

301814

PATENTE DE INVENCION

Case 5321/1+2.



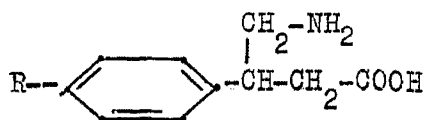
Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos
ácidos amínicos"

Solicitante: CIBA SOCIETE ANONYME, entidad suiza, residente en Ba
silea, Suiza.

La presente invención se refiere a la ob
tención de nuevos ácidos amínicos de la fórmula gene
ral





301814

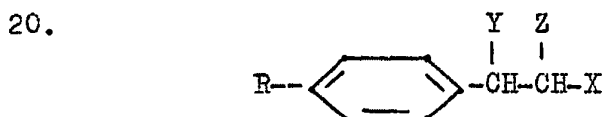
donde R. significa un átomo de halógeno, por ejemplo un átomo de fluoro, cloro o bromo o el pseudohalógeno trifluorometilo.

- Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas, especialmente centralrestrictivas. Asi restringen por ejemplo, en los ensayos en ratones, gatos, conejos y perros, la actividad de los neutros que participan en el mando del motorismo. Por lo tanto, se pueden emplear como medios centralrestrictivos.
10. Los nuevos compuestos son también valiosos como productos intermedios, por ejemplo para la obtención de medicamentos.

Especialmente de destacar es el ácido γ -amino- β -(p-clorofenilo)-butírico.

15. Los nuevos compuestos se obtienen en forma en si ya conocida.

Por ejemplo se procede transformando en un compuesto de la fórmula



- donde R. tiene el significado indicado, X. está por el grupo carboxílico o significa un resto transformable en el grupo carboxílico, Y. está por un resto transformable en el grupo aminometílico ó, cuando X. está por un resto transformable en el grupo carboxílico, también puede estar por el grupo aminometílico, y Z. significa hidrógeno o un resto disiable. X. y/o Y. en el grupo -
- 25.
- 30.

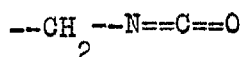
301814



donde R. tiene el significado indicado, hidrolizar y en caso dado, simultaneamente o ulteriormente, disociar un resto Z. disociable.

5. La hidrólisis de los grupos mencionados - se efectua en la forma usual, por ejemplo en presencia de ácidos acuosos o alcalis y a temperatura normal o más elevada.

10. Otro grupo transformable en un grupo amino metílico es por ejemplo el grupo isocianatometílico - de la fórmula general



15. que en forma en si conocida, por ejemplo por adosa - miento de agua y descarboxilización del ácido carbamínico obtenido, se puede transformar en un grupo aminometílico.

20. Otro resto transformable en un grupo aminometílico es por ejemplo un resto transformable por reducción o hidrogenólisis en un grupo aminometílico. Tales restos son por ejemplo el grupo nitrometílico, el grupo ciano, restos iminometílicos, restos (α -aralquilo)-aminometílicos, tales como restos bencilaminometílicos, o restos carbobenzoxiaminometílicos. Como
25. restos iminometílicos entran en consideración, además de las bases de Schiff usuales, también en restos hidroximino-metílicos.

30. Los grupos mencionados se pueden reducir en la forma usual. Los grupos nitro se pueden reducir con hidrógeno nascente, por ejemplo con metales, ta -



301814

- les como con hierro y ácidos minerales o con cinc y ácidos o hidróxidos de metal alcalino, o con hidrógeno catalíticamente activado. Los grupos nitrílicos se pueden reducir por ejemplo con hidrógeno nascente, por ejemplo
5. con metales, tales como sodio en alcanoles bajos, tal como etanol ó butanol, o con hidrógeno catalíticamente activado. Los restos iminometílicos se pueden hidratar por ejemplo con hidruros de metal, por ejemplo con hidruros de metal alcalino térreo, tal como borohidruros
 10. de metal alcalino térreo, tal como borohidruros alcalinos, por ejemplo borohidruro sódico o con hidrógeno catalíticamente activado. La hidrogenólisis de los grupos (α -aralquilo)-aminometílicos y de los grupos carbobenzo xiaminometílicos se puede efectuar por ejemplo con hidrógeno catalíticamente activado. La reducción catalítica se efectúa por ejemplo con hidrógeno en presencia de catalizadores de metal, tal como catalizadores de níquel, palladio o platino, preferentemente en disolventes orgánicos, tales como alcanoles bajos, tal como por ejemplo metanol o amidas, tal como por ejemplo formamida o formamida dimetílica, o ácido acético glacial en caso dado en presencia de amoniaco.

