

280804



14 S

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

pbr "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARADOS DERIVADOS DEL ACIDO P-CLOROFENOXIACETICO", a favor de la razón social española UNION QUIMICO-FARMACEUTICA, S.A., domiciliada en Barcelona, Avda. Marques de Argentera, nº 21.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de preparados derivados del ácido p-clorofenoxiacético.

5. Sabido es que ciertas hidracidas sustituidas, cuya fórmula general puede expresarse de la siguiente manera:



10. en la que R y R' son radicales diferentes, tienen ciertas propiedades que las hacen útiles en el empleo como medicamentos en estados depresivos; tales como los medicamentos perte-



280804

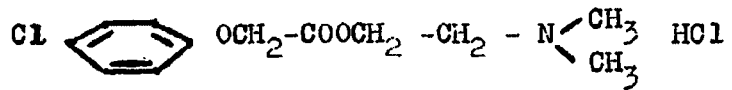
necientes al grupo de los psicoestimulantes, especialmente aptos para enfermos deprimidos, en los que les produce un aumento de la vitalidad y bienestar.

5. El representante más genuino de este género es la isopropilisonicotinilhidracida (isoproniacida). Parece, aunque no esté completamente esclarecido, que la acción psíquica va unida al radical isopropílico principalmente; estas sustancias no inhiben el apetito, más bien favoreciéndole; tampoco inhiben el sueño y potencian la acción de los hipnóticos. No producen hipertensión.

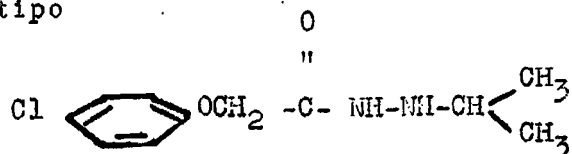
10. La acción farmacológica va unida a la inhibición de la monoaminooxidasa o mas bien a inhibiciones múltiples ecimáticas ocasionando con ello un aumento de las aminas neuroactivas en el tejido nervioso dando lugar con ello a una acción estimulante.

15. Habiendose introducido recientemente en terapéutica, una nueva sustancia que tiene la propiedad de actuar como reactivador de las funciones corticales y empleada en el tratamiento de las afecciones neurológicas y cuya fórmula es:

20,



25. Es posible pues a la vista de los resultados observados con esta sustancia realizar una mejora por el hecho de unir dicho radical como sustitutivo de la función amídica R-C=O-, en la fórmula (1) a la función isopropilhidracina para obtener derivados de este tipo



30.

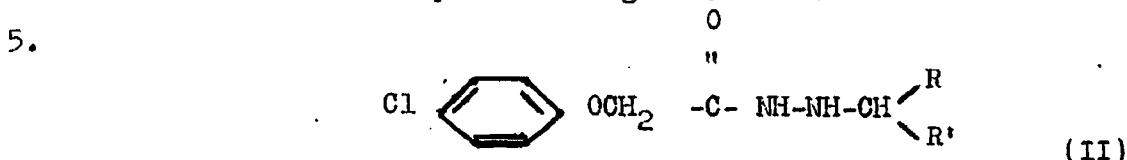
Las experiencias tanto farmacológicas como clínicas confirmaron las predicciones sobre las posibilidades farma-



280804

cológicas de este producto, estando dotado de propiedades psicoestimulantes notables y escasa toxicidad.

El objeto de la invención consiste en la obtención de sustancias cuya fórmula general será:



10. El procedimiento de preparación de estos cuerpos consiste en hacer reaccionar derivados del ácido p-clorofenoxiacético tales como el cloruro de ácido, el ester metílico, etílico isobutílico e isopropílico, la azida del mismo ácido etc. con hidracinas sustituidas solo en uno de los dos nitrógenos de la molécula; así como en hacer reaccionar la hidracida del

15. ácido p-cloro fenoxiacético con diversos radicales alquílicos que tengan un halógeno en la molécula capaz de poderse unir al nitrógeno que no está sustituido, o bien en otra alternativa de realización, mediante la reacción de la hidracida con oxoderivados capaces de dar alquilidenderivados ($\text{N}=\text{C}(\text{R})_2$).

20. Estos compuestos una vez obtenidos se someten a la hidrogenación con el fin de saturar dicho doble enlace y pasarlo a $\text{NH-CH}(\text{R})_2$.

25. Pueden prepararse pués, haciendo reaccionar una parte de ester p-clorofenoxiacético o cloruro de ácido con un exceso de hidracina. Se obtiene la hidracida del ácido correspondiente la cual puede reaccionar con un oxoderivado apropiado para obtener el producto descrito anteriormente.

