

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

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

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)		
(22) FECHA DE PRESENTACION	15-12-78	

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
52223/77	15 de diciembre de 1.977	Inglaterra.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	

(64) TITULO DE LA INVENCION
" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACILANILIDAS "

(71) SOLICITANTE (S)
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Imperial Chemical House, Thames House North, Millbank, Londres SW1P3JF, Inglaterra.

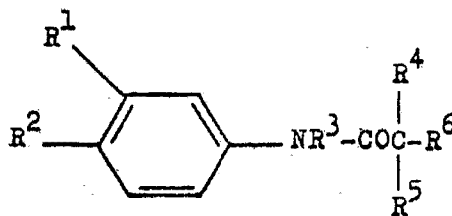
(72) INVENTOR (ES)
ALASDAIR THOMAS GLEN

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar nuevos derivados amídicos y, más especialmente, para preparar nuevas acilanilidas que poseen propiedades antiandrógenas.

5 Conforme a la invención, se provee una acilanilida de la siguiente fórmula:



10 donde R¹ es ciano, nitro, trifluorometilo, cloro, bromo, yodo, hidrógeno o alquilo de hasta 4 átomos de carbono; donde R² es ciano, nitro, trifluorometilo, cloro, bromo o yodo; donde R³ es hidrógeno o alquilo de hasta 4 átomos de carbono; donde R⁴ es alquilo de hasta 4 átomos de carbono; donde R⁵ es trifluorometilo, difluorometilo o monofluorometilo; y donde R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo o alcoxi de hasta 4 átomos de carbono cada uno, arilalcoxi de hasta 10 átomos de carbono o aciloxi de hasta 15 átomos de carbono.

15 Un valor apropiado para R¹, R³, R⁴ ó R⁶ cuando es alquilo es, por ejemplo, metilo o etilo.

Un valor apropiado para R^6 cuando es halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo.

Un valor apropiado para R^6 cuando es alcoxi es, por ejemplo, metoxi o etoxi.

5 Un valor apropiado para R^6 cuando es arilalcoxi es, por ejemplo, benciloxi.

Un valor apropiado para R^6 cuando es aciloxi es, por ejemplo, alcancilo de hasta 15 átomos de carbono, por ejemplo acetoxi, propioniloxi o decanoiloxi.

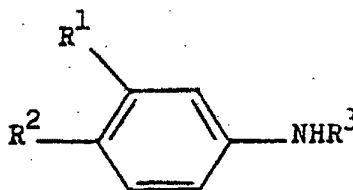
10 Se observará que el derivado de acilanilida de la invención posee un átomo de carbono asimétrico, es decir, el átomo de carbono del grupo $-CR^4R^5R^6$, y por lo tanto puede existir en las formas racémica y ópticamente activa. Cabe señalar que la presente invención comprende la forma racémica
15 del derivado de acilanilida y cualquier forma ópticamente activa que posea actividad antiandrógena, siendo bien conocido cómo un compuesto racémico puede resolverse en sus formas ópticamente activas y cómo toda actividad antiandrógena presente en cualquiera de stas formas puede ser determinada.

20 Una acilanilida preferida de la invención tiene la fórmula expresada anteriormente, donde R^1 y R^2 , que pueden ser iguales o distintos, son, cada uno, ciano, nitro, trifluorometilo, cloro o bromo; R^3 es hidrógeno; R^4 es metilo; R^5 tiene el significado indicado precedentemente, y R^6 es hidroxi.
25

En los ejemplos que se dan más adelante se describen acilanilidas específicas de la invención. Los compuestos especialmente activos son: 3,4-diciano-(2-hidroxi-2-trifluorometilpropionil)anilida; 3-cloro-4-nitro-(2-hidroxi-2-trifluorometilpropionil)anilida; 3,4-dicloro-(2-hidroxi-2-trifluorometilpropionil)anilida; 4-nitro-3-trifluorometil-(2-hidroxi-2-trifluorometilpropionil)anilida y 4-ciano-3-trifluorometil-(2-hidroxi-2-trifluorometilpropionil)anilida, prefiriéndose estos dos últimos.

Las acilanilidas de la invención pueden fabricarse por cualquier proceso químico conocido, apropiado para la fabricación de compuestos químicamente análogos.

