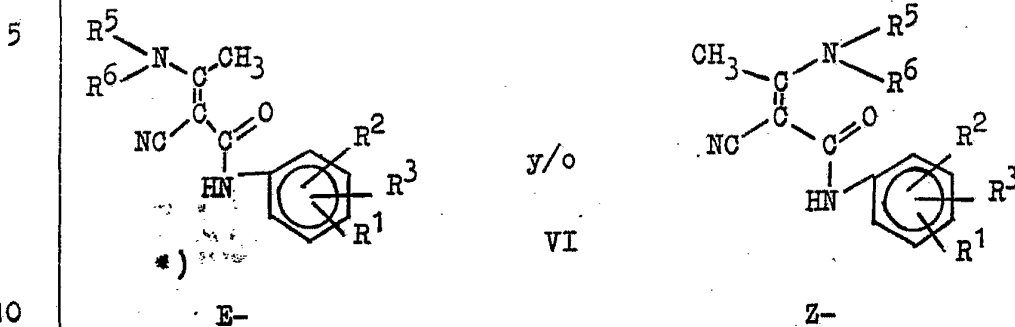
1 en la que  $R^5$  y  $R^6$ , que pueden ser iguales o diferentes,  
preferentemente iguales, significan cada uno de ellos un  
radical alcoholo ( $C_1-C_4$ ) o, conjuntamente, una cadena de  
alcoholeno de 2 a 5 átomos de carbono, y  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  que  
5 tienen los significados indicados en el caso de las fórmu-  
las Ia o Ib, se hace reaccionar, en presencia de un disol-  
vente aprótico inerte frente a los reaccionantes, primera-  
mente a una temperatura comprendida entre  $-70^\circ$  y  $+50^\circ C$ ,  
con clorosulfonil-isocianato o con fluorosulfonil-isociana-  
10 to y, seguidamente, con una amina terciaria de la fórmula



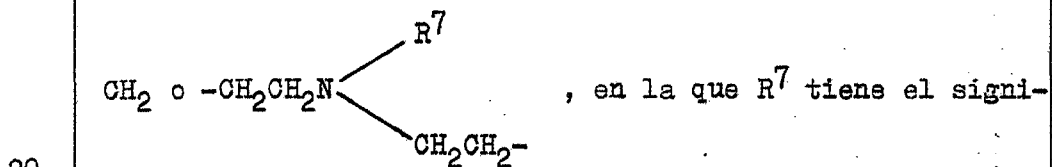
VIII

15 en la que  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$ , que pueden ser iguales o diferen-  
tes, significan radicales alcoholo con un número total de  
átomos de carbono comprendido entre 3 y 12, pudiendo signi-  
ficar dos de estos radicales conjuntamente una cadena de  
alcoholeno de 2 a 5 átomos de carbono y/o una N,N-dimetil-  
20 amida y/o N,N-dietilamida de un ácido carboxílico ( $C_1-C_4$ )  
y/o N-metil-2-pirrolidona y/o N-etil-2-pirrolidona, a una  
temperatura comprendida entre  $-30$  y  $+25^\circ C$  y, seguidamente,  
la mezcla de reacción, eventualmente después de evapora-  
ción del disolvente, se alcaniliza débilmente, preferente-  
25 mente con un exceso de solución acuosa diluida de bicarbo-

1 nato sódico y después, se aísla desde la fase lipófila,  
la anilida de ácido dialcoholaminoetiliden-cianacético de  
la fórmula general VI



en la que  $R^1$  a  $R^3$  tienen los significados indicados ante-  
riormente y  $R^5$  y  $R^6$ , que pueden ser iguales o diferentes,  
significan, en cada caso un radical alcoholo de 1 a 4 áto-  
mos de carbono o, conjuntamente, una cadena de alcoholeno  
de 2 a 5 átomos de carbono, una agrupación  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$

