

297640



PATENTE DE INVENCION

CIBA Case 5259/1-4.

Memoria Descriptiva

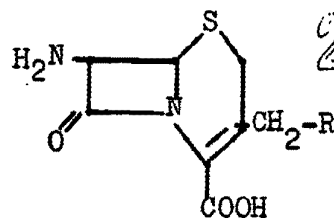
sobre:

"Procedimiento para la obtención de compuestos
aminicos"

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en Basile
lea, Suiza.

El objeto de la presente solicitud es un nuevo
procedimiento para la obtención del ácido 7-amino-cefa-
loesporánico y sus derivados con el grupo 7-amínico li-
bre de fórmula I

5.



237



I

5. y sus ésteres, donde R representa un grupo que no participa en la reacción. R es por ejemplo un grupo oxisterizado, ante todo el grupo acetoxi, o un grupo oxisterizado con el grupo carboxílico bajo forma -
10. ción de un anillo de lactona.

- Los ésteres de los compuestos de la fórmula I se derivan de alcoholes o fenoles . Se dá preferencia a los alcoholes o fenoles que se pueden disociar fácilmente del éster. Alcoholes y fenoles alcalinamente de fácil disociación son, por ejemplo, aquellos -
15. que muestran un sustituyente atraedor de electrones, tal como en grupo nitro, el grupo ciano, el grupo sulfuro o grupos carboxílicos esterizados, por ejemplo el alcohol cianometílico, p-nitrofenol, 2,4-dinitrofenol
20. y 2,4,6-trinitrofenol. También entran en consideración los alcoholes hidrogenolíticamente disociables, tal como el alcohol bencílico o alcohol p-nitrobencílico. Especialmente adecuados son los alcoholes fácilmente disociables por hidrólisis ácida, tal como el -
25. tetrahidropiranol, alcohol butílico terciario, ó los sustituyentes suministradores de electrones, tal como los restos de hidroxilo, alcoxi, halógeno, mercapto, fenilo, alcoxifenol o butilo terc. que en posición α muestran alcoholes, por ejemplo el alcohol p-metoxibencílico, metanol di-p-metoxifenílico, metanol trife
- 30.

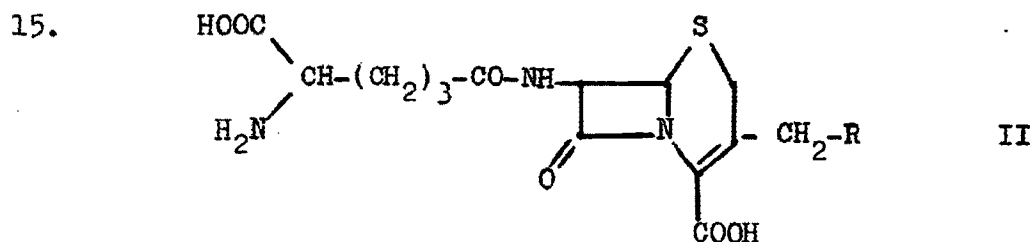


297340

nílico y especialmente el metanol difenílico.

- La obtención del ácido 7-amino-cefaloesporánico y sus derivados con grupo amínico libre de la cefaloesporina C ofrece considerables dificultades, ya que
5. el grupo amídico del anillo β -lactámico es mucho mas sensible a los agentes hidrolizantes que el grupo amídico en la posición 7. Los procedimientos hasta ahora conocidos para la obtención del ácido 7-aminocefaloesporánico y sus derivados con el grupo 7-amínico libre
10. no son satisfactorios.

Se ha descubierto ahora que el ácido 7-amino-cefaloesporánico y sus derivados arriba mencionados se obtienen en buen rendimiento si el diéster de la cefaloesporina C o sus derivados de fórmula II



20. donde R tiene el significado indicado, se deja reposar durante algunos días en un disolvente inerte, se aísla el éster del ácido 7-amino-cefaloesporánico obtenido y, si se desea, se disocia el grupo éster.
25. Como componente de éster sirven los alcoholes o fenoles arriba mencionados para la esterización del núcleo. Si se desea obtener el ácido 7-amino-cefaloesporánico libre se selecciona el componente de éster de manera que, teniendo en consideración la sensibilidad
30. de la molécula, se pueda disociar bajo condiciones be-



297340

- nignas. A este respecto es especialmente favorable el éster benzidrílico, que se puede disociar mediante ácido trifluoroacético y anisol, también el éster p-metoxibencílico se puede hidrolizar así; muy adecuados son además el éster p-nitrobencílico y bencílico, que se disocian mediante hidrógeno catalíticamente activado.
- 5.