Un proceso preferido para la fabricación de una acilanilida de la invención comprende la reacción de una amina de la siguiente fórmula:



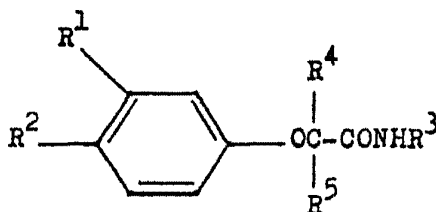
donde R¹, R² y R³ tienen los significados mencionados más arriba, con un ácido de la fórmula HOOCR⁴R⁵R⁶, donde R⁴, R⁵

y R⁶ tienen los significados antedichos, o con un derivado reactivo de dicho ácido.

5 Un derivado reactivo apropiado de un ácido es, por ejemplo, un anhídrido ácido, un haluro de acilo, por ejemplo cloruro de acilo, o un éster de alquilo inferior de dicho ácido, por ejemplo éster metílico o éster etílico. El derivado reactivo puede ser preparado in situ, por ejemplo haciendo reaccionar el ácido con cloruro de tionilo en un solvente aprótico dipolar tal como N,N-dimetilacetamida, triamida, 10 hexametilfosfóroco ó N-metilpirrolidinona.

Un proceso alternativo para la fabricación de un derivado de acilanilida de la invención donde R⁶ es hidroxí, es la transposición de Smiles de una amida de la siguiente fórmula:

15



donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados mencionados precedentemente.

La transposición puede efectuarse tratando la amida con una base fuerte, por ejemplo un hidruro metálico alcalino tal como hidruro de sodio, en condiciones anhidras. La reacción se efectúa convenientemente a la temperatura del laboratorio.

5

Una acilanilida de la invención, donde R^3 es alquilo, puede prepararse mediante la alquilización de la acilanilida correspondiente donde R^3 es hidrógeno.

10

Una acilanilida de la invención donde R^6 es aciloxi puede prepararse mediante la acilización de la acilanilida correspondiente donde R^6 es hidroxilo, y una acilanilida de la invención donde R^6 es hidroxilo puede prepararse mediante la hidrólisis de la acilanilida correspondiente donde R^6 es aciloxi.

15

Como se menciona más arriba, una acilanilida de la invención posee propiedades antiandrógenas, como lo demuestra su capacidad para disminuir el peso de las vesículas seminales y la próstata ventral de una rata macho castrada cuando se administra simultáneamente con propionato de testosterona. Por lo tanto, puede usarse una acilanilida de la invención, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades de la próstata malignas o benignas, o de condiciones patológicas dependientes de andrógeno tales como el acné, el hirsutismo o la seborrea en vertebrados de sangre caliente, inclusive en el hombre.

20

25

También puede usarse para mejorar la ovulación en animales

domésticos.

Una acilanilida preferida de la invención es hasta 4 veces más activa como antiandrógeno que los antiandrógenos conocidos, químicamente relacionados flutamida e hidroxiflutamida. A una dosis de una acilanilida de la invención que produce actividad andrógena en ratas no se evidencian síntomas de toxicidad.

La acilanilida de la invención puede administrarse a animales de sangre caliente en forma de una composición farmacéutica o veterinaria que comprende la acilanilida en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

La composición puede presentarse en una forma apropiada para su administración oral, como comprimido, cápsula, solución, suspensión o emulsión acuosa u aceitosa. Alternativamente, puede presentarse en forma de solución o suspensión estéril para su administración por vía parenteral, o en forma de ungüento o loción para administración local, o bien en forma de supositorio.

Además, la composición puede contener una o más drogas seleccionadas entre antiestrógenos, por ejemplo, tamoxifeno; progestinas, tales como acetato de medroxiprogesterona; inhibidores de secreción gonadotrofina, como danazol; agentes citotóxicos, como ciclofosfamida; antibióticos, por ejemplo penicilina u oxitetraciclina; y agentes antiinflamatorios

como, por ejemplo, especialmente para uso local, acetona de fluocinolona.

La acilanilida de la invención se administra normalmente a un animal de sangre caliente en dosis que pueden variar entre 0,1 mg y 25 mg por kg de peso corporal.

Los siguientes ejemplos ilustran pero no limitan la invención.