- Otro resto transformable en el grupo aminometílico es, por ejemplo, un grupo hidroximetílico reaccionablemente esterizado. Grupos hidroximetílicos reaccionablemente esterizados son por ejemplo los grupos hidroximetílicos que están esterizados con ácidos inorgánicos u orgánicos fuertes, preferentemente con ácidos halogenohidrogénicos, tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico o yodhídrico, o con ácidos arilosulfónicos,
- 25.
 - 30.

301814



tal como el ácido benzol- ó toluenosulfónico. La transformación de un grupo hidroximetílico reaccionablemente esterizado en el grupo aminometílico se efectúa en la forma usual, por ejemplo por reacción con amoniaco

5. o medios cededores de amoniaco, tales como hexametileno-
notetramina o las sales del ftalimida, tal como el ftalimida potásico. Asi se puede, por ejemplo, un grupo -
hidroximetílico reaccionablemente esterizado, reaccionar con las sales del ftalimida y a continuación disociar el resto ftaloílico en la forma usual, por ejemplo por hidrólisis o hidracinólisis.

10.

Un resto disociable Z. es por ejemplo un grupo carboxílico libre o funcionalmente disociable, -
por ejemplo un grupo nitrílico, grupo carbamílico o un

15. grupo carboxílico esterizado, tal como el grupo carbamiloxi. La disociación se efectúa en la forma usual por hidrólisis del grupo carboxílico, funcionalmente modificado, al grupo carboxílico libre y por descarboxilización, por ejemplo bajo ligero calentamiento o calentamiento más fuerte del grupo carboxílico libre. Si X. y/o Y. es un resto transformable por hidrólisis en el grupo carboxílico o aminometílico, entonces la hidrólisis y descarboxilización de Z. se puede efectuar en la mayoría de los casos simultáneamente con la hidrólisis de X. y/o Y.

20.

25.

Las reacciones mencionadas se efectuan en la forma en si conocida bajo presencia o ausencia de diluyentes y/o medios de condensación, a temperatura baja, normal o aumentada en recipiente abierto o cerrado bajo presión.

30.



Según las condiciones del procedimiento y los materiales de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma, también incluida - en la presente invención, de sus sales. Así se pueden

5. obtener por ejemplo de ellos sales básicas, neutras, - ácidas o mixtas, en caso dado también los hemi-, mono-, sesqui- ó polihidratos de los mismos. Las sales de los nuevos compuestos se pueden transformar en forma en sí conocida en los compuestos libres; las sales de adición de ácido por ejemplo con medios básicos, tales como alcalis o intercambiadores de iones, las sales con bases por reacción con medios ácidos, tales como ácidos. Por otra parte pueden los ácidos amínicos libres obtenidos formar sales con bases, especialmente con bases de aplicación terapéutica, por ejemplo hidróxidos de metales o sales básicas, especialmente hidroxidos de metal alcalino o alcalino térreo, tal como hidróxido sódico, potásico o de calcio, carbonatos de metal alcalino, tal como carbonato sódico o potásico, amoniac - o aminas orgánicas, o con ácidos orgánicos o inorgánicos. Para la obtención de las sales de adición de ácido se emplean especialmente los ácidos de aplicación terapéutica, por ejemplo los ácidos halogenohidrogénicos, - ácido sulfúrico, ácidos fosfóricos, ácido nítrico, ácido perclórico: los ácidos carbónicos y sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico-glicólico, láctico, málico, tártrico, cítrico, ascorbínico, maleínico, hidroximaleínico o pirogálico; el ácido fenilacético, benzóico, p-amino-benzóico, antraníli-

10.