- Los diésteres de la cefaloesporina C, empleados como material de partida, se obtienen por ejemplo bloqueando el grupo amínico libre de la cefaloesporina C mediante un grupo amínico protector, por ejemplo un grupo acílico, tal como trifluoroacetilo, tosilo, carbobenzoxi o, ante todo, butilo terc.-oxicarbonilo, tritilo o o-nitrofenilsulfenilo, después se esterifican los grupos carboxílicos y se disocia el grupo protector amínico.
- 10.
- 15.

- Como disolventes inertes se emplean por ejemplo hidrocarburos clorados, ante todo los alcanos bajos, tales como cloruro metilénico, cloroformo, tetraclorocarbono, además, por ejemplo benzol, nitrametano, dioxano. El diéster se presentará preferentemente en gran dilución, por ejemplo conteniendo aprox. 0,2 hasta 1 % de diéster de la cefaloesporina C.
- 20.

- La reacción se efectúa preferentemente a temperatura ambiente y en presencia de ácido o ácido+base como catalizador.
- 25.

- Como producto secundario se forma en la hidrólisis el monoéster lactámico del ácido ϵ -amino-adipínico. Este se puede separar fácilmente como sustancia neutra del producto de reacción básico deseado, por ejemplo, mediante extracción con disolventes ácidos,
- 30.



297040

cromatografía y distribución a contra-corriente.

La disociación del grupo éster se efectúa en forma conocida por hidrólisis o hidrogenólisis.

- La invención se describe en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

Ejemplo 1.

10. 100 mg de éster dibencílico de la cefalosporina C unitario se disuelven en 20 ml de cloruro metilénico purísimo y se deja reposar en la oscuridad a 22°. La reacción de curso intramolecular se puede seguir cómodamente en el espectro infrarrojo (célula 1 mm):

15. La banda amídica del material de partida en 5,93 μ se pone en el transcurso de varios días cada vez más débil, mientras que al lado, a 6,00 μ se forma una nueva banda de intensidad cada vez mayor (Banda de lactam del producto de disociación - δ -carbобензохи- δ -амино-валеролактам).

20. Después de 20 días se evapora en vacío, se recibe en cloroformo-éter (1:3) y se agita consecutivamente con amortiguador de fosfato δ ,1-m del pH 3,3 y ácido fosfórico acuoso al 2 %. Así se separa una precipitación que se disuelve en cloroformo.
25. Los dos extractos acuosos se extraen, a un pH de 8,5, por separado con éster acético. Las fases orgánicas secadas sobre sulfato de magnesio dan al evaporar - los siguientes residuos:

30. 25,9 mg de extracto nº 1 (Parte de cloroformo-éter (1:3)) que, según el espectro infrarrojo



297040

(bandas en 5,75 y 6,00 μ en cloruro metilénico), se compone de δ -carbобензохи- δ -амино-валеролактам. En el cromatograma de capa delgada ninguna mancha con almidón de yodo y ninhidrina-collidina.

5. 19,3 mg de extracto nº 2 (precipitación soluble en cloroformo) que, según el cromatograma de capa delgada (Tabla 1) y el espectro infrarrojo (bandas en 5,61, 5,75 y 5,93 μ), contienen productos secundarios además de poco material de partida.
10. 4,3 mg de extracto nº 3 (de la parte de - amortiguador pH 3,3), conteniendo, según el cromato - grama de capa delgada (Tabla 1), poco material de partida. 26,8 mg (44 % de la teoría) de éster bencílico del ácido 7-amino-cefaloesporánico en el extracto nº4
15. (de 2 % de la parte del ácido fosfórico). Espectro infrarrojo en cloruro metilénico: Bandas en 5,62 y 5,75 μ . Según el cromatograma de capa delgada (tabla 1) - unitario.