Ejemplo 1

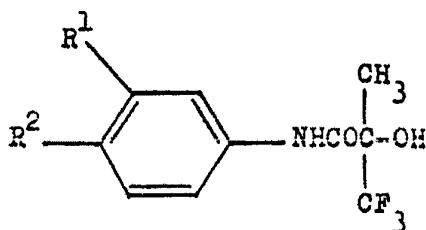
Se calienta una mezcla de 3,4-dicloroanilina (0,5 g) y ácido 2-hidroxi-2-trifluorometilpropiónico (0,6 g) a 180°C durante 3 horas; luego se enfría y se agita con una mezcla de acetato de etilo y agua. Se separa la capa de acetato de etilo, se lava con una solución diluida de hidróxido de sodio acuoso y luego con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta deshidratarla. El residuo se cromatografía sobre una columna de gel de sílice (200 g) usando una solución de acetato de etilo al 20% v/v en cloroformo como eluyente. Se recoge el eluato y se deshidrata por evaporación, y el residuo se cristaliza a partir de tolueno, obteniendo así 3,4-dicloro-(2-hidroxi-2-trifluorometilpropionil)anilida, p.f. 125° a 127°C.

Ejemplo 2

Se agrega cloruro de tionilo (0,25 ml) a una solu-

ción en agitación de ácido 2-hidroxi-2-trifluorometilpropiónico (0,5 g) en triamida hexametilfosfórico (1 ml) enfriada a -10°C, y la mezcla se agita a 10°C durante una hora. Se agrega 3,4-dicianoanilina (0,3 g), se agita la mezcla durante una hora a la temperatura del laboratorio y luego se diluye con agua. Se extracta la mezcla con acetato de etilo y el extracto se lava con solución de hidróxido de sodio acuosa diluida y luego con agua; se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta deshidratarla. El residuo se disuelve en acetato de etilo y la solución se pasa por una corta columna de gel de sílice. El eluato se evapora hasta deshidratarlo y el residuo se cristaliza a partir de una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (p.e. 60° a 80°C). Se obtiene así 3,4-diciano-(2-hidroxi-2-trifluorometilpropionil)anilida, p.f. 153° a 155°C.

El proceso descrito precedentemente se repite, salvo que en lugar de dicianoanilina se usa la anilina apropiada. Así se obtienen los compuestos que figuran en el siguiente cuadro:



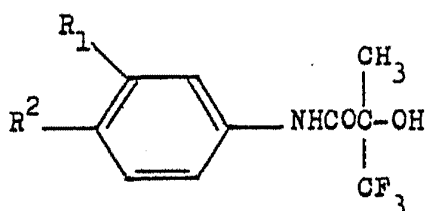
<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>p.f. (°C)</u>
cloro	nitro	125 a 127
trifluorometilo	nitro	129 a 131

Ejemplo 3

5 Se agrega cloruro de tionilo (0,8 ml) a una solu-
ción en agitación de ácido 2-hidroxi-2-monofluorometilpropión-
nico (1,2 g) en N,N-dimetilacetamida (10 ml) enfriado a -20°C,
y se agita la mezcla a esa temperatura durante una hora. Se
10 agrega 3,4-dicianoanilina (0,5 g) y se agita la mezcla a la
temperatura del laboratorio durante 16 horas, luego se diluye
con agua y se extracta con acetato de etilo. Se lava el ex-
tracto con agua, se seca y se deshidrata por evaporación. Se
disuelve el aceite residual en tolueno y se cromatografía so-
bre una columna de trisilicato de magnesio (50 g) usando una
15 mezcla de 3:1 v/v de tolueno y acetato de etilo como eluyen-
ta. Se evapora el eluato hasta deshidratarlo y el residuo se
cristaliza a partir de tolueno, obteniendo así 3,4-diciano-
(2-hidroxi-2-monofluorometilpropionil)anilida, p.f. 176° a
178°C.