15.

20.

25.

30.



301814

- co, p-hidroxi-benzoico, salicílico o p-aminosalicílico, ácido embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilenosulfónico; el ácido halogeno - benzolsulfónico, toluenosulfónico, naftalinasulfónico o sulfanílico; metionina, triptofano, lisina o arginina.
5. Estas y otras sales de los nuevos compuestos, tales como por ejemplo los picratos, pueden servir para la limpieza de los compuestos libres obtenidos transformando los compuestos libres en las sales, separando éstas y
10. de las sales librando nuevamente los compuestos libres. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en su forma libre y en forma de sus sales se han de entender, en lo antes indicado y a continuación, bajo los compuestos libres en forma correspondiente en caso
15. dado también las sales correspondientes.

Los nuevos compuestos se pueden presentar en forma de racematos que en la forma usual se pueden descomponer en los antípodos ópticos.

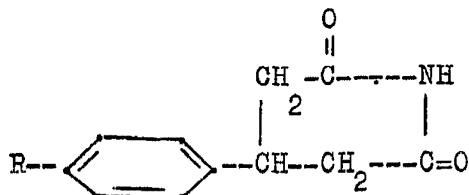
- La invención se refiere también a aquellas -
20. formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier - etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa del procedimiento o en las cuales se forman los materiales de
25. partida bajo las condiciones de reacción, o en las cuales los componentes de la reacción se presentan en caso dado en forma de sus sales. Especialmente se pueden formar "in situ" los grupos isocianatometílicos. Esto puede suceder según distintos métodos, por ejemplo median-
- 30.



301814

te síntesis seg. Hoffman de un grupo carbamilometílico. La síntesis seg. Hoffman se efectúa en la forma usual - por ejemplo por tratamiento con hipohalogenitos alcalinos, tal como por ejemplo hipobromito sódico. Aquí se

5. parte ventajosamente de un compuesto de la fórmula.



10.

se transforma ésta por tratamiento con medios alcalinos, tal como sosa alcalina, en el ácido amídico y se efectúa la síntesis seg. Hoffmann sin aislamiento del

15. producto intermedio.

Para la realización de las reacciones según la presente invención se emplean preferentemente aquellos materiales de partida que dan los compuestos preferentes arriba indicados.

20. Los materiales de partida son conocidos o se pueden obtener según los métodos conocidos.

Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos, que los contengan en forma libre o en

25. forma de sus sales en mezcla con material vehículo sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, - adecuado para aplicación enteral o parental. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellos materiales que no reaccionen con los nuevos com -

30. puestos, tal como por ejemplo agua, gelatina, lactosa,



301814

- almidón, alcohol estéril, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles propilénicos, vaselina, colestерina y otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como tabletas, grageas, cápsulas o en forma líquida como suspensiones, soluciones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán materiales auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, -
5. facilitadores de la solución o sales para variar la presión osmótica o topes. También pueden contener otras -
10. substancias terapéuticamente valiosas. Los preparados farmacéuticos se obtienen según métodos usuales.

- Los preparados farmacéuticos para la aplicación enteral, por ejemplo oral o rectal contienen ventajosamente aprox. 1 - 60 % de material activo o aprox. 1 mg hasta 1 g, especialmente 10 mg. hasta 0,5 g. del material activo por unidad de dosificación y aquellos para la aplicación parental aprox. 0,1 - 20 % en material activo o 0,3 mg. hasta 0,3 g, especialmente 5 mg. hasta -
15. 150 mg. del material activo por unidad de dosificación.
- 20.

- Los nuevos compuestos se pueden emplear también en la medicina veterinaria por ejemplo. en una de las formas arriba mencionadas o en forma de forrajes o de aditivos para piensos. Aquí se emplean por ejemplo -
25. los medios alargadores o diluyentes o piensos usuales.

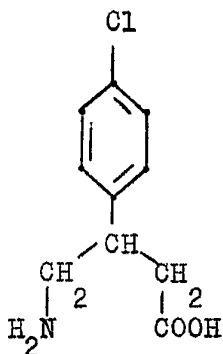
La invención se explica con más detalles en los ejemplos siguientes. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.



