

404911



404911

Cl.:

C07C

SECCION TECNICA

CLASIFICACION I. P. C.

CLASE \_\_\_\_\_

SUBCLASE \_\_\_\_\_

P A T E N T E

D E

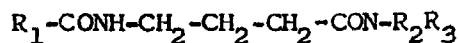
I N V E N C I O N

a favor de D. ARTURO BLADE FONT, D. JOSE GIMBERT ROURA y D. JOSE M<sup>a</sup> TORRES ESTEBAN, de nacionalidad mexicana el primero y española el segundo y tercero, domiciliados en Barcelona, calle Maestro Pérez Cabrero, 11, Ronda Gral. Mitre, 214 y Avda. Meridiana, 292, respectivamente, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DEL ACIDO 4-AMINO BUTIRICO".

## MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención tiene por objeto la preparación de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico (abreviado GABA), valiosos desde el punto de vista terapéutico, de la fórmula general:

5.



En esta fórmula  $R_1$  representa un radical alifático o aromático,  $R_2$  y  $R_3$  pueden ser iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbonado de 1 a 8 átomos de carbono.

10.

Los restos  $R_2$  y  $R_3$  pueden también constituir, juntamen-

404911



te con el átomo de Nitrógeno, un anillo de pirrolidina, de morfolina, de piperidina, de hidantoina mono o disubstituída en la posición 5, o de ácido barbitúrico mono o disubstituído en la posición 5. En estos últimos casos

5. el átomo de nitrógeno del resto  $NR_2R_3$  puede representar tanto el  $N_1$  como el  $N_3$  de los ureidos mencionados.

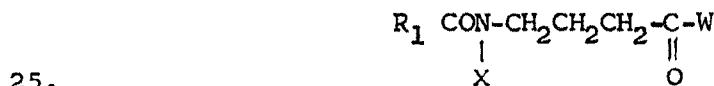
Como es bien sabido el GABA es un constituyente normal del tejido cerebral. Posee propiedades tranquilizantes y anticonvulsivantes pero su eficacia como

10. agente terapéutico se ve muy limitada por su escasa penetración a través de la barrera encefalohemática. Esta impermeabilidad de la barrera encefalohemática al GABA

impide la llegada al cerebro del GABA exógeno y por ello éste no ejerce prácticamente ningún efecto tera-

15. péutico. Los nuevos derivados de GABA correspondientes a la fórmula general antes indicada se distinguen por atravesar más fácilmente que el GABA la barrera encefalohemática y terapéuticamente resultan útiles como tranquilizantes de acción moderada.

20. El procedimiento de preparación de dichos derivados comienza con la activación del grupo carboxilo de los ácidos 4-(N-acilamino)-butíricos, transformando éstos en compuesto de la fórmula general:

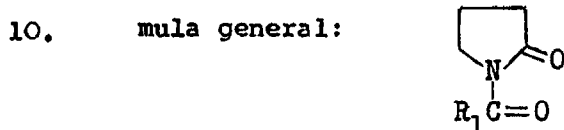


donde  $R_1$  representa un resto alifático o aromático, W representa un átomo de cloro o de bromo, un radical diclorofosfórico, un radical alquiloxicarboniloxi con un

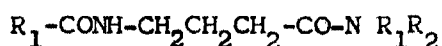


resto alquilo de 2 a 5 átomos de carbono, un radical aciloxi alifático ramificado, un radical alquil- ó aril-sulfoniloxi, un radical dimetilformiminiosulfiniloxi o un radical O-dialquil-isoureido, y X representa un hidró-

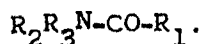
5. geno. Considerados juntamente X y W pueden representar también un enlace entre el átomo de nitrógeno y el carbonilo del resto butirilo, de manera que como caso particular de la fórmula general antes representada deben considerarse también las N-acil-butirolactamas de fórmula general:



que al igual que los compuestos de fórmula  $\text{R}_1\text{CONH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{W}$ , al reaccionar seguidamente con las aminas de fórmula  $\text{ANR}_2\text{R}_3$ , donde  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  tienen los significados antes mencionados y A representa un hidrógeno o un ión alcalino, proporcionan los nuevos derivados:



20. En general, la reacción de las N-acilbutirolactamas con las aminas  $\text{R}_2\text{R}_3\text{NH}$  es menos limpia, ya que como productos secundarios se forman las N-acilaminas:



25. La preparación de los ácidos 4(N-acilamino)-butíricos a partir del GABA se realiza siguiendo los métodos generales descritos en la literatura para la N-acilación de aminoácidos.