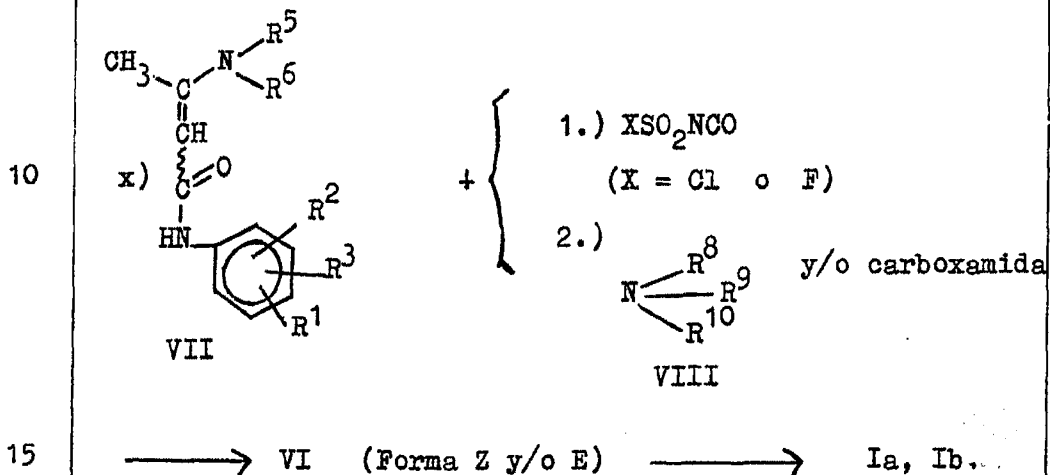


ficado de un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono o  
de un grupo bencilo, por cristalización o por medio de cro-  
matografía en columna, y se hidroliza, en una forma ya des-  
crita, para formar el compuesto de la fórmula I.

25

De este modo, las anilidas de ácidos (1-dialco-

1 hilaminoetiliden)-cianacéticos de la fórmula general VI,  
 preparadas según este procedimiento, que están presentes  
 en la forma Z y/o E, se pueden transformar, según los méto  
 dos indicados en el procedimiento descrito en primer lugar,  
 5 mediante hidrólisis ácida o alcalina, en los correspondien  
 tes compuestos de las fórmulas Ia o Ib



Como disolventes apróticos inertes se consideran, por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, tetracloroetileno o 1,2-dicloroetano.

20 Preferentemente, como sustancias de partida para este procedimiento, se emplean anilidas sustituidas de la fórmula VII, en las que  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  significan un grupo metilo o etilo o, conjuntamente, un radical tetrametileno o penta

25 + La línea ondulada, como enlace, significa que pueden estar presentes las formas Z y/o E.

1 metileno, y  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados especial-  
mente preferidos indicados en el caso de las fórmulas Ia o  
Ib. Como sulfonil-isocianato se utiliza predominantemente  
clorosulfonil-isocianato, como aminas terciarias de la fór-  
5 mula VIII se utilizan preferentemente trietilamina, tripro-  
pilamina y/o tributilamina y/o N-metilpiperidina, y como  
carboxamidas, N,N-dimetil-formamida o N,N-dimetil-acetami-  
da.

Una forma de realización preferida del procedi-  
10 miento de acuerdo con la invención, consiste en hacer con-  
fluir uniformemente, en cantidades equimolares, a una tempe-  
ratura comprendida entre  $-40^{\circ}$  y  $-5^{\circ}\text{C}$ , en cada caso solucio-  
nes diluidas, de una anilida de la fórmula general VII y  
del clorosulfonil-isocianato en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$  y/o  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ .  
15 La dilución de tales soluciones asciende, en el caso de la  
anilida, a aproximadamente 12 a 33 partes en peso de disol-  
vente por parte en peso de anilida y, en el caso del isocia-  
nato, a aproximadamente 10 a 20 partes en peso de disolven-  
te por cada parte de isocianato.

20 Para completar la reacción, se puede mantener la  
mezcla seguidamente, durante todavía 0,25 a 2 horas, a  $-10$   
a  $+10^{\circ}\text{C}$ . Después de ello, ventajosamente a una temperati-  
ra comprendida entre  $-25$  y  $+10^{\circ}\text{C}$ , se pueden añadir, simul-  
táneamente o una después de otra, dimetilformamida o dime-  
25 tilacetamida y/o una de las aminas terciarias arriba men-

1 cionadas, eventualmente diluidas con uno de los cloroalca-  
nos arriba mencionados, ascendiendo la suma de carboxamida  
y de aminos terciarios preferentemente a aproximadamente 2  
a 4 moles por mol de clorosulfonil-isocianato. La solución  
5 de reacción se mezcla, seguidamente, en un estado parcial  
o totalmente concentrado por evaporación, con una solución  
acuosa diluída de bicarbonato sódico o potásico, que con-  
tiene de 1 a 2,5 equivalentes de bicarbonato por mol de  
clorosulfonil-isocianato. Las porciones lipófilas no di-  
10 sueltas se extraen con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$  y/o éter. El residuo  
de extracción se cromatografía, usualmente, en una columna  
de gel de sílice, obteniéndose desde los eluatos los deri-  
vados de anilidas de ácidos cianacéticos cristalinos de la  
fórmula VI.