20 El proceso descrito precedentemente o en el ejem-
plo 2 se repite usando la anilina apropiada y el ácido 2-hi-
droxi-2-(metilo fluorado)propiónico como materiales iniciales.

obteniéndose así los compuestos que se describen en los cuadros que siguen:



	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>p.f. (°C)</u>	<u>solvente usado en la reacción</u> *	<u>Nota</u>
5	H	CN	159-160	H	
	H	CF ₃	141-143	D	
	CH ₃	CN	175-177	D	
	NO ₂	CN	153-155	D	
	NO ₂	Cl	119-121	D	
10	CN	NO ₂	125-126	D	
	CN	Cl	141-143	H	
	CN	Br	148-150	H	
	CN	CN	128-131	H	(+)-isómero *
	CF ₃	NO ₂	123-125	D	(+)-isómero *

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>p.f. (°C)</u>	<u>solvente usado en la reacción *</u>	<u>Nota</u>
CF ₃	NO ₂	123-125	D	(-)-isómero *
CF ₃	CN	152-154	H	**
CF ₃	Br	140-141	H	

5

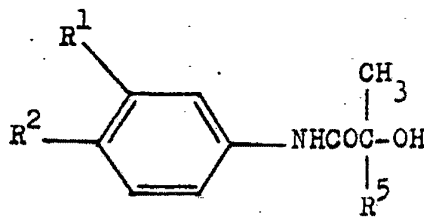
* D indicó N,N-dimetilacetamida (este ejemplo).
H indicó triamida hexametilfosfórica (ejemplo 2).

10

+ El (+)-isómero se obtiene usando ácido (+)-2-hidroxi-2-trifluorometilpropiónico, y el (-)-isómero usando ácido (-)-2-hidroxi-2-trifluorometilpropiónico como material inicial.

** La 4-ciano-3-trifluorometilanilina (p.f. 141° a 143°C) usada como material inicial puede obtenerse mediante la reacción de 4-bromo-3-trifluorometilanilina con cianuro cuproso en N,N-dimetilformamida en ebullición.

15



<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R⁵</u>	<u>p.f. (°C)</u>	<u>solvente usado en la reacción</u>
CF ₃	NO ₂	CH ₂ F	128-130	D
CF ₃	NO ₂	CHF ₂	119-121	D
5 Cl	Cl	CHF ₂	114-116	D
CF ₃	CN	CHF ₂	136-138	D

Ejemplo 4

Se agrega 3,4-dicloroanilina (0,5 g) a una solución de cloruro de 2-metoxi-2-trifluorometilpropionilo (1,5 g) en piridina (10 ml) y se agita la mezcla a la temperatura del laboratorio durante 16 horas, se diluye con agua y se extracta con acetato de etilo. Se lava el extracto con agua, se seca y se deshidrata por evaporación; el residuo se disuelve en tolueno y se cromatografía sobre una columna de trisilicato de magnesio (40 g) usando una mezcla 4:1 v/v de tolueno y acetato de etilo como eluyente. El eluato se deshidrata por evaporación y el residuo se cristaliza a partir de etanol acuoso, obteniendo así 3,4-dicloro-(2-metoxi-2-trifluorometilpropionil)anilida, p.f. 53° a 55°C.

El cloruro ácido usado como material inicial puede obtenerse como sigue:

5 Se agrega yoduro de metilo (1,42 g) a una solución en agitación de hidruro de sodio (0,8 g de una dispersión en aceite mineral al 60% peso/peso) en N,N-dimetilacetamida (10 ml) y se agita la mezcla a la temperatura del laboratorio durante una hora; se diluye con agua, se acidifica con ácido clorhídrico acuoso diluido y se extracta con acetato de etilo. El extracto se seca sobre sulfato de magnesio y se deshidrata por evaporación. El residuo se disuelve en una mezcla de cloruro de tionilo (10 ml) y N,N-dimetilformamida (0,1 ml); se
10 calienta la mezcla bajo reflujo durante 2 horas y luego se elimina el exceso de cloruro de tionilo por evaporación. El residuo consiste de cloruro de 2-metoxi-2-trifluorometilpropionilo y se usa sin más purificación.

Ejemplo 5

15 El proceso descrito en el ejemplo 4 se repite, salvo que como material inicial se emplea cloruro de 2-benciloxi-2-trifluorometilpropionilo (preparado en forma similar a la descrita en la segunda parte del ejemplo 4, salvo que se usa bromuro de bencilo en lugar de yoduro de metilo). Así se
20 obtiene 3,4-dicloro-(2-benciloxi-2-trifluorometilpropionil)-anilida, p.f. 83° a 85°C.

