



ESPAÑA

⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ AI
	475.110	
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	15-11-1978	

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

PATENTE DE INVENCION

③① PRIORIDADES:	③② FECHA	③③ PAIS
③① NUMERO		
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	⑥② PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C // A61K	Nº 466.542

⑤④ TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ANILIDAS DE ACIDO HIDROXIETILIDENCIANOACETICO"

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

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
6230 Frankfurt/Main 80, R.F.Alemana

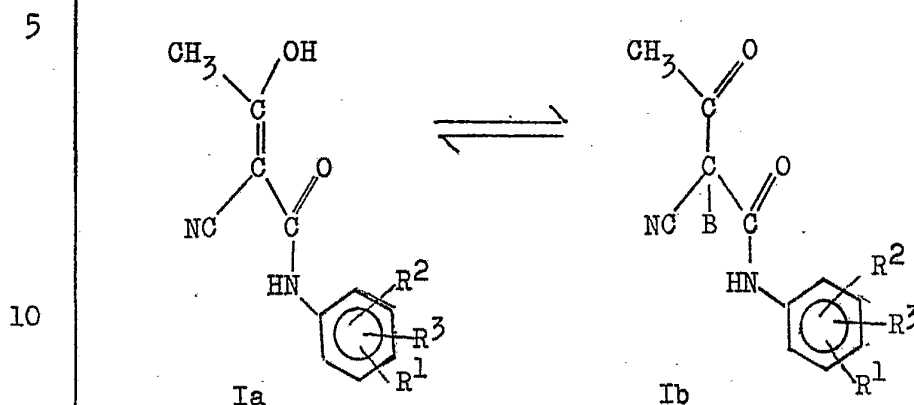
⑦② INVENTOR (ES)
Dr.Klaus-Dieter Kampe, Dr. Hartmut Ertel y Dr. Günther Heubach

⑦③ TITULAR (ES)

⑦④ REPRESENTANTE	
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	(P.-70.454)

jga

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



15 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

20 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:

25 R^1 un átomo de halógeno, un grupo metilo, etilo o trifluo-

rometilo, un grupo metoxi o etoxi, o un grupo etoxi sustituido con 3 átomos de flúor y un átomo de cloro o con 4 átomos de flúor;

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

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.

10 De manera especialmente preferida, los radicales significan:

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 alcalinos, 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.

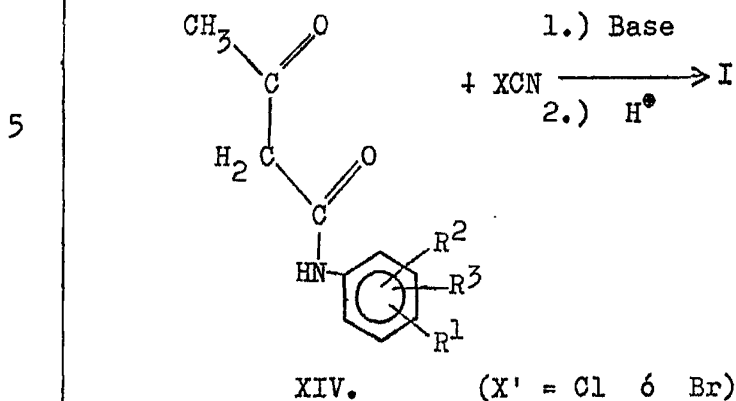
25 Se prefieren sales de sodio, potasio, amonio, mag

nesio o calcio, así como sales con aminas de 2 a 8 átomos 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-, 10 xi-, 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 hidroxietiliden-cianacético, de la fórmula Ia o de su forma tautómera Ib, se caracteriza porque una anilida del ácido acetoacético de la fórmula general XIV, en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados arriba en el caso de la fórmula I, se hace reaccionar con cloruro de cianógeno o bromuro de cianógeno, en presencia de un compuesto básico, convenientemente utilizando simultáneamente diluyentes o disolventes, a una temperatura comprendida entre -40 y $+30^{\circ}\text{C}$ y, se
20
25

guidamente, se caliente eventualmente la mezcla de reacción a una temperatura de $+150^{\circ}\text{C}$.