Para transformar los ácidos 4(N-acilamino)-butíricos en los diferentes derivados activados  $\text{R}_1\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$



O  
||  
C-W antes mencionados, se hacen reaccionar dichos ácidos, a baja temperatura, con un equivalente de alguno de los siguientes reactivos, según el derivado que se quiera utilizar en la posterior reacción con las aminas:

5. a) con cloruro o bromuro de tionilo, de fósforo o de oxalilo, obteniendo así el derivado activado donde W es igual a un átomo de cloro o de bromo;

b) con oxiclорuro de fósforo, y dos equivalentes de amina terciaria (W igual entonces a un radical diclorofosfórico);

10. c) con un cloruro o bromuro de alquiloxicarbonilo de 2 a 5 átomos de carbono en el resto alquilo preferentemente ramificado, y en presencia de un equivalente de la amina terciaria (W igual entonces al radical alquiloxicarboniloxi correspondiente);

15. d) con un cloruro o bromuro de acilo alifático ramificado, como el isovalerilo, dietilacetilo o trimetilacetilo, y en presencia de un equivalente de amina terciaria (W igual entonces al radical aciloxi correspondiente);

20. e) con un cloruro o bromuro de alquil o aril-sulfonilo como el metan-, bencen- ó p-toluensulfonilo, en presencia de dos equivalentes de amina terciaria (W igual entonces al radical alquil o aril-sulfoniloxi correspondiente);

25. f) con el N-cloruro-clorosulfito de dimetilformiminio (W igual entonces al radical dimetilforminio-sulfiniloxi);



404911

g) con 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroqui-  
noleina (W igual entonces al radical etoxicarboniloxi);

h) con dialquilcarbodiimidias, como la dici-  
clohexilcarbodiimida (W igual entonces al radical O-dial-  
quil-isoureido correspondiente).

5.

Cuando la activación de los ácidos 4-(N-acil-  
amino)-butíricos se realiza con los reactivos mencionados  
en b), g) y h), se añade también al medio de reacción  
la amina  $R_2R_3NA$  escogida para que vaya reaccionando con  
el derivado activado a medida que éste se forma.

10.

La activación de los ácidos 4-(N-acil-amino)-bu-  
tíricos mediante su transformación en N-acil-butirolac-  
tamas se logra calentando el GABA o los mismos ácidos  
4(N-acilamino)-butíricos con un exceso de anhídrido

15.

$(R_1CO)_2O$  ó de haluro de acilo  $R_1COZ$ , donde Z representa  
un halógeno, o sometiendo los derivados  $R_1CONHCH_2CH_2CH_2CO-W$   
a la acción de la temperatura o de las bases.

Los ejemplos siguientes sirven para explicar más  
detalladamente la invención sin por ello limitarla:

20.

Ejemplo 1: 4-Acetamido-butiramida.

Se agitan durante media hora 0,500 g. de ácido  
4-Acetamido-butírico (obtenido por reacción del GABA con  
exceso de anhídrido acético, a temperatura inferior a los  
80°) con 1,5 ml. de cloruro de tionilo, enfriando en  
baño de hielo y agua. Se destila al vacío y a temperatura  
ambiente el exceso de cloruro de tionilo.

25.

El residuo obtenido se trata durante 15 minu-  
tos y a temperatura ambiente con un exceso de amoníaco

404911



concentrado, después de lo cual se añade etanol y se eliminan al vacío los disolventes. Al residuo se le añaden etanol y tolueno y se vuelve a destilar a sequedad y al vacío para eliminar completamente el agua.

5. El residuo cristalizado se trata con 1 ml. de etanol y se añade cloruro de metileno para precipitar completamente el cloruro amónico que se separa seguidamente por filtración.

10. El filtrado se evapora a sequedad al vacío, se trata el residuo cristalino con acetato de etilo y se filtra obteniendo 0,300 g. de 4-Acetamido-butiramida cuyo punto de fusión sobre el banco de Kofler es de 113-114°.

Ejemplo 2: 4-Acetamido-butiramida.