20. El producto se hidrata en ácido acético - glacial en presencia de carbón de palladio (10 % Pd) al ácido 7-amino-cefaloesporánico.

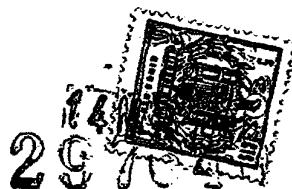
El éster dibencílico de la cefaloesporina C, empleado como material de partida se puede obtener como sigue:

25. 9,43 g de cefaloesporina C (20 mmol) se disuelven en 250 ml de bicarbonato sódico 1-n, se mezcla con 3,62 ml de butilo terc.-oxicarbonilazuro (26 mmol), disueltos en 150 ml de dioxano, y se agita durante 5 horas a 40°. A continuación se diluye con 200
30. ml de agua la solución concentrada por evaporación en



297840

- vacío a 0,5 mm Hg y 30° a unos 150 ml y se extrae varias veces con éster acético. La fase acuosa saturada con sal común se extrae entonces exhaustivamente a un pH de 2,0 en frío con éster acético. Secando el extracto lavado con solución de sal común saturada sobre sulfato sódico y evaporación en vacío da la N-butilo terc-oxicarbonilo-cefaloesporina C amorfa e incolora.
5. Valor Rf en el cromatograma de papel en el sistema 1 (n-butanol-ácido acético (10;1) saturado con agua) :0,80; en el sistema 2 (agua-n-butanol saturado + 1 % de ácido acético glacial) : 0,51. Demostración bioautográfica con Staph.aureus. A una solución de 3,2 g (6,15 mmol) de N-butilo terc.-oxicarbonil-cefaloesporina C en 64 ml de éster etilenoglicoldimetílico abs.
10. se gotean en el transcurso de 5 minutos 185 ml de solución de fenilodiazometano etérico, conteniendo 16 mmol de reactor, y se agita durante 40 minutos a 25° en la oscuridad. Seguidamente se destruye el reactor en exceso mediante adición de 2 ml de ácido acético glacial,
15. siguiendo agitando durante 30 minutos en la oscuridad. La solución de reacción se evapora en vacío, el residuo se recibe en 120 ml de cloruro metilénico y se lava dos veces con solución n-bicarbonato sódico y después dos veces con 50 ml de solución de cloruro sódico
20. al 10 %. Las fases acuosas se extraen consecutivamente dos veces con 40 ml de cloruro metilénico. Las soluciones cloruro metilénicas secadas con sulfato sódico y evaporadas en vacío dan 6,17 g de residuo amorfo, parcialmente aceitoso, que se cromatografía en 20 veces
25. su cantidad en peso de silicagel (desactivado con 5%
- 30.



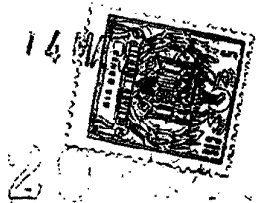
- en peso de agua). Con mezcla de cloruro metilénico-acetona (95:5) se pueden eluir 2,73 g de éster dibencílico de la N-butilo terc.-oxicarbonilo-cefaloesporina C, que se recristaliza de acetona-éter-éter de petróleo
5. (P.E. 50 - 70°). P.F. 88,5 - 91°.

Espectro de absorción infrarrojo en nujol:

- Bandas, entre otras, en 2,98 μ , 5,61 μ , 5,78 μ (con escalón en 5,70 μ), 5,91 μ , 6,05 μ , 6,57 μ , 6,83 μ , 7,24 μ , 7,69 μ , 8,02 μ , 8,17 μ , 8,55 μ , 8,99 μ , 9,53 μ , 9,75 μ , 10,37 μ , 11,0 μ , 11,53 μ , 13,37 μ y 14,40 μ .
- 10.

Espectro de absorción ultravioleta en alcohol fino: λ_{max} 265 m μ , ($\epsilon = 8200$). Valor Rf en el cromatograma de capa delgada sobre silicagel (sistema bencol-acetona 8:2) : 0,46.