Ejemplo 6

Se calienta una mezcla de 3,4-dicloroanilina (1,0g) y ácido 2-hidroxi-2-trifluorometilbutírico (1,5 g) a 200°C

5 durante 4 horas, se enfría y se agita con una mezcla de acetato de etilo y agua. Se lava la capa de acetato de etilo con ácido clorhídrico acuoso diluido, y luego con agua, se seca y se deshidrata por evaporación. El residuo se disuelve en tolueno y se cromatografía sobre una columna de trisilicato de magnesio (40 g) usando una mezcla de 17:3 v/v de tolueno y acetato de etilo como eluyente. Se deshidrata el eluato por evaporación y se cristaliza el residuo a partir de tolueno, obteniendo así 3,4-dicloro-(2-hidroxi-2-trifluorometil-butiril)anilida, p.f. 122° a 124°C.

10 El ácido butírico usado como material inicial puede obtenerse como sigue:

15 Se agrega 1,1,1-trifluorobutan-2-ona (14 g), gota a gota, a una solución en agitación de cianuro de potasio (8,2 g) en agua (30 ml) que se mantiene a 0°C. Se agrega ácido sulfúrico acuoso al 25% v/v (50 ml) a la mezcla y se agita a la temperatura del laboratorio durante 16 horas, luego se extrae con éter. Se lava el extracto con agua, se seca y se deshidrata por evaporación, y el aceite residual se agrega gota a gota a 6 ml de ácido sulfúrico concentrado, que se mantiene a una temperatura de 70° a 75°C. Se agrega agua (50 ml) y se calienta la mezcla a una temperatura de 95° a 100°C durante 72 horas; se enfría y se extrae con éter. El extracto etéreo se lava con agua y después se extrae con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se acidifica el

20

25

extracto con ácido clorhídrico acuoso y luego se extracta con éter. Se lava el extracto etéreo con agua, se seca y se deshidrata por evaporación; se cristaliza el residuo a partir de una mezcla de cloroformo y éter de petróleo (p.e. 60° a 80°C), obteniéndose así ácido 2-hidroxi-2-trifluorometilbutírico, p.f. 95° a 100°C.

Ejemplo 7

Se agita una mezcla de 3-cloro-4-nitro-(2-hidroxi-2-trifluorometilpropionil)anilida (2,0 g), hidruro de sodio (0,55 g de una suspensión al 60% en aceite mineral) y N,N-dimetilformamida (30 ml) a la temperatura del laboratorio hasta que cese la efervescencia. Se agrega yoduro de metilo (22,8 g) y se agita la mezcla a la temperatura del laboratorio durante 16 horas; luego se diluye con agua y se extracta con acetato de etilo. Se lava el extracto con agua, se seca y se deshidrata por evaporación, y el residuo se cristaliza a partir de una mezcla de tolueno y éter de petróleo (p.e. 60° a 80°C). Se obtiene así 3-cloro-4-nitro-(2-metoxi-2-trifluorometilpropionil)-N-metilanilida, p.f. 72° a 74°C.

Ejemplo 8

Se calienta una mezcla de 3,4-diciano-(2-hidroxi-2-trifluorometilpropionil)anilida (0,5 g), cloruro de acetilo (2 ml) y ácido clorhídrico acuoso concentrado (0,1 ml) a una

temperatura de 95° a 100°C durante 16 horas; se diluye con agua y se extracta con acetato de etilo. Se lava el extracto con agua, se seca y se deshidrata por evaporación y el residuo se cristaliza dos veces a partir de una mezcla de cloroformo y éter de petróleo (p.e. 60° a 80°C). Se obtiene así 3,4-diciano-(2-acetoxi-2-trifluorometilpropionil)anilida, p.f. 103° a 105°C.

Se repite el proceso arriba descrito salvo que se emplean 4-nitro-3-trifluorometil-(2-hidroxi-2-trifluorometilpropionil)anilida y cloruro de decanoilo como materiales iniciales. Se purifica el producto crudo por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando tolueno como eluyente y el producto purificado se cristaliza a partir de una mezcla de éter y éter de petróleo (p.e. 60° a 80°C). Se obtiene así 4-nitro-3-trifluorometil-(2-decanoiloxi-2-trifluorometilpropionil)anilida, p.f. 56° a 57°C.