15 Los derivados de anilidas de ácidos (1-dialcohol  
aminoetiliden)-cianacéticos de la fórmula VII, necesarios  
como sustancias de partida, se pueden preparar según méto-  
dos conocidos, por ejemplo partiendo de las correspondien-  
tes anilidas de ácido acetoacético, por acción de aminos  
20 secundarias. (Véase para ello por ejemplo, Ber. Dtsch.  
chem. Ges. 25 (1892), 776; memoria de patente alemana  
967.642). El clorosulfonil-isocianato fluorosulfonil-iso-  
cianato se pueden preparar según procedimientos conocidos  
(véase Graf, Angew, Chem. 80 (1968), 179).

25 La hidrólisis de los derivados de anilidas de  
16128

1 ácidos dialcoholaminoetiliden-cianoacéticos de la fórmula  
VI, puede realizarse a su vez en un margen ácido o alcali-  
no. Se puede trabajar en agua sola o con adición de canti-  
5 dades diferentes de disolventes miscibles con agua. Como  
ejemplos de tales disolventes, se pueden mencionar: alcan-  
oles y alcanodiolos (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxi-  
etano, dioxano, acetonitrilo, glicolmonometiléter o glicol  
monoetiléter, dimetilformamida, dimetil sulfóxido y/o ceto-  
10 nas (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>). Las condiciones de reacción pueden variar  
grandemente en lo que respecta a la composición del medio  
de reacción, a la concentración de ácido o de base y a la  
temperatura, dependiendo mucho los tiempos de reacción de  
las condiciones de reacción, que pueden ser de hasta 8 ho-  
15 ras. En la hidrólisis ácida, la cual se prefiere en general  
para esta etapa del procedimiento, se trabaja preferente-  
mente con concentraciones de ácido de n/100 a 6n, a una  
temperatura entre 0 y 70°C. De este modo, se obtienen los  
compuestos de las fórmulas Ia o Ib. La hidrólisis alcali-  
20 na se realiza con lejías alcalinas o soluciones de carbo-  
natos de metales alcalinos, con un contenido de 0,2 n a  
8 n, estando las sales de metales alcalinos de los compues-  
tos de las fórmulas Ia o Ib, total o parcialmente disuel-  
tas después de la reacción. Mediante adificación se obtie-  
ne, a partir de las sales, las hidroxietiliden-cianacetani-  
25 lidas ácidas, cristalinas, de las fórmulas Ia o Ib. En la

1 — 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.

5            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:

10            (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-  
15 -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-dipropilamino-, 1-dibutilamino-, 1-pirrolidino-, 1-piperidino-, 1-morfolino-, 1-N-metil-piperazino-  
20 -etiliden)-cianacéticos).

Además de ello, según el procedimiento de acuerdo con la invención, pueden prepararse también otras anilidas de ácidos (1-dialcoholaminoetiliden)-cianacéticos.

25            En este procedimiento, es sorprendente la fácil aptitud para la hidrólisis de las anilidas sustituidas de

1 - ácidos (1-dialcoholaminoetiliden)-cianacéticos de la fórmula VI, en condiciones ácidas. Los compuestos de la fórmula VI se hidrolizan rápidamente en condiciones débilmente ácidas, para un valor de pH que es superior a 0. por  
5 esta razón, puede recurrirse ventajosamente a este 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  
10 sustituyentes.

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  
15 ca Ia. Al añadirse  $FeCl_3$ , dan una reacción coloreada entre rojo pardo y rojo vinoso.

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  
20 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  
25

1 tiempo disolventes inertes frente a las bases, se pueden  
preparar sales de estos compuestos y éstos se pueden ais-  
lar, después de evaporar el disolvente o por adición de  
5 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-  
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-  
10 níaco o amida sódica, o bases orgánicas, tales como, por  
ejemplo, aminas terciarias. En el caso de utilizarse alco-  
holatos de metales alcalinos o alcalino-térreos es venta-  
joso trabajar, junto con disolventes eventualmente utiliza-  
dos de modo simultáneo, en presencia de un alcohol infe-  
15 rior. Si se utilizan como bases los hidróxidos, carbonatos  
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, amoníaco o  
hidruro sódico.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención de  
16128

1 - 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)).