15. Reacción según Reindel y Hoppe (Ber.87, 1103 [1954]): amarillo con halo violeta. Reacción con yodoalmidón-ácido acético (R.Thomas, Natura 191, 1161 [1961]; P.H.A.Sneath y Z.F.Collins, Biochem. J. 79 512 [1961]) : positiva
20. 140 mg de éster dibencílico de la N-butilo terc.-oxicarbonil-cefaloesporina C (0,2 mmol) se dejan reposar con 2 ml de ácido trifluoroacético durante 5 minutos a 25°. A continuación se retira en vacío el ácido trifluoroacético. El residuo acético se recibe en 20 ml de cloruro metilénico y se lava dos veces con 10 ml de solución de carbonato n-sódico frío como el hielo y después dos veces con 10 ml de solución de cloruro sódico al 10 %.
25. Las fases acuosas se extraen ulteriormente otras dos veces con 5 ml de cloruro metilénico. De las soluciones cloruro metilénicas secadas con sulfato sódico se ob -
- 30.



tienen, al evaporar en vacío, 120 mg de éster dibencílico de la cefaloesporina C que en el cromatograma de capa delgada muestra los siguientes valores Rf:

	<u>Sistema</u>	<u>Rf</u>
5.	Dioxano - agua (9:1)	0,77
	Benzol - acetona (1:1)	0,29
	Cloroformo - metanol (9:1)	0,56
	Alcohol bencílico terc.-i-propanol-agua (100:40:55)	0,62
10.	n-butanol-ácido acético - agua (100 : 100:saturado)	0,57

Reacción con yodo - almidón -ácido acético : positiva
Reacción según Reindel y Hoppe: amarilla
Reacción con ninhidrina-collidina:rojo cereza



T A B L A 1

29

Valores R_f en el cromatograma de capa delgada en silicagel

	Material de partida	Extracto Nº 2	Extracto Nº 3	Extracto Nº 4
<u>Sistema</u> n-butanol-á cido acéti- co 10:1 sa- turado con agua	0,60	(0,61) 0,80-0,95	0,61 (0,47) 0,36	0,67
<u>Sistema</u> Bencol-ace- tona 6:4	0,16	0,0-0,22	0,15 0,0	0,62
<u>Indicador:</u> Ninhidrina- collidina	rojo violeta	color carne	rojo- violeta	amarillo oscuro
<u>Indicador:</u> Almidón de yodo	positivo	positivo	positivo	positivo



El reactor se prepara según R. Thomas, Nature 191, 1161 (1961)

Las manchas débiles están indicadas mediante paréntesis.

5. Ejemplo 2.

2,61 g de éster dibencílico de la cefaloesporina C se disuelven en 520 ml de cloruro metilénico, se mezcla con 5,2 ml de una mezcla equimolecular de piridina y ácido acético glacial y se deja reposar durante 4 días en la oscuridad a 22°. La elaboración efectuada como en el ejemplo 1 da los extractos siguientes:

945 mg de extracto 1 parte de cloroformo-éter (1:3) compuesta de δ -carbenezoxi- δ -amino-valerolactam.

15. 680 mg de extracto nº 2 (precipitación soluble en cloroformo).

136 mg de extracto nº 3 (de la parte de amortiguador del pH 3,3) compuesta de éster dibencílico de la cefaloesporina C.

20. 604 mg (38 % de la teoría) de éster bencílico del ácido 7-amino-cefaloesporánico unitario en el extracto nº 4 (2 % de parte del ácido fosfórico).

La caracterización de todos los productos se efectúa como en el ejemplo 1 mediante espectro de absorción infrarrojo y cromatograma de capa delgada (véase tabla 1).

Ejemplo 3.

100 mg de éster dibencílico de la cefaloesporina C se disuelven en 20 ml de cloruro metilénico, se mezcla con 0,02 ml de una mezcla equimolecular de piri



297041

dina y ácido acético glacial así como con 0,02 ml de -
agua y se deja reposar en la obscuridad durante 7 1/2
días a 22°. La elaboración según el ejemplo 1 dá los ex-
tractos siguientes:

5. 46,2 mg de extracto nº 1
 15,5 mg de extracto nº 2
 9,5 mg de extracto nº 3
 32,1 mg de extracto nº 4

compuesto del éster bencílico del ácido 7-amino-cefa -
10. loesporánico unitario.