15. La N-Acetilbutirolactama, preparada a partir de 103 g. de GABA por reacción de éste con 250 ml. de anhídrido acético a reflujo, se vierte sobre 250 ml. de amoníaco concentrado enfriado a 0-5°. Se deja agitando 16 horas a temperatura ambiente, se elimina el agua y
20. el exceso de amoníaco, destilando a sequedad al vacío y se recristaliza el residuo en 250 ml. de acetato de etilo. Se obtienen así 71 g. de 4-acetamido-butiramida con un punto de fusión de 114-115° y cuyo espectro infrarrojo es idéntico al del producto obtenido en el
25. ejemplo 1.

Ejemplo 3: 4-Acetamido-butiramida.

Se disuelve 1 g. de ácido 4-acetamido-butírico en 10 ml. de cloruro de metileno y 1 ml. de trietilamina.



Se enfría a  $-5^{\circ}$ , se añade 0,70 ml. de cloroformiato de etilo y se deja 10 minutos a la misma temperatura después de lo cual se hace pasar una corriente de amoníaco gaseoso y seco durante 2 horas.

5. Se evapora a sequedad, se agregan 70 ml. de acetona y se calienta a ebullición durante 5 minutos para disolver el producto. Se filtra el cloruro de amonio y el clorhidrato de trietilamina insolubles, se evapora a sequedad y se disgrega el residuo cristalizado con acetato de etilo, obteniendo 0,80 g. de 4-acetamido-butiramida.

Ejemplo 4: 4-Acetamido-butiril-anilina.

15. Se trata una solución enfriada a  $-10^{\circ}$  de 1,5 g. de ácido 4-acetamido-butírico en 10 ml. de cloruro de metileno y 1,45 ml. de trietilamina con 1 ml. de cloroformiato de etilo.

20. Después de 5 minutos a la misma temperatura se agrega 1 ml. de anilina. Se deja reaccionar 2 horas a temperatura ambiente, se lava con ácido clorhídrico 2N y se evapora el disolvente. El residuo cristalizado se disgrega en éter etílico y se filtra, recogiendo 1,4 g. de 4-acetilamino-butiril-anilina que funde sobre el banco de Kofler a  $130^{\circ}$ .

Ejemplo 5: 4-Acetamido-N-etil-butiramida.

25. Se procede como en el ejemplo 4 pero en lugar de anilina se añade 0,5 ml. de etilamina acuosa al 70%.

Después de una hora de reacción a temperatura ambiente se concentra al vacío y se trata el residuo con

404911



tetrahidrofurano. Se separa por filtración el clórhidrato de trietilamina insoluble y el filtrado se evapora a sequedad. Al agregar acetato de etilo el residuo cristaliza, obteniéndose 0,80 g. de 4-Acetilamino-N-etilbutiramida con un punto de fusión de 80-84°.

5.

Ejemplo 6: 4-Acetamido-N,N-diciclohexil-butiramida.

Se procede como en el ejemplo 4, pero en lugar de anilina se añaden 2 ml. de diciclohexilamina. Después de 20 horas de reacción a temperatura ambiente se evapora a sequedad, se añade éter y se separan por filtración los clorhidratos de diciclohexilamina y de trietilamina. El filtrado se lava con HCl 1 N y se concentra a sequedad. El residuo cristaliza por adición de agua, obteniéndose 1,15 g. de 4-acetilamino-N,N-diciclohexilbutiramida. Sobre el banco de Kofler el producto funde aproximadamente a 70°, solidifica y vuelve a fundir a 109°.

10.

15.

Ejemplo 7: 4-Acetamido-N,N-diciclohexil-butiramida.

Se disuelven 1,5 g. de ácido 4-acetamido-butírico en 15 ml. de cloruro de metileno y 2 ml. de diciclohexilamina. Se enfría a -12°, se añaden 0,95 ml. de oxícloruro de fósforo y seguidamente se agregan, gota a gota 2,9 ml. de trietilamina.

20.

Se deja reaccionar 1 hora a -5° y después otra hora a temperatura ambiente.

25.

Se diluye con cloruro de metileno, se lava con HCl 1 N y se evapora a sequedad. El residuo se trata con éter, se filtra para separar el clorhidrato de diciclohe-

404911



xilamina insoluble y se concentra nuevamente. El residuo cristaliza al agregar éter isopropílico, obteniendo así la 4-acetamido-N,N-diciclohexil-butiramida, idéntica al producto descrito en el ejemplo anterior.