Ejemplo 9

Se agrega ácido clorhídrico acuoso concentrado (0,5 ml) a una solución de 4-nitro-3-trifluorometil-(2-hidroxi-2-trifluorometilpropionil)anilida (1,04 g) en anhídrido acético (4,5 ml) y se calienta la mezcla a una temperatura entre 95° y 100°C durante 48 horas; luego se diluye con agua y se filtra. El residuo sólido se seca y se cristaliza a partir de cloroformo, y así se obtiene 4-nitro-3-trifluorometil-(2-

acetoxi-2-trifluorometilpropionil)anilida, p.f. 148° a 150°C.

Ejemplo 10

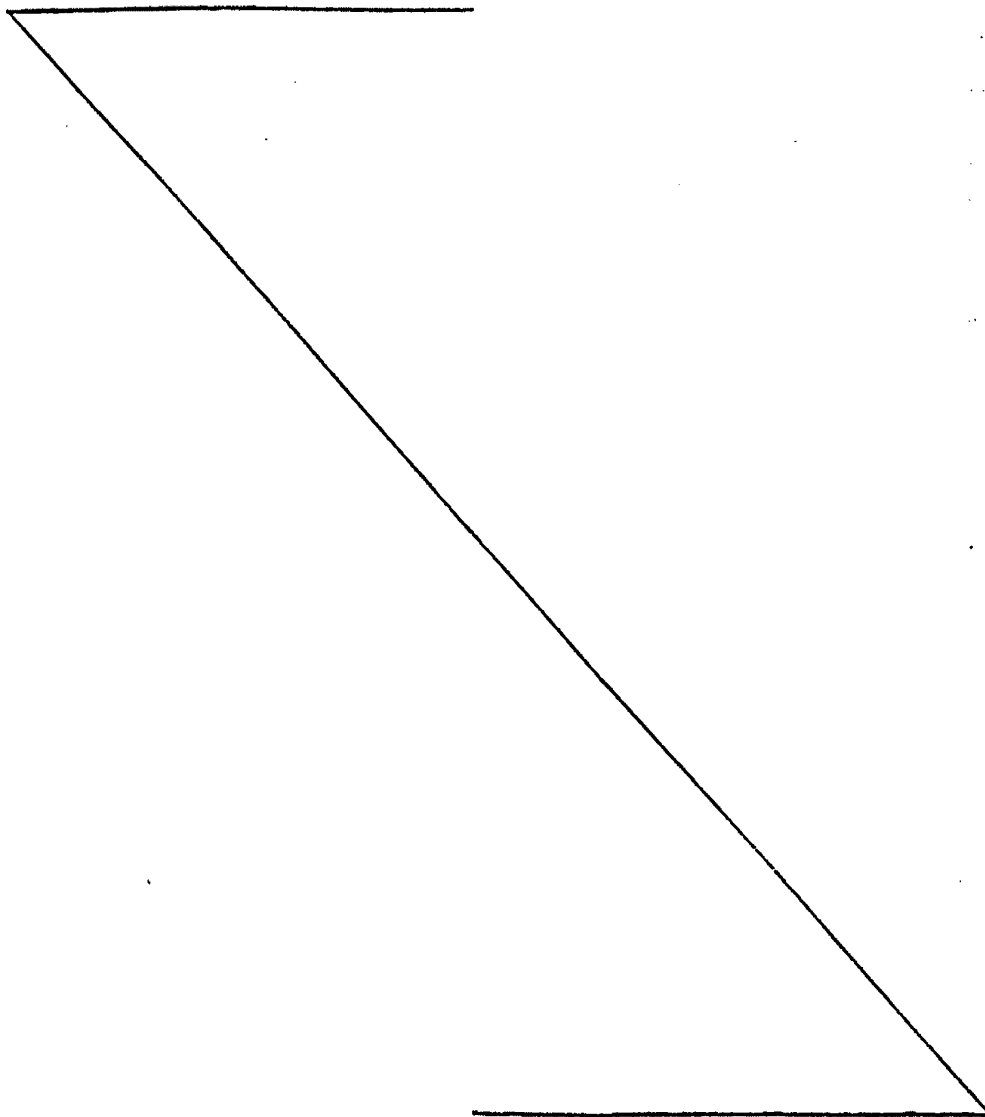
5 Se agita una mezcla de 4-nitro-3-trifluorometil-(2-
hidroxi-2-trifluorometilpropionil)anilida (1,0 g), hidruro de
sodio (0,3 g de una suspensión al 60% en aceite mineral) y
N,N-dimetilformamida seca (10 ml) a la temperatura de labora-
torio hasta que cese la efervescencia. Se agrega yoduro de
n-propilo (6,8 g) y se calienta la mezcla a 80°C durante 48
horas; se diluye con agua y se extracta con acetato de etilo.
10 Se lava el extracto con agua, se seca y se deshidrata por eva-
poración, luego se cromatografía el residuo sobre una columna
de trisilicato de magnesio (30 g) usando una mezcla de 20:1
v/v de tolueno y acetato de etilo como eluyente. Se deshi-
drata el eluato por evaporación y el residuo se cristaliza a
15 partir de una mezcla de tolueno y éter de petróleo (p.e. 60°-
80°C), obteniendo así 4-nitro-3-trifluorometil-(2-n-propoxi-
2-trifluorometilpropionil)anilida, p.f. 77° a 79°C.