Los tiempos de reacción pueden ser de hasta 24 horas. La reacción de acuerdo con la invención se realiza, preferentemente, utilizando simultáneamente disolventes o diluyentes, a una temperatura entre -10 y $+25^{\circ}\text{C}$, con calentamiento posterior hasta una temperatura de $+80^{\circ}\text{C}$.

15

Como disolventes o diluyentes se consideran todos los disolventes conocidos, suficientemente inertes frente a los reaccionantes, tales como, por ejemplo, los hidrocarburos aromáticos, monoclorobencenos o diclorobencenos, nitrobenzono, anisol, dimetoxietano, éter, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, tetracloroetileno, acetona, alcoholes inferiores, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano o dimetilformamida. Además, pueden servir como diluyentes también és-

20

25

5 teres del ácido acético. Los disolventes o diluyentes preferidos son 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano, éter, dioxano, acetonitrilo, anisol, tolueno, clorobenceno y diclorobenceno, acetona, butanol terciario y cloroformo, siendo afectada por el compuesto básico utilizado la elección del disolvente o diluyentes a utilizar eventualmente, de manera conjunta, en la reacción de acuerdo con la invención.

10 Esto significa que, en el caso de que se utilicen bases fuertes, tales como hidruros, amidas de metales alcalinos, butil-litio o butilato terciario potásico, por ejemplo, no se utiliza convenientemente ningún disolvente 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 potásico, o en el caso de

15 utilizarse alcoholatos. Disolventes o diluyentes preferidos son también, además de los disolventes mencionados como preferidos, alcoholes inferiores (C_1-C_4) tales como metanol, etanol, propanol, isopropanol y/o butanol.

20 Como compuestos básicos pueden emplearse, por ejemplo, hidruros de metales alcalinos o alcalinotérreos, alcoholatos de sodio o potasio de alcoholes inferiores, amidas de metales alcalinos, los carbonatos o bicarbonatos sódicos o potásicos, hidróxidos de metales alcalinos, butil-litio y/o aminas terciarias.

25 Como compuestos básicos se utilizan preferente-

mente, hidruro sódico, amida sódica o potásica, butilato terciario potásico, metilato o etilato sódico y/o carbonato sódico o potásico.

5 En la reacción de acuerdo con la invención, las hidroxietilidencianacetanilidas de la fórmula I formadas resultan en forma de sus sales.

Los compuestos ácidos de la fórmula I se aíslan desde ellas, como en el procedimiento descrito precedente mente.

10 Las anilidas de ácido acetoacético de la fórmula XIV, necesarias como sustancias de partida, pueden ser preparadas según métodos conocidos, por ejemplo, por reacción de ésteres de ácido acetoacético con anilidas correspondientemente sustituidas, a temperaturas elevadas (véase 15 Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, II edición, 1953, volumen 3, página 35). Las anilidas de ácido acetoacético son, además, muy fácilmente accesibles, de manera conocida, por reacción con dicetena de anilinas correspondientemente sustituidas. Por ejemplo, se pueden utilizar 20 como sustancias de partida las siguientes anilidas de ácido acetoacético.

25 4-cloro-, 4-metoxi-, 4-fluoro-, 3-metoxi-, 3-(1', 1', 2'-trifluoro-2'-cloro-etoxi)-, 3-(1', 1', 2', 2'-tetrafluoroetoxi)-, 3,5-dicloro-, 2,4-dicloro, 3-cloro-6-metil-, 3,5-bis-trifluorometil-, 2,4,6-tricloro-, 2-cloro-4-meto-

xi-, 2-trifluorometil-4-cloro-, 3-metiltio-, 4-etoxi-, 2,3-dicloro-, 2,6-dicloro-, 4-bromo-2-metil-, 2,6-dimetil-, 2-bromo-4-etoxi-, 2-metoxi-4-bromo- o 4-etiltio-anilidas de ácido acetoacético.

5 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.