5. Ejemplo 8: 4-Acetamido-N,N-diciclohexil-butiramida.

Se disuelven 1,5 g. de ácido 4-Acetamidobutírico en 10 ml. de cloruro de metileno y 1,45 ml. de tricetilamina. Se enfría la solución a  $-3^{\circ}$  y se añaden 1,25 ml. de cloruro de pivaloilo. Después de 15 min. a la misma temperatura se añade una solución de 2ml. de diciclohexilamina en 5 ml. de cloruro de metileno. Se deja 1 hora a  $0^{\circ}$  y después 30 minutos a temperatura ambiente. El producto se recupera finalmente de la manera descrita en el ejemplo 7.

10. Ejemplo 9: 4-Acetamido-N,N-diciclohexil-butiramida.

Se disuelven 1,45 g. de ácido 4-Acetamidobutírico en 15 ml. de cloruro de metileno y 2 ml. de diciclohexilamina. Se agregan 2,5 g. de diciclohexilcarbodiimida y se deja agitar 25 horas a temperatura ambiente.

20. Se diluye con cloruro de metileno, se separa por filtración la diciclohexilurea, se lava el filtrado con HCl 1 N y se evapora a sequedad. El residuo se trata con éter, se filtra para separar el clorhidrato de diciclohexilamina y se concentra nuevamente a sequedad. Al agregar 25. éter isopropílico al residuo cristaliza el producto, idéntico al obtenido en el ejemplo 6.

Ejemplo 10: 4-Acetamido-N,N-diciclohexil-butiramida.

Se disuelven 1,5 g. de ácido 4-Acetamidobutírico

404911



- en 15 ml. de cloruro de metileno y 2 ml. de diciclohexilamina. Se agregan 3 g. de 1-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinoleína y se agita durante varios días a temperatura ambiente. Se diluye con cloruro de metileno, se lava con HCl 1 N y se concentra a sequedad. El residuo se trata con éter, se filtra el clorhidrato de diciclohexilamina y el filtrado se evapora a sequedad. Por adición de éter isopropílico al residuo cristaliza la 4-acetamido-N,N-diciclohexil-butiramida.
- 5.
10. Ejemplo 11: 4-Acetamido-N,N-diciclohexil-butiramida.  
A una suspensión de 1,45 g. de ácido 4-acetamidobutírico en 5 ml. de cloruro de metileno se le agrega una solución de N-cloruro-clorosulfito de dimetilformimino preparada por reacción a  $-5^{\circ}$  de 0,9 ml. de dimetilformamida con 0,75 ml. de cloruro de tionilo. Se deja agitando 90 minutos a  $0^{\circ}$  y la solución obtenida se adiciona a 4 ml. de diciclohexilamina disuelta en 15 ml. de cloruro de metileno. Se agita a  $0^{\circ}$  durante 1 hora y después durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se diluye con éter y se filtra el clorhidrato de diciclohexilamina. Se lava el filtrado con HCl 1 N y se evapora a sequedad. Por adición de éter isopropílico al residuo cristaliza la 4-acetamido-N,N-diciclohexil-butiramida.
- 15.
- 20.
25. Ejemplo 12: 4-Acetamido-N,N-diciclohexilbutiramida.  
Se agrega 2,1 g. de pentacloruro de fósforo a una suspensión de 1,5 g. de ácido 4-acetamidobutírico en 5 ml. de benceno anhidro y se agita vigorosamente. Al



- poco tiempo aparece un precipitado blanco de cloruro de 4-acetamidobutirilo el cual se separa por filtración y disuelve en 15 ml. de cloruro de metileno. Esta solución se enfría a  $-5^{\circ}$  y se trata con 4 ml. de
5. diciclohexilamina disuelta en 5 ml. de cloruro de metileno. Después de 1 hora a  $0^{\circ}$  y otra más a temperatura ambiente se lava con HCl 1 N y se evapora a sequedad. Se agrega éter, se filtra para separar el clorhidrato de diciclohexilamina insoluble y se vuelve a concentrar
10. a sequedad. Por adición de éter isopropílico se obtienen 0,75 g. de producto idéntico al descrito en el ejemplo 6.

Ejemplo 13: 3-(4-Acetamido)butiril-5,5-difenil-hidantoina.

- Se disuelve 1,5 g. de ácido 4-Acetamido-butírico
15. en 8 ml. de cloruro de metileno y 1,45 ml. de trietilamina. Se enfría a  $-5^{\circ}$  y se añade 1 ml. de cloroformiato de etilo disuelto en 7 ml. de cloruro de etileno.