Rendimiento: 53 % de la teoría.

Ejemplo 4.

15. 100 mg de éster dibencílico de la cefaloespo-
rina C, disueltos en 20 ml de cloruro metilénico, se
mezclan con 0,02 ml de ácido acético 2-n y se deja re-
posar durante 7 1/2 días a 22°. La elaboración según -
el ejemplo 1 da

- 42,8 mg de extracto nº 1
 20,0 mg de extracto nº 2
20. 15,2 mg de extracto nº 3 y
 30,9 mg (= 51 % de la teoría) de éster ben-
cílico del ácido 7-amino-cefaloes-
poránico en el extracto nº 4.

Ejemplo 5.

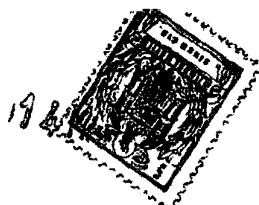
25. En igual forma como descrito en el ejemplo 1
- 4 se tratan el éster dimetílico de la cefaloesporina
C, el éster dietílico de la cefaloesporina C, el éster
dietílico de la cefaloesporina C y el éster di-n-butí-
lico de la cefaloesporina C.

30. Se obtienen así los ésteres metílico, etílico



- y n-butílico del ácido 7-aminocefaloesporánico. Estos tienen los siguientes valores Rf en el cromatograma - de papel, sistema I (n-butanol-ácido acético 10:1, saturado con agua) : éster metílico ; Rf I = 0,13; éster etílico: Rf I = 0,15; éster n-butílico : Rf I = 0,16; teñido marrón-amarillo con ninhidrina-collidina o demostración bioautográfica con Staph.aureus después de rociar con piridina 1-m en acetona-agua (1:1) y cloruro fenilacetílico al 1 % en acetona. El espectro ultravioleta muestra un máximo en 263 m μ (ϵ = 8000).

- Los diésteres empleados como material de - partida se obtienen como sigue: 1 g de N-butilo terc.-oxicarbonilo-cefaloesporina C se disuelve en 20 ml de metanol, se enfría a 0° y agitando se mezcla con 15 ml de una solución diazometánica al 4 % etérica - (o solución de diazoetano o diazobutano). Después de 5 horas se para la reacción mediante adición de 3 ml de ácido acético glacial. La mezcla, fuertemente concentrada por evaporación en vacío y recibida después en 200 ml de éster acético, se lava con bicarbonato sódico 1-n y solución de sal común saturada, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. Se obtiene así el éster dimetílico de la N-butilo terc.-oxicar_ bonilo-cefaloesporina C (o el éster dietílico o dibu_ tílico) como residuo amorfo incoloro. Los valores Rf de los compuestos en el sistema I (n-butanol-ácido - acético (10:1), saturado con agua) o en el sistema III (n-butanol, saturado con agua + 1 % ácido acético glacial) son: Ester dimetílico: Rf I = 0,89; Rf III =



297640

0,84; éster dietílico: Rf I = 0,91; éster dibutílico: Rf III = 0,70 (demostración bioautográfica con *Staph. aureus*).

5. El grupo butilo terc.-oxicarbonílico se disocia con ácido trifluoroacético, como descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 6.

10. Si se hidroliza el éster di-p-nitrofenílico de la cefaloesporina C como indicado en el ejemplo 1 - 4, entonces se obtiene el éster p-nitrofenílico del ácido 7-amino-cefaloesporánico. El compuesto se trasladada en la electroforesis de papel (pH 4,5; 2000 Voltios, 1 1/2 horas) 8,2 cm en dirección al cátodo.