10 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 preparar sales de estos compuestos y éstos se pueden aislar, después de evaporar el disolvente o por adición de otros disolventes que conducen a la separación de las sales. Como bases pueden servir alcoholatos de sodio, potasio, calcio o magnesio, de alcoholes inferiores, hidróxi-

dos de sodio, potasio, calcio, magnesio o amonio, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio, magnesio o amonio, así como hidruros de sodio, magnesio o calcio, amoníaco o amida sódica, o bases orgánicas, tales como, por ejemplo, aminas terciarias. En el caso de utilizarse alcoholatos de metales alcalinos o alcalino-térreos es ventajoso trabajar, junto con disolventes eventualmente utilizados de modo simultáneo, en presencia de un alcohol inferior. Si se utilizan como bases los hidróxidos, carbonatos y/o bicarbonatos precedentemente mencionados, es ventajoso trabajar en presencia de agua y/o alcoholes inferiores, pudiéndose utilizar de manera simultánea eventualmente también otros disolventes orgánicos.

Como bases, se emplean preferentemente los metilatos 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.

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)).

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
5 Randall Selitto de la rata (Randall, L. O., Selitto, J. J. -Arch. int. Pharmacodyn. 111, 409 (1957)).

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. Para ello, se consideran preparados sólidos, los cuales
10 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
15 contener preferentemente de 3 a 90% de compuestos de las fórmulas generales Ia o Ib.
20

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

25 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.

5 Ejemplo 1:

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

A una mezcla de 1,90 g (0,063 moles) de suspensión oleosa de hidruro sódico al 80% y 15 ml de 1,2-dimetoxietano absoluto, se añadió, gota a gota, a 18-22°C, con
10 agitación, una solución de 5,85 g (0,030 moles) de (4-fluoro-anilida) de ácido acetoacético en 40 ml de dimetoxietano absoluto y, después de que hubo cesado el desprendimiento de hidrógeno, se añadió, gota a gota, a 0°C, una solución
15 de 3,20 g (0,030 moles) de bromuro de cianógeno en 15 ml de dimetoxietano absoluto. La mezcla de reacción se agitó después, durante 30 minutos a 0°C, durante otros 30 minutos a 0 hasta 28°C, y durante 1 hora a 56-60°C. Después de
20 ello, se evaporó el disolvente en vacío, se agitó intensamente el residuo con una mezcla de 100 ml de agua y 1,5 ml de ácido clorhídrico concentrado, y la fase acuosa se separó de la masa resinosa no disuelta. Desde la solución acuosa filtrada se obtuvo, al acidificar con ácido clorhídrico, un precipitado cristalino, el cual se filtró con succión y
25 se lavó, sucesivamente, con metanol/agua (4:1) y poca can-

tividad de metanol. Después de recrystalizar el residuo del filtro en metanol, se obtuvieron 1,97 g (\approx 30% de rendimiento) de (4-fluoro-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético pura, de punto de fusión 170 a 171°C.

5

Ejemplo 2:

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

10 A una mezcla de 3,3 g (0,11 moles) de suspensión oleosa de hidruro sódico al 80% y 15 ml de 1,2-dimetoxietano absoluto, se añadió, gota a gota, a 22 hasta 28°C, con agitación, una solución de 12,81 g (0,05 moles) de (3-bromo-anilida) de ácido acetoacético en 70 ml de dimetoxietano absoluto y, después de que hubo cesado el desprendimiento de hidrógeno, se añadió, gota a gota, a -10 hasta 5°C, 15 una solución de 4,0 g (0,065 moles) de cloruro de cianógeno en 15 ml de dimetoxietano absoluto. La suspensión parda formada se agitó durante 30 minutos a 0°C y durante una hora a 54-56°C y, seguidamente, se concentró por evaporación en vacío. El residuo sólido remanente se agitó intensamente con 150 ml de agua. El material que había quedado sin disolver fue filtrado con succión, lavado sucesivamente con agua y éter, y disuelto en una mezcla de 160 ml de lejía de sosa 1 n, 250 ml de agua y 60 ml de etanol. Después de filtrar a través de tierra de infusorios, se aci-

20

25

dificó la solución con ácido clorhídrico concentrado, y, después, se filtró con succión el precipitado que se había separado. Este pesó, después de lavarlo con agua y metanol y de secarlo, 5,35 g (38% de rendimiento) y estaba compuesto por (3-bromo-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético pura (punto de fusión 178 a 179°C). El producto filtrado acuoso ácido se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Los extractos en CH_2Cl_2 reunidos se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron por evaporación en vacío. Al residuo (1,90 g) se añadieron 10 ml de metanol y el material cristalino no disuelto se filtró con succión. Este producto pesó, después del secado, 1,40 g (punto de fusión 178-179°C; 10% de rendimiento) y estaba constituido por compuesto hidroxietilidénico puro.