5 Los efectos analgésicos se determinaron en el "ensayo de contorsión" del ratón (Siegmond, 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 (1957)).

15 Las nuevas anilidas de ácido hidroxietiliden-cianacético 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.

20 Para ello, se consideran preparados sólidos, los cuales pueden ser administrados, por ejemplo, en forma de tabletas, grageas, cápsulas o supositorios, o también preparados líquidos, los cuales pueden ser aplicados, por ejemplo, como gotas, jarabes o soluciones inyectables. Estos agentes que actúan como antiflogísticos y/o analgésicos pueden

1 — contener preferentemente de 3 a 90% de compuestos de las fórmulas generales Ia o Ib.

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

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.

10

#### EJEMPLOS

##### Ejemplo 1:

A una temperatura entre  $-30$  y  $-20^{\circ}\text{C}$ , se añadieron gota a gota, a 50 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , simultánea y uniformemente, con agitación, en el espacio de 2,5 horas, con exclusión de la humedad en una proporción en gotas de 4:1, una solución calentada a  $38^{\circ}\text{C}$ , que se preparó completando 56 g (0,2 moles) de (3-cloro-anilida) de ácido piperidino-etiliden-acético con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hasta un volumen de 1.600 ml, y una solución que se obtuvo completando 28,3 g (0,2 moles) (17,36 ml) de clorosulfonil-isocianato con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  hasta 400 ml. Seguidamente, se agitó la mezcla durante 20 minutos a  $-20^{\circ}\text{C}$ , durante 20 minutos a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta  $0^{\circ}\text{C}$ , y durante una hora a  $0^{\circ}\text{C}$  hasta  $+2^{\circ}\text{C}$ . Después de enfriar la solu-

16128

1 -ción de reacción  $-10^{\circ}\text{C}$ , se añadió gota a gota a esta tempe-  
ratura, una solución de 42 ml de dimetilformamida en 40 ml  
de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y se agitó seguidamente durante 30 minutos a  
0 $^{\circ}\text{C}$ . Seguidamente, la solución de reacción a  $-20^{\circ}\text{C}$  se mez-  
5 cló gota a gota con 11 g de trietilamina. Se dejó calentar  
la mezcla, con agitación, hasta la temperatura ambiente y  
se concentró por evaporación en vacío, a la temperatura am-  
biente. El residuo oleoso y viscoso (aproximadamente 96 g)  
se añadió, gota a gota, a la temperatura ambiente, con agi-  
10 tación, a una solución de 34 g de bicarbonato sódico en 2  
litros de agua. Después de agitar durante 30 minutos, se  
separó la solución acuosa, por decantación, de la masa hi-  
drófila y viscosa que se había separado, se recogió ésta  
en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se agitó la solución en cloruro de metileno tres  
15 veces con aproximadamente 100 ml de agua, y se secó con  
 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de filtración, la solución se concentró  
por evaporación en vacío, y el residuo (53 g), en forma  
concentrada, se disolvió en acetato de etilo/benceno 3:1.  
La solución se hizo pasar por una columna de gel de sílice  
20 (Merck) (altura 55 cm, diámetro 4,7 cm); seguidamente, se  
eluyó la columna con esta mezcla y a la salida se recogie-  
ron fracciones de 100 ml. Las primeras cuatro fracciones  
contenían solamente productos secundarios oleosos. En las  
fracciones 5 $^{\text{a}}$  a 8 $^{\text{a}}$ , precipitaron, después de evaporar el  
25 disolvente, residuos cristalinos (en conjunto 24 g). Estos

1 se recrystalizaron en acetato de etilo/éter isopropil-éter,  
obteniéndose 12,8 g de (3-cloroanilida) de ácido piperidi-  
noetiliden-cianacético pura, con un punto de fusión de 138  
5 a 139°C. Las fracciones 9ª y 10ª de la cromatografía conte-  
nían 4 g de producto en parte cristalino, el cual fue di-  
suelto en las aguas madres de la recrystalización y, des-  
pués de concentrar y de nueva recrystalización, proporcio-  
nó otros 2,2 g de la anilida de punto de fusión 137 a 138°C.  
En total, la anilida se obtuvo, de este modo, con un rendi-  
10 miento de 25%.