301814

EJEMPLO 1.

A una solución de 8,32 g. de hidróxido sódico en 200 ml. de agua se vierten agitando 42,45 g. de imida del ácido β -(p-clorofenilo)-glutárico. La mezcla se calienta durante 10 minutos a 50° y la solución que se forma se enfría a 10-15°. Seguidamente se gotean a esta temperatura primeramente 40,9 g. de hidróxido sódico en 200 ml. de agua y después durante 20 minutos 38,8 g. de bromo. Terminada la adición se sigue agitando durante 8 horas a 20-25°. La solución de reacción se gradua entonces cuidadosamente con ácido clorhídrico concentrado a un valor pH de 7, con lo que se precipita en estado finamente cristalino al ácido γ -amino- β -(p-clorofenilo)-butírico de la fórmula



La limpieza se efectua por recristalización de agua, P.F. 206-208°.

El imida del ácido β -(p-clorofenilo)-glutárico empleado como material de partida se puede obtener como sigue:

55 g. de anhídrido del ácido β -(p-clorofenilo)-glutárico se introducen a temperatura ambiente, en

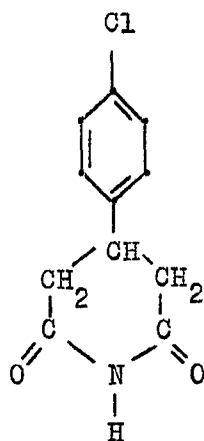


301814

porciones y agitando, en 110 ml. de amoniacu acuoso con centrado. La temperatura de la mezcla de reacci3n sube as3 a 40-50°. Terminada la adici3n se calienta durante 30 minutos a 60-70°. para disolver la substancia total

5. mente. La soluci3n clara se evapora en vac3o al chorro de agua y el residuo seco se calienta en un ba3o de aceite durante 2½ horas a 185. Se obtiene el imida en bruto del 3cido -(p-clorofenilo)-glut3rico de la f3rmula

10.



15.

que se recristaliza de dioxano. P.F. 170-171°.

20. EJEMPLO 2.

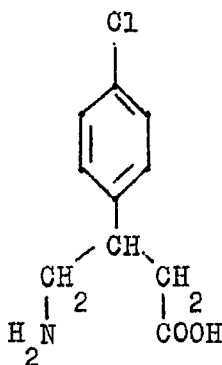
4,85 g. de 4-(p-clorofenilo)-pirrolidon (-2) se hierven al reflujo durante 8 horas con 10 ml. de 3cido concentrado. Se forma una soluci3n clara que se evapora en vac3o al chorro de agua a 50-60°. El residuo cristalino se suspende en 10 ml. de acetona y se filtra. El cristalizado se disuelve en 10 ml. de agua y con sosa ca3stica l-n se ajusta a un pH de 7. Cristaliza as3 el 3cido γ-amino-β-(p-clorofenilo)-but3rico de la f3rmula

30.

301814



5.



10. que después de recristalización de agua funde a 206-208°.

15. El 4-(p-clorofenilo)-pirrolidón(-2) empleado como material de partida se puede obtener por ejemplo por reducción catalítica de éster etílico del ácido β-ciano-p-clorodihidrocinamónico en presencia de carbón de palladio.

EJEMPLO 3.

20. 10 g. de hidrocioruro del éster etílico del ácido γ-amino-β-(p-clorofenilo)-butírico se hierven bajo reflujo durante 8 horas en 20 ml. de ácido clorhídrico acuoso concentrado. A continuación se evapora la solución al vacío del chorro de agua a 40-50° hasta secar. Como residuo se obtiene el hidrocioruro en bruto, cristalizado del ácido γ-amino-β-(p-clorofenilo)-butírico. Para su limpieza se suspende el hidrocioruro en acetona, se filtra y se lava ulteriormente con acetona.

25. El hidrocioruro limpiado se disuelve en 20 ml. de agua y la solución se pone mediante adición de sosa cáustica 2-n a un pH de 6 - 7. Cristaliza así el ácido γ-amino-β-(p-clorofenilo)-butírico libre. Para la limpieza se re-

30. cristaliza de agua el compuesto; P.F. 206-208°.