El producto filtrado acuoso original, se extrajo por agitación con éter una vez y después, se acidificó con ácido clorhídrico. El precipitado separado, fue filtrado con succión, lavado sucesivamente con agua y metanol, y secado. En este punto se obtuvieron 4,5 g ($\hat{=}$ 32% de rendimiento) de (3-bromo-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético pura, de punto de fusión 178 a 179°C. El rendimiento total de este compuesto ascendió por consiguiente a 80%.

De manera análoga, se prepararon (4-fluoro-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético (rendimiento 73%).

la (3-trifluorometil-anilida) (rendimiento 71%), la (3-cloro-anilida) (rendimiento 81%) y la (3,4-dioximetilen-anilida) del mismo ácido (rendimiento 22%).

5 Ejemplo 3:

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

A una mezcla de 6,36 g (0,03 moles) de (3-cloro-anilida) de ácido acetoacético, así como 4,85 g (0,035 moles) de K_2CO_3 y 60 ml de 1,2-dimetoxietano absoluto, se
10 añadió, gota a gota, con agitación, a 18-25°C, en el espacio de 35 minutos, una solución de 3,20 g (0,030 moles) de bromuro de cianógeno en 30 ml de dimetoxietano absoluto. Después de que se hubo continuado la agitación de la mezcla durante 30 minutos a 27°C, durante otros 30 minutos a
15 40°C, y durante 2 horas a 60°C, se evaporó el disolvente en vacío y el residuo se agitó a fondo con 100 ml de agua. La solución acuosa se separó por filtración de una masa resinosa que quedó sin disolver, y se acidificó débilmente con
20 ácido clorhídrico. En tal caso se obtuvieron, después del tratamiento usual del precipitado, 60 mg de compuesto hidroxietilidénico puro, de punto de fusión 168 a 169°C. La masa resinosa se mezcló con 60 ml de lejía de sosa l n y con 60 ml de éter, y se agitó intensamente. Después de separar las fases, se acidificó débilmente la fase alcalino
25

-acuosa con ácido clorhídrico, el precipitado separado se filtró con succión, y se lavó con metanol. Después de secar, se obtuvieron 0,95 g (\leq 13,4% de rendimiento) de (3-cloro-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético pura, de punto de fusión 168 a 169°C.

Ejemplo 4:

(4-cloro-2-trifluorometil-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético

Una mezcla de 23,2 g (0,083 moles) de (4-cloro-2-trifluorometil-anilida) de ácido acetoacético, 12,4 g (0,090 moles) de K_2CO_3 y 100 ml de 1,2-dimetoxietano absoluto, se mezcló a 5 hasta 10°C, con agitación, en el espacio de 40 minutos, gota a gota, con una solución de 5,6 g (0,090 moles) de cloruro de cianógeno en 60 ml de dimetoxietano absoluto y, después, se continuó agitando durante 30 minutos a 10 hasta 25°C, durante otros 30 minutos a 28-30°C, durante 30 minutos a 44-46°C, y durante 1,5 horas a 60°C. Después de evaporar seguidamente el disolvente en vacío, el residuo se mezcló con 400 ml de agua. La porción que había quedado sin disolver fue filtrada con succión, lavada con poca cantidad de agua y, después, agitada junto con 100 ml de lejía de sosa 0,5 n durante 30 minutos. La porción que quedó sin disolver en este tratamiento (12,6 g)

fue lavada, sucesivamente, con cloruro de metileno y con éter y después fue disuelta en una mezcla de 50 ml de lejía de sosa 1 n, 100 ml de agua y 100 ml de metanol. Después de filtración a través de tierra de infusorios, la solución se acidificó débilmente con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado separado fue filtrado con succión y lavado con agua y con poca cantidad de metanol. Después de secar, se obtuvieron 9,9 g ($\hat{=}$ 39% de rendimiento) de (4-cloro-2-trifluorometil-anilida) de ácido hidroxietiliden-cianacético pura, de punto de fusión 132 a 133°C.