- Se agita 15 minutos a la misma temperatura y se agrega una solución de 1,7 g. de difenilhidantoina en
20. 4,5 ml. de piridina y 10 ml. de cloruro de metileno. Se agita 2 horas a temperatura ambiente y se evapora a sequedad al vacío.

- El residuo cristaliza al añadir éter, obteniéndose 1,4 g. de 3-(4-Acetilamino)butiril-5,5-difenilhi-
25. dantoina que funde sobre el banco de Kofler a  $170-175^{\circ}$ , descomponiéndose en 5,5-difenilhidantoina y N-acetilbutirolactama. La estructura del compuesto se deduce de su análisis elemental, del examen de su espectro infra-



rojo y de su inestabilidad a los álcalis, característica de las 3-acilhidantoinas.

Ejemplo 14: 3-(4-Acetamido)butiril-5,5-difenilhidantoina.

5. Se disuelven 12 g. de ácido 4-acetamido butírico en 60 ml. de cloruro de metileno y 11,6 ml. de trietilamina. Se enfría a  $-10^{\circ}$  y se añaden 8 ml. de cloroformiato de etilo disueltos en 60 ml. de cloruro de metileno.

10. Después de 10 minutos de agitación a la misma temperatura se agregan 17 g. de 5,5-difenilhidantoina sódica. Se agita 1 hora a  $0^{\circ}$  y otra hora a temperatura ambiente. Se lava con HCl 1N, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad al vacío. El residuo cristaliza al añadir éter, obteniéndose 21 g. de 3(4-Acetilamino)butiril-5,5-difenilhidantoina.

15. Ejemplo 15: 1-(4-Acetamido)butiril-5,5-difenilhidantoina.

20. Se disuelven 144 g. de ácido 4-Acetamido butírico en 140 ml. de trietilamina y 840 ml. de una mezcla 1:1 de cloruro de metileno y de dimetilformamida. Se enfría a  $-10^{\circ}$  y se añaden, agitando, 96 ml. de cloroformiato de etilo. Después de 5 minutos se agregan 60 g. de 5,5-difenilhidantoina sódica, observándose su disolución a los pocos minutos debido a su transformación en 3-(4-acetilamino)-butiril-5,5-difenilhidantoina. Se agregan lentamente 100 ml. de piridina para provocar la acilación del otro nitrógeno del ciclo hidantofínico y la posterior transformación de la 1,3-di(4-acetilamino)butiril-5,5-difenilhidantoina así formada en 1-(4-acetilamino)butiril-

25.



5,5-difenilhidantofna por escisión del resto 3-acilo.

La adición de la piridina dura una hora. Se agita después 2 horas a 0-20°, se diluye en cloruro de metileno, se lava con HCl 5N y se concentra al vacío.

5. El residuo se reparte entre éter y solución de bicarbonato sódico en la cual se disuelve el producto.

Por acidificación de la solución alcalina, extracción con cloruro de metileno y cristalización en hexano, se obtienen 52 g. de 1-(4-acetilamino)butiril-5,5-difenilhidantofna que funde a 176° sobre el banco de Kofler sin descomponerse. La estructura del producto se deduce de su análisis elemental, de su espectro infrarrojo y de su estabilidad relativa frente a los álcalis.

15. Ejemplo 16: Acido 1-(4-Acetamido)butiril-5,5-dietilbarbitúrico.

Se disuelven 1,5 g. de ácido 4-Acetamido-butírico en 8 ml. de cloruro de metileno y 1,45 ml. de trietilamina. Se enfría a -10°, se añade agitando 1 ml. de cloroformiato de etilo y 3 minutos más tarde se agregan 1,5 g. de 5,5-dietil-barbiturato sódico seguido de 7 ml. de una mezcla 1:1 de cloruro de metileno y dimetilformamida. Se agita durante 3 horas a 0-20°, se diluye en cloruro de metileno, se lava con HCl 2 N, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad al vacío.

El residuo se cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con mezclas cloruro de metileno-MeOH los di-



ferentes componentes. Las fracciones que según la cromatografía en capa fina contienen el producto buscado se reúnen y evaporan a sequedad al vacío.

5. El residuo cristaliza al añadirle éter, obteniendo 0,35 g. de ácido 1-(4-Acetilamino)butiril-5,5-dietilbarbitúrico que funde a 95° sobre el banco de Kofler. Su estructura se deduce de su análisis elemental y de su espectro infrarrojo.