30184



5. El hidrocioruro del éster etílico del ácido γ -amino- β -(p-clorofenilo)-butírico, empleado como material de partida, se puede obtener por reducción catalítica de éster etílico del ácido β -ciano-p-clorodihidrocinamónico en presencia de carbón de palladio y una mol. de ácido clorhídrico.

EJEMPLO 4.

10. 8,5 g. de ácido γ -acetilamino- β -(p-clorofenilo)-butírico se hierven al reflujo durante 2 horas en 20 ml. de ácido clorhídrico acuoso 3-n. Durante el tiempo de reacción se forma de la mezcla primeramente bifásica una solución clara y homogénea del hidrocioruro del ácido γ -amino- β -(p-clorofenilo)-butírico. Después de enfriar la solución se gradua con sosa cáustica 2-n a un valor pH de 6 - 7., con lo que cristaliza en estado bruto el ácido γ -amino- β -(p-clorodfenilo)-butírico. El compuesto se recristaliza de agua, P.F. 206 - 208°.

20. El ácido γ -acetilamino- β -(p-clorofenilo)-butírico, empleado como material de partida, se puede obtener de la manera siguiente:

25. Ester etílico del ácido -ciano-p-clorodihidrocinamónico se reduce con hidruro de litio-aluminio al 4-amino-3-(p-clorofenilo)-1-butanol. Este se acetila en el nitrógeno con acetato isopropenílico. El 4-acetilamino-3-(p-clorofenilo)-1-butanol así obtenido se puede oxidar al ácido γ -acetilamino- β -(p-clorofenilo)-butírico.

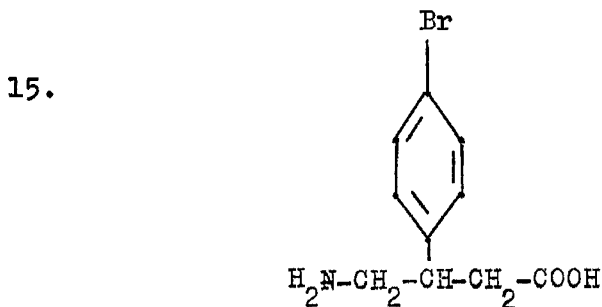
EJEMPLO 5.

30. 23,0 g. de imida del ácido β -(p-bromofe -



30184

- nilo)-glutárico se introducen en una solución de 4,0 g. de hidróxido sódico en 9) cm³. de agua y se ca -
 lienta durante 10 minutos a 50°. Seguidamente se en -
 fría a temperatura ambiente. Ahora se vierten 20 g.
 5. de hidróxido sódico en 90 cm³. de agua y a continua -
 ción se gotean en el plazo de 15 - 20 minutos 16,0
 g. de bromo. Se agita durante 8 horas a temperatura
 ambiente. Mediante adición de ácido clorhídrico con -
 centrado se gradua a un valor pH de aprox. 4 y se ca
 10. lienta a continuación durante 10. minutos a 50°. La
 solución se filtra, se enfría y pone neutra. Se ob -
 tiene así el ácido γ -amino- β -(p-bromometilo)-butíri -
 co de la fórmula.



20. en cristales del P.F. 228 - 229.

El imida del ácido β -(p-bromofenilo)-glu -
 tárigo empleado como material de partida se puede ob -
 tener de la manera siguiente:

25. A una mezcla de 54 g. de p-bromobenzal -
 dehido, 76 g. de éster acetoacético y 20 cm³. de al -
 cohol se agregan 4 cm³. de piperidina. Después de -
 breve tiempo se precipita el éster p-bromobencilide -
 nobisacetoacético que, después de recristalización -
 30. de alcohol, funde a 150 - 153°. 66 g. de este éster