Ejemplo 5:

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

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 moles) de ciclohexilamina. Seguidamente, la mezcla formada se concentró por evaporación, quedando como residuo un producto sólido, al que se lavó con ciclohexano. Después del secado, se obtuvieron 27 g ($\hat{=}$ 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%

5

Ejemplo 6:

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

10 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, gota a gota, a la temperatura ambiente, con 11,5 g (0,11 moles) de dietanolamina. Durante la adición gota a gota, 15 la mezcla se volvió homogénea. Al concentrar por evaporación la solución de color pardo transparente, quedó un residuo sólido, el cual, después de lavarlo con ciclohexano, proporcionó 32 g (\approx 76% de rendimiento) de sal hemihidratada de dietanolamonio de (3-trifluorometil-anilida) de 20 ácido 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%

25

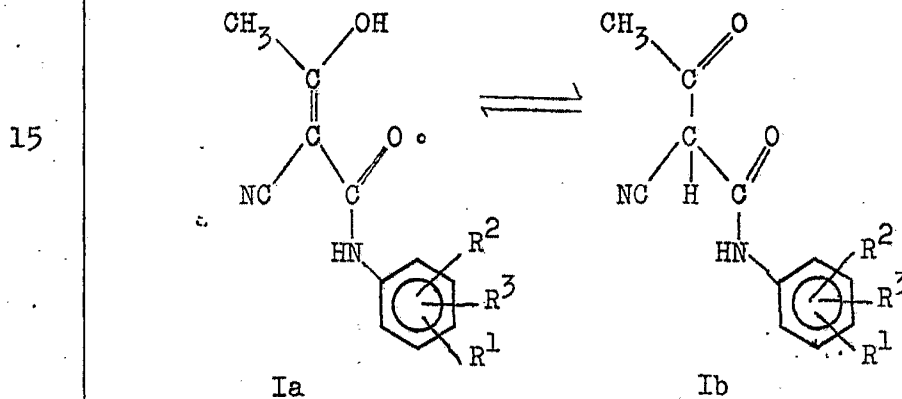
* Con $1/2 H_2O$

21128

REIVINDICACIONES

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

10 12.- Procedimiento para la preparación de anilidas de ácido hidroxietilidencianoacético de la fórmula general Ia o de su forma tautómera Ib

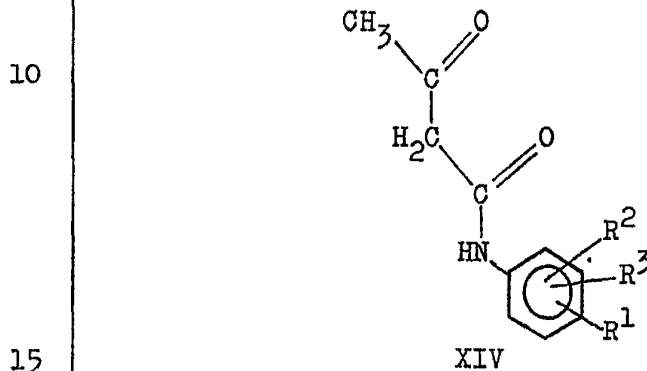


20

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 estar sustituido con 1 a 4 átomos de flúor y/o de cloro, o

25

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, caracterizado porque una anilida de ácido acetoacético de la fórmula general XIV



en la que R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados indicados anteriormente para la fórmula I, en presencia de un compuesto básico, a una temperatura comprendida entre -40 y $+50^{\circ}C$, se hace reaccionar con cloruro de cianógeno o con bromuro de cianógeno; 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 trans-

20

25

forma en su sal, mediante adición de una base.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizada s porque las anilidas de la fórmula I se ha
5 cen reaccionar con bases orgánicas para dar las sales correspondientes.

3ª.- Procedimiento para la preparación de anilidas de ácido hidroxietilidencianoacético.

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

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

Madrid, 28 DIC 1978

P.A.

~~Alberto de Elizaburu~~
Por Poder, *[Signature]*