30. Es también posible prepararlo haciendo reaccionar el ester o el cloruro del ácido con la hidracina sustituida asimétrica. O bien alquilando la hidracida mediante un alquil halo-

280804



geno -derivado en condiciones apropiadas.

Con el fin de facilitar la explicación se aclara ésta con los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1º.

5. Se hace reaccionar la hidracida del ácido p-clorofenoxiacético con un exceso de acetona, a reflujo por espacio de varias horas, se destila el exceso de solvente y se obtiene el isopropilidenderivado de p.f. 147-150º C. Por reducción catalítica de este producto mediante catalizador de Ni a presión, se obtiene la isopropil-p-clorofenoxiacetilhidracida HCl de p.f. 180-181º C.

EJEMPLO 2º

15. Se hace reaccionar el cloruro del ácido p-clorofenoxiacético o el metilester correspondiente con la isopropilhidracina en cantidades equimoleculares, obteniéndose así el derivado antes citado.

EJEMPLO 3º

20. Se hace reaccionar la hidracida del ácido p-clorofenoxiacético con bromuro de isopropilo en cantidades equimoleculares por espacio de varias horas a reflujo en medio alcohólico. Por eliminación del solvente y tratamiento con amoníaco del residuo obtenido después de extraer con éter, se prepara el clornitrato por adición de ácido clornitrato seco, lográndose entonces el mismo producto anterior.

EJEMPLO 4º

25. Se hace reaccionar una molécula de hidracida del ácido p-clorofenoxiacético con un equivalente de nitrito de etilo en el seno de éter, mediante la adición de ácido clornitrato alcohólico en cantidad justa, evitando un exceso. La solución etérea se lava y seca bien y se trata con una cantidad de isopropilhidracina equivalente a la usada.

Así, si se emplea para una operación una cantidad de



280804

hidracida del ácido p-clorofenoxiacético de 20 g. se precisa de nitrito de etilo 8 g, en una cantidad de eter de unos 200 ml. La adición del alcohol HCl se hace poco a poco y en una cantidad justa controlando el pH; la solución eterea se trata finalmente con 7,5 gr. de isopropil hidracina. Estos hidracinas monosustituidas se pueden preparar por reducción del derivado alquiliden correspondiente de la hidracina o por alquilación de la misma en condiciones apropiadas.

En los ejemplos citados, se ha considerado solamente un derivado, el isopropil pero el método puede extenderse a varios derivados que han sido preparados en los que, los dos radicales R₁ y R₂ (II) son los siguientes, todos ellos derivados del ácido p-clorofenoxiacético:

15.	R ₁	R ₂
	H	CH ₃
	H	C ₂ H ₅
	H	C ₆ H ₄ (OH) (OCH ₃)
	H	C ₄ H ₃ O (furfuriliden)
	CH ₃	CH ₃
	CH ₃	C ₂ H ₅

La invención dentro de su esencialidad puede ser llevada a la práctica en otras formas de realización que difieran en detalle de las indicadas a título de ejemplo en la descripción, a las cuales alcanzará igualmente la protección que se recabe. Podrá pues realizarse con los medios y aparatos más apropiados empleando los materiales mas convenientes, así como los tiempos, temperaturas de reacción y proporciones que mejor conduzcan al fin propuesto, por quedar todo ello comprendido en el espíritu de las reivindicaciones.



280804

N O T A

Hecha la descripción del presente invención se declara como nuevas y de propia invención lo comprendido en las siguientes reivindicaciones:

5. 1. Procedimiento para la obtención de preparados derivados del ácido p-clorofenoxiacético, caracterizado esencialmente por el hecho de hacer reaccionar derivados del ácido p-clorofenoxiacético, tales como el cloruro de ácido, el ester metílico, etílico, isobutílico e isopropílico, la azida del mismo ácido u otros con hidracidas sustituidas solo en uno de los dos nitrógenos de la molécula; así como en hacer reaccionar la hidracida del ácido p-clorofenoxiacético con diversos radicales alquílicos que tengan un halógeno en la molécula capaz de poderse unir al nitrógeno que no está sustituido o bien mediante la reacción de la hidracida con oxoderivados capaces de dar alquilidenderivados ($N=C(R)_2$), sometiendo a estos compuestos una vez obtenidos a la hidrogenación, saturando el doble enlace y pasarlo a $NH-CH(R)_2$.
- 10.
- 15.

2. Procedimiento para la obtención de preparados derivados del ácido p-clorofenoxiacético.

20. Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de seis páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras,

Madrid, a 14 de Septiembre de 1962

UNION QUÍMICO-FARMACÉUTICA, S.A.

25. p. a.

JUAN M. IZERN MIRALLES

P. F.