301814

- se calientan a continuación hasta hervir con 150 cm³. de sosa caústica al 50 %. en 150 cm³. de alcohol durante 3 horas. La solución se mezcla con 200 ml. de agua. A 12 mm. de presión se destila a continuación el alcohol. El residuo de destilación se diluye con 300 ml. de agua y mediante adición de ácido clorhídrico concentrado se ajusta a un valor pH de 2. Después se extrae con éter se obtiene el ácido β -(p-bromofenilo)-glutárico que funde a 175-176°.
- 5.
10. 41 g. de ácido β -(p-bromofenilo)-glutárico se hierven con 160 ml. de anhídrido acético durante 1 hora. El anhídrido acético se destila a continuación - en vacío. Queda el anhídrido del ácido β -(p-bromofenilo)-glutárico que, después de lavar con éter, funde a 164-166°.
- 15.
20. 32 g. de anhídrido del ácido β -(p-bromofenilo)-glutárico se introducen lentamente en 80 cm³. de solución de amoniaco concentrada y se calienta durante 2 horas a 60 - 70°. Seguidamente se evapora la mezcla de reacción en vacío hasta secar y el residuo se calienta durante 2½ horas a 185°. Se obtiene el imida del ácido β -(p-bromofenilo)-glutárico que, después de la recristalización de formamida dimetílica-agua, funde a 180°.
25. EJEMPLO 6.
- Tabletas conteniendo 100 mg. del compuesto activo se pueden preparar por ejemplo en la siguiente composición:

3018.4



	Acido γ -amino- β -(p-clorofenilo)- butírico	100 mg
	Lactosa	95 mg
	Fécula de trigo	54 mg
5.	Gelatina	6 mg
	Fécula de maranta	24 mg
	Acido estearínico	6 mg
	Talco	<u>15 mg</u>
10.		<u><u>300 mg</u></u>

Preparación.

El ácido γ -amino- β -(p-clorofenilo)-butírico se mezcla homogéneamente con la lactosa y la fécula de trigo y se impulsa a través de un tamíz de 0,5 mm. de ancho de mallas. La gelatina se disuelve en 10 veces su cantidad de agua; con esta solución se humecta igualmente la mezcla de polvos y se amasa hasta que se haya formado una masa plástica. Esta se pasa a través de un tamíz de 3 mm. de ancho de malla, se seca a 45° y a continuación se pasa por un tamiz de 1,5 mm. de ancho de malla.

Al granulado así obtenido se le agregan la fécula de maranta, el ácido estearínico y el talco en forma finamente tamizada y se prensa en la forma usual a tabletas de 300 mg. de peso y 9 mm. de diámetro.

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 modificacio -

301814



drógeno o un resto disociable, X y/o Y. se transfor -
man en el grupo carboxílico o en el grupo aminometíli -
co, y en los compuestos obtenidos, donde Z. significa
un resto disociable, Z. se disocia y, si se desea, -
5. las sales obtenidas se transforman en compuestos li -
bres o los compuestos libres obtenidos en las sales.

2ª.- Procedimiento, según la reivindica -
ción 1ª, caracterizado, porque en los compuestos de
la fórmula II, donde R. tiene el significado señalado
10. en la reivindicación 1ª y X y/o Y. son restos trans -
formables por hidrólisis en el grupo carboxílico o en
el grupo aminometílico, X y/o Y. se transforman por -
hidrólisis en el grupo carboxílico o en el grupo ami -
nometílico.

15. 3ª.- Procedimiento, según las reivindica -
ciones 1ª y 2ª, caracterizado porque se hidroliza un
compuesto de la fórmula II, donde X. significa un gru -
po carboxílico funcionalmente modificado.

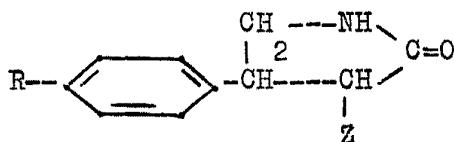
4ª.- Procedimiento, según la reivindica -
20. ción 3ª, caracterizado porque el grupo carboxílico fun -
cionalmente modificado es un grupo carboxílico ester -
izado, un grupo carbamílico o un grupo nítrilico.