Según un modo de trabajo igual, partiendo de  
58,6 g (0,2 moles) de (5-cloro-2-metil-anilida) de ácido  
piperidino-etiliden-acético, se prepararon 18,2 g ( $\cong$  29%  
de rendimiento) de (5-cloro-2-metilanilida) de ácido piperi-  
15 ridinoetiliden-cianacético, punto de fusión 133 a 134°C, y  
partiendo de 48 g (0,2 moles) de (3-cloroanilida) de ácido  
dimetilaminoetiliden-acético, se prepararon 5,8 ( $\cong$  11% de  
rendimiento) de (3-cloroanilida) de ácido dimetilaminoeti-  
20 liden-cianacético, punto de fusión 146 a 148°C. En este ú-  
timo caso, se forma, en cantidades dignas de mención, un  
producto secundario igualmente cristalino, el cual al efec-  
tuar la cromatografía de la manera descrita, es eluido bre-  
vemente antes de la anilida deseada. Las primeras fraccio-  
nes de la cromatografía están constituidas por mezclas de  
25 ambos compuestos, las cuales se sometieron convenientemen-

1 te a una segunda cromatografía en columna, consiguiéndose  
de este modo una separación parcial de las sustancias, las  
cuales se purificaron después adicionalmente por recrista-  
lización. El producto secundario tenía un punto de fusión  
5 de 160 a 161°C. Como consecuencia de las complicaciones  
mencionadas, el rendimiento de la anilida deseada fue con-  
siderablemente menor en esta síntesis.

Análogamente al modo de trabajo descrito en el  
Ejemplo 1 se obtuvieron, partiendo de 62,5 g (0,2 moles)  
10 de (3-trifluorometil-anilida) de ácido piperidino-etiliden-  
-acético, 16,8 g (=25% del rendimiento) de (3-trifluorome-  
til-anilida) de ácido piperidino-etiliden-cianacético, de  
punto de fusión 141-142°C, y partiendo de 54,5 g (0,2 mo-  
les) de (3-trifluorometil-anilida) de ácido dimetilaminoetil-  
15 iden-acético, 4,15 g (=7% de rendimiento) de (3-trifluorome-  
til-anilida) de ácido dimetilaminoetiliden-cianacético, de  
punto de fusión 126-127°C.

En ambos productos se cromatografió dos veces pa-  
ra obtener una sustancia enriquecida. Las fracciones de cro-  
20 matografía más puras se recristalizaron en mezclas de ace-  
tato de etilo/éter/éter diisopropílico.

Ejemplo 2:

Sal de ciclohexilamonio de (3-trifluorometil-ani-  
25 lida) 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 3:

Sal de dietanolamonio de (3-trifluorometil-anili-  
da) de ácido hidroxietiliden-cianacético

20 30 g (0,11 moles) de (3-trifluorometil-anilida)  
de ácido 2-hidroxietiliden-cianacético se suspendieron en  
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  
25 la solución de color pardo transparente, quedó un residuo

16128

1 — 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  
5 hidroxietiliden-cianacético pura, de punto de fusión 96 a  
98°C.

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%

10

—  
\* Con  $1/2 H_2O$

15

20

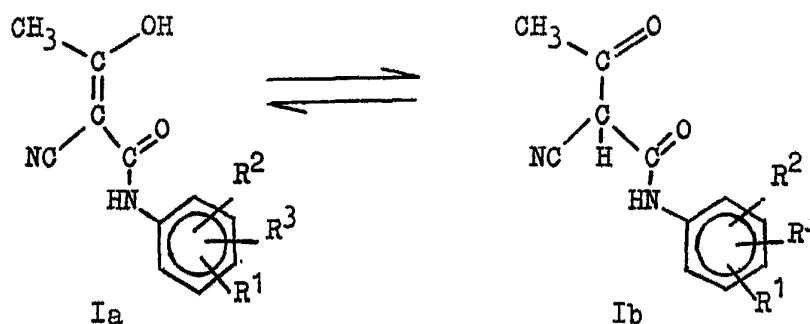
25

16128

## - REIVINDICACIONES -

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

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

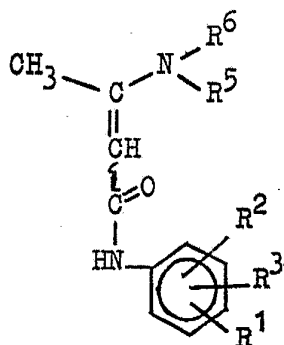


en las que R<sup>1</sup> significa un átomo de halógeno, un grupo metilo o etilo, que puede estar sustituido con 1 a 3 átomos de flúor y/o de cloro, un grupo metoxi o etoxi que puede estar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor y/o de cloro, o