Ejemplo 11

20 Se repite el proceso descrito en el ejemplo 6, sal-
vo que se utiliza ácido 2-hidroxi-2-trifluorometilhexanoico
(preparado a partir de 1,1,1-trifluorohexan-2-ona mediante un
proceso similar al descrito en la segunda parte del ejemplo
6) como material inicial en lugar de ácido 2-hidroxi-2-tri-

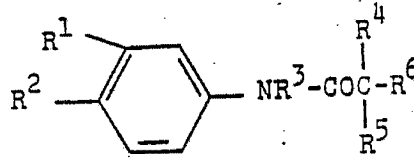
fluorometilbutírico. Se obtiene así 3,4-dicloro-(2-hidroxi-2-trifluorometilhexanoil)anilida, p.f. 101° a 103°C.

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

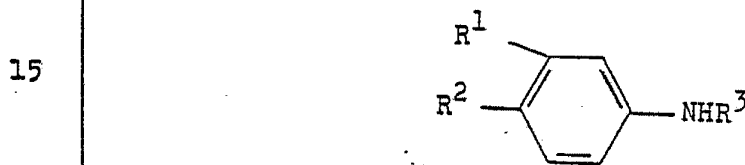


REIVINDICACIONES

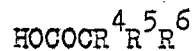
1.- Procedimiento para la preparación de acilani-
lidas de fórmula:



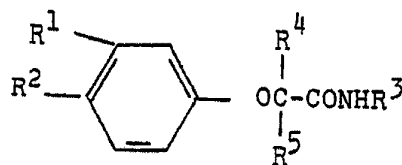
5 en donde R^1 es ciano, nitro, trifluormetilo, cloro, bromo, yodo, hidrógeno o alquilo de hasta 4 átomos de carbono; R^2 es ciano, ni-
tro, trifluormetilo, cloro, bromo o yodo; R^3 es hidrógeno o
alquilo de hasta 4 átomos de carbono; R^4 es alquilo de hasta
4 átomos de carbono; R^5 es trifluormetilo, difluormetilo o
10 monofluormetilo; y R^6 es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo o
alcoxi, cada uno de hasta 4 átomos de carbono, arilalcoxi de
hasta 10 átomos de carbono o aciloxi de hasta 15 átomos de car-
bono; caracterizado porque comprende: bien la reacción de
una amina de fórmula:



en donde R^1 , R^2 y R^3 tienen los significados anteriormente
indicados, con un ácido de fórmula



20 donde R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados anteriormente indicados,
o con un derivado reactivo de dicho ácido; ó, para la producción
de una acilanilida en donde R^6 es hidroxilo, la transposición de
Smiles de una amida de fórmula:



5 en donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados anterior-
mente indicados, tras lo cual se puede alquilar una acilanilida
en donde R³ es hidrógeno, para proporcionar la correspondiente
acilanilida en donde R³ es alquilo de hasta 4 átomos de car-
bono; o acilar una acilanilida en donde R⁶ es hidrógeno,
para proporcionar la correspondiente acilanilida en donde R⁶ es
10 aciloxi de hasta 15 átomos de carbono; o hidrolizar una acil-
anilida en donde R⁶ es aciloxi, a la correspondiente acilanilida
en donde R⁶ es hidroxí.

2,- Procedimiento para la preparación de acilani-
lidas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente
Memoria.

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

Madrid, - 4 ENE. 1979

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

J. M. GOMEZ ACEBO Y ROMBO

p. p. Firmado J. Suarez Linares