5ª.- Procedimiento, según las reivindica -
ciones 1ª-4ª, caracterizado, porque se hidroliza un
25. compuesto de la fórmula II, donde Y. Está por un grupo
aminometílico acilado.

6ª.- Procedimiento, según las reivindicacio -
nes 1ª y 2ª, caracterizado, porque un lactam de la fórm -
mula

30.

301814



5. se hidroliza y en caso dado en los compuestos donde Z. significa un resto dissociable, Z. se disocia.

7^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado, porque en un compuesto de la fórmula II, donde Y. significa el grupo isocianotometílico, éste se transforma por adosamiento de agua y descarboxilización en el grupo aminometílico.

8^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado, porque se reduce un compuesto de la fórmula II, donde Y. significa un grupo transformable por reducción en el grupo aminometílico.

9^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a y 8^a, caracterizado, porque se reduce un compuesto de la fórmula II. donde Y. significa un grupo nitrometílico, un grupo ciano o un resto iminometílico.

10^a.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1^a y 8^a, caracterizado porque se hidrogeno liza un compuesto de la fórmula II, donde Y. significa un resto (α-aralquilo)-aminometílico ó un resto carbobenzosiaminometílico.

11^a.- Procedimiento, según la reivindicación 1^a, caracterizado, porque un compuesto de la fórmula II, donde Y. significa un grupo ^{hidroximetilo} /reacciona -

301814



blemente esterizado, se reacciona con amoniaco o medios cededores de amoniaco.

5. 12ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª y 11ª, caracterizado, porque como grupos hidroximetílicos reaccionablemente esterizados se emplean grupos de halogenometilo o arilo-sulfoniloximetilo.

10. 13ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 11ª y 12ª, caracterizado, porque se reacciona con sales de la ftalimida y a continuación se disocia el resto ftaloílico.

15. 14ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª y 13ª, caracterizado, porque se parte de los compuestos de la fórmula II. donde Z. está por un átomo de hidrógeno.

20. 15ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 13ª, caracterizado, porque se parte de los compuestos de la fórmula II. donde Z. significa un grupo carboxílico funcionalmente modificado y éste se disocia por hidrólisis y descarboxilización.

25. 16ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 13ª, caracterizado, porque se parte de los compuestos de la fórmula II. donde Z. significa un grupo carboxílico libre y éste se disocia por descarboxilización.

30. 17ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 16ª, caracterizado, porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o el procedimiento se



301814

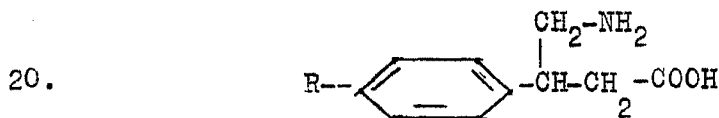
interrumpe en cualquier etapa, o porque uno de los componentes de la reacción se emplea en forma de sus sales.

5. 18ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª - 16ª, caracterizado, porque los materiales de partida se forman bajo las condiciones de la reacción.

10. 19ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 7ª y 18ª, caracterizado porque el grupo isocianátometílico se forma "in situ".

20ª.- Procedimiento según la reivindicación 19ª, caracterizado, porque el grupo isocianato se forma por la síntesis según Hoffmann de un grupo carbamilmético.

15. 21ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 20ª, caracterizado porque se obtienen compuestos de la fórmula



donde R. está por un átomo de flúoro, cloro o bromo o por trifluorometilo.

25. 22ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 21ª, caracterizado, porque se obtiene el ácido γ-amino-β-(p-clorofenilo)-butírico.

30. 23ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 21ª, caracterizado, porque se obtiene el ácido γ-amino-β-(p-bromofenilo)-butírico.

301814



24ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 23ª, caracterizado, porque los nuevos compuestos se obtienen en forma libre.

5. 25ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1ª - 23ª, caracterizado, porque los nuevos compuestos se obtienen en forma de sus sales.

26ª.- "Procedimiento para la obtención de nuevos ácidos amínicos"; tal y como queda substancialmente descrita en la presente Memoria.

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

Madrid,

CIBA SOCIETAT ANONYME,

J. GOMEZ ACEBO Y MODEI
P. P.

78 JUL. 1964