15. El éster di-p-nitrofenílico de la cefaloesporina C empleado como material de partida se puede obtener como sigue:

20. 6,47 g de butilo terc.-oxicarbonilo-cefaloesporina C, 4,24 g de p-nitrofenol y 8,56 g de carbodiimida diciclohexílica se disuelven en 300 ml de acetonitrilo y en la oscuridad se deja reposar bajo atmósfera de nitrógeno durante 17 horas a 22°. Después se filtra de la úrea diciclohexílica precipitada (4,38 g) y se evapora en vacío. Frotando el residuo de evaporación tres veces, cada una con 100 ml de éter de petróleo, se extrae disolviendo el carbodiimida diciclohexílica en exceso (2,94 g) y se filtra del producto insoluble. Después se disuelve el material en acetona con lo que se separa más úrea diciclohexílica -
25. (0,19 g) Evaporando el filtrado, recibiendo en cloro-
30. formo y agitando exhaustivamente con amortiguador de



fosfato 0,5-m del pH 7,0 se ²²obtiene, después de lavar (solución de sal común saturada), secar (sulfato sódico) y evaporar la fase orgánica, 9,92 g de éster di-p-nitrofenílico de la butilo terc.-oxicarbonilo-cefalo

5. esporina C en bruto, de cloroformo-éter (1;4) cristales amarillentos. Después de recrystalizar funde el éster a 104-106°. Según el cromatograma de capa delgada en silicagel el compuesto es unitario. El valor Rf en el sistema cloroformo-metanol (95:5) es 0,79, en ciclohexano-éster acético (1.1) 0,19. Se obtienen manchas amarillas con sosa caústica, manchas incoloras con reactor yodo-almidón. El grupo butilo terc.-oxicarbonílico se disocia con ácido trifluoroacético como descrito en el ejemplo 1.

15. Ejemplo 7.

- 12,6 g de éster di-benzhidrílico de la cefalo-esporina C se disuelven en 2 litros de cloruro metilénico abs., se mezcla con 2 ml de ácido acético acuoso 2-n y se deja reposar durante 8 días a 22° en la oscuridad. Se evapora en vacío y el residuo se recibe en una mezcla de 5 partes de tolueno, 2 partes de éster acético, 3 partes de alcohol y 3 partes de ácido clorhídrico acuoso 2-n.

- Terminada la solución agitando fuertemente se separan las fases y la fase inferior se extrae por agitación con dos ulteriores fases superiores (5 partes de tolueno y 2 partes de éster acético. Las tres fases superiores se vuelven a extraer 4 veces con alcohol - ácido clorhídrico 2-n (1:1). Las fases inferiores que contienen el producto se reúnen, se ajustan



tan con solución de fosfato tripotásico acuoso al 50 % a un pH de 6 y en vacío se libera del alcohol.

- Seguidamente se pone con la solución de fosfato trisódico a un pH 8 y se extrae 3 veces con éster acético. El extracto secado sobre sulfato sódico da al evaporar el éster benzhidrílico del ácido 7-amino-cefaloesporánico que de éter cristaliza en agujas reunidas en drusas; P.F. 122-124°; muestra en el cromatograma - de capa delgada en silicagel en el sistema n-butanol-ácido acético glacial (10:1) saturado con agua un valor Rf de 0,64 (mancha amarillo-sucia con ninhidrina-collidina).

- Para la transformación del éster en el ácido 7-amino-cefaloesporánico libre se disuelven 6,8 g = 1 parte de éster en 1 parte de anisol y se mezcla con 5 partes de ácido trifluoroacético. A continuación se evapora inmediatamente a 0,2 mm de columna de mercurio en el plazo de 20 minutos, se recibe en 30 ml de éster acético y la solución se vierte simultáneamente con aprox. 13 ml de solución de fosfato trisódico acuoso - al 50 % agitando sobre 20 ml de solución de hidrogenofosfato bipotásica acuosa al 3 %. Las dos adiciones estarán dimensionadas de manera que el pH oscile entre 6 y 8 y al final se mantenga en 7. La fase acuosa separada se lava aún 2 veces, cada una con 10 ml de éster acético y las 3 fases éster acéticas se lavan dos veces, cada una con 5 ml de solución de hidrogenofosfato bipotásico acuosa al 5 %. Se desestiman las fases orgánicas, se reúnen las acuosas y con ácido clorhídrico concentrado, unos 4 ml, se ajusta el pH a 3,5. El pro-



237346

ducto separado después de reposar durante 15 horas a 0° se filtra, se lava con poca agua de hielo y se seca. Se obtienen 3,90 g (= 92 % de la teoría) de ácido 7-amino-cefalo-esporánico puro.