*Handwritten signature*

1 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  $R^3$  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 compatibles, caracterizadas porque una anilida de ácido dialcohilaminoetiliden-acético de la fórmula VII

10



VII

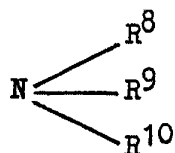
15

en la que  $R^5$  y  $R^6$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan, en cada caso, un radical alcohilo ( $C_1-C_4$ ) o, conjuntamente, una cadena de alcoholeno de 2 a 5 átomos de carbono, y  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados indicados para las fórmulas Ia o Ib, se hace reaccionar, en presencia de un disolvente inerte aprótico, primeramente a una temperatura comprendida entre  $-70^\circ$  y  $+50^\circ C$ , con clorosulfonyl-isocianato o con fluorosulfonyl-isocianato y, seguidamente, con una amina terciaria de la fórmula

25

16128

1

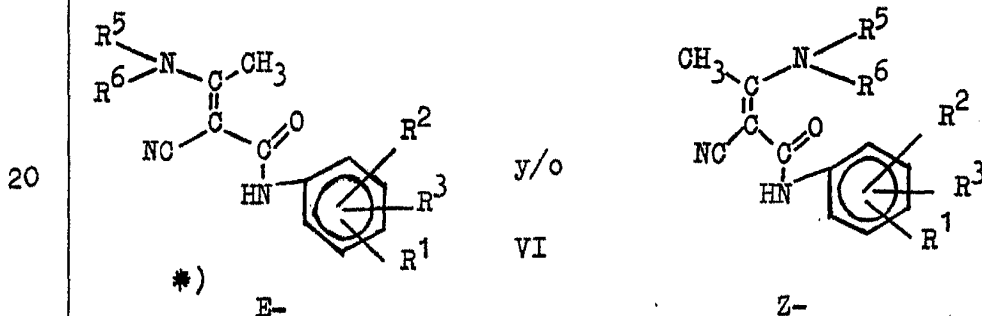


VIII

5 en la que  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$ , que pueden ser iguales o diferentes, significan radicales alcohilo con un número total de átomos de carbono comprendido entre 3 y 12, pudiendo significar dos de estos radicales, conjuntamente, una cadena de alcoholeno de 2 a 5 átomos de carbono, y/o con una N,N-dimetilamida y/o N,N-diethylamida de un ácido carboxílico

10 ( $C_1-C_4$ ) inferior y/o N-metil-2-pirrolidona y/o N-etil-2-pirrolidona, a una temperatura comprendida entre  $-30$  y  $+25^\circ\text{C}$  y, seguidamente, se alcaliniza débilmente la mezcla de reacción y, después, se aísla a partir de la fase lipófila y

15 se hidroliza la anilida de ácido dialcoholaminoetilidencianacético de la fórmula general VI



25 en la que  $R^1$  a  $R^3$  tienen los significados indicados anteriormente y  $R^5$  y  $R^6$ , que pueden ser iguales o diferentes,

16128

1 significan, en cada caso un radical alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono o, conjuntamente, una cadena de alcoholeno de 2 a 5 átomos de carbono, una agrupación  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$

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

10 cado de un grupo alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono o de un grupo bencilo; y, eventualmente, una sal así obtenida de una anilida de ácido hidroxietiliden-cianacético de la fórmula I se transforma en un compuesto de la fórmula I, mediante adición de un ácido fuerte, o, eventualmente, un compuesto así obtenido de la fórmula I, se transforman en su sal, mediante adición de una base.

15 2ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, caracterizadas porque las anilidas de la fórmula I se hacen reaccionar con bases orgánicas para dar las sales correspondientes.

20 3ª.- 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-hidroxietilidencianacético".

1

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

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

5

Madrid, 20 DIC. 1978

P.A.

Alberto de Elizaburu  
Por Poder

10

15

20

DNM25  
16128