10. Ejemplo 17: Acido 1-(4-Acetamido)-butiril-5-etil-5-fenilbarbitúrico.

Se disuelven 3 g. de ácido 4-acetamido-butírico en 15 ml. de cloruro de metileno y 2,9 ml. de trietilamina.

15. Se enfría a -10°, se añaden 2 ml. de cloroformiato de etilo y después de 5 minutos a la misma temperatura se agrega una solución de 2,4 g. de fenobarbital en 7 ml. de cloruro de metileno y 3 ml. de dimetilformamida. Se deja agitando 30 minutos a la misma temperatura, se agrega lentamente una solución de 0,5 ml. de piridina en 20. 3 ml. de cloruro de metileno y se agita 1 hora a temperatura ambiente.

Se diluye con cloruro de metileno, se lava con HCl 1N, se seca y se condensa al vacío.

25. El residuo cristaliza al añadir éter etílico, obteniendo 1,5 g. de ácido 1-(4-acetamido)butiril-5-etil-5-fenilbarbitúrico que funde a 160° sobre el banco de Kofler.

Su estructura se deduce de su análisis elemental

404911



y de su espectro infrarrojo.

Ejemplo 18: 4-Benzamido-butiramida.

Se disuelven 1,070 g. de ácido 4-benzamido-butírico, obtenido por benzoylación del GABA, en 10 ml.

5. de cloruro de metileno y 0,80 ml. de trietilamina. Se enfría a -5º y se añaden, gota a gota y agitando, 0,55 ml. de cloroformiato de etilo.

10. Se deja agitar 5 minutos a la misma temperatura y seguidamente se hace pasar amoníaco gaseoso a través de la suspensión durante 30-60 minutos.

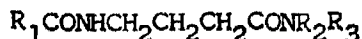
15. Se concentra a sequedad, se añade tetrahidrofurano, se calienta para disolver el producto, se filtra para separar el clorhidrato de trietilamina insoluble y se evapora a sequedad. El residuo cristalizado se trata con cloruro de metileno y se filtra, obteniendo 0,730 g. de 4-benzamido-butiramida que funde a 127º sobre el banco de Kofler.

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

20. 1.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, de la fórmula general:



404911



- donde  $R_1$  representa un radical alquilo o arilo;  $R_2$  y  $R_3$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbonado de 1 a 8 átomos de carbono o pueden constituir juntamente con el átomo de nitrógeno un anillo de pirrolidina, de morfolina, de piperidina, de hidantoina mono o disustituida en la posición 5, ó de ácido barbitúrico mono o disustituido en la posición 5, caracterizado por comprender la reacción de un compuesto de fórmula general  $R_2R_3NA$  donde  $R_2$  y  $R_3$  tienen los significados antes descritos y A representa un hidrógeno o un ión alcalino, con un derivado activado del ácido 4-aminobutírico representado por la fórmula general:



- donde  $R_1$  tiene el significado antes mencionado, W representa un átomo de cloro o de bromo, un radical diclorofosfórico, un radical alquiloxicarboniloxi con un resto alquilo de 2 a 5 átomos de carbono, un radical aciloxi alifático ramificado, un radical alquil- ó aril-sulfoniloxi, un radical dimetilformiminio-sulfoniloxi o un radical O-dialquil-isoureido, y X representa un hidrógeno ó, considerados juntamente, X y W representan un enlace entre el nitrógeno y el carbonilo del resto butirilo.
- 20.
- 25.

2.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto



$R_2R_3NA$ , donde  $R_2$ ,  $R_3$  y A tienen los significados antes mencionados, con un derivado activado de la fórmula general antes indicada, donde X sea igual a hidrógeno y W sea igual a cloro o bromo, obtenido por reacción de

5. un ácido  $R_1CONHCH_2CH_2CH_2CO_2H$ , donde  $R_1$  es un radical alcohilo o arilo, con cloruro o bromuro de tionilo, de fósforo o de oxalilo.

3.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto  $R_2R_3NA$ , donde  $R_2$ ,  $R_3$  y A tienen los significados mencionados, con un derivado activado de la fórmula general antes indicada, donde X sea igual a hidrógeno y W sea igual a un resto diclorofosfórico, obtenido por

10. reacción en medio orgánico de un ácido  $R_1CONH_2CH_2CH_2CH_2CO_2H$  donde  $R_1$  es un radical alcohilo o arilo, con un