5.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de

10.

detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza con fechas 15 de marzo, 29 de marzo y 19 de abril de 1.963 y 4 de febrero de 1.964 bajo los números 3293/63, 4068/63, -

15.

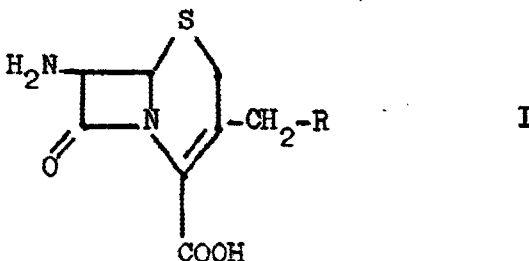
4923/63 y 1262/64 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años, en España "Procedimiento para la ob-

20.

tención de compuestos amínicos", caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- "Procedimiento para la obtención de compuestos amínicos", especialmente ácido 7-amino-cefaloesporánico y sus derivados con grupo amínico libre, de fórmula I

25.

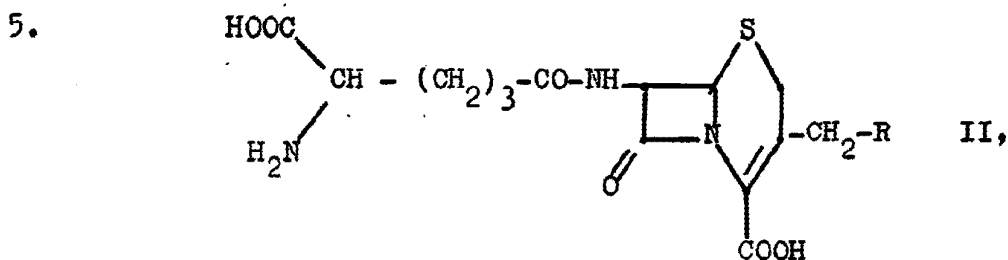


30.



29734

y de sus ésteres, donde R es un grupo que no participa en la reacción, caracterizado, porque el diéster de la cefaloesporina C, o sus derivados de fórmula II



10.

donde R tiene el significado indicado, se deja reposar durante algunos días en un disolvente inerte, se aísla el éster del ácido 7-amino-cefaloesporánico y, si se desea, se disocia el grupo éster.

15.

2^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado, porque se parte de ésteres benzilídrico, p-metoxibencilico, p-nitrobencilico o bencilico.

20.

3^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a y 2^a, caracterizado, porque se emplea una solución en la que el diéster de la cefaloesporina está contenido en una concentración de aprox. 0,2 hasta 1 %.

25.

4^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a-3^a, caracterizado, porque la solución se deja reposar a temperatura ambiente.

30.

5^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a - 4^a, caracterizado, porque como disolvente se emplean hidrocarburos clorizados.

6^a.- Procedimiento, según las reivindicacio-



29734

nes 1ª - 5ª, caracterizado, porque como disolvente se emplean alcanos bajos clorizados.

5. 7ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 6ª, caracterizado, porque como disolvente se emplea cloruro metilénico.

8ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 7ª, caracterizado, porque la reacción se efectúa en presencia de un catalizador ácido.

10. 9ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 7ª, caracterizado, porque la reacción se efectúa bajo catalisis ácido-bases.

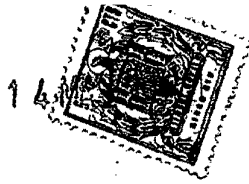
15. 10ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 7ª y 9ª, caracterizado, porque la reacción se efectúa en presencia de piridina-ácido acético glacial.

11ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 8ª, caracterizado, porque la reacción se efectúa en presencia de ácido acético como catalizador.

20. 12ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 11ª, caracterizado, porque el grupo éster se disocia hidrogenolíticamente.

25. 13ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 11ª, caracterizado, porque el grupo éster se disocia mediante ácidos anhídros.

14ª.- "Procedimiento para la obtención de compuestos amínicos"; tal y como queda substancialmente descrita en la presente Memoria.



297640

Esta memoria consta de veinte hojas escritas
a máquina por una sola cara.

14 MAR. 1904

Madrid,

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME,

J. GÓMEZ ACEBO Y MODER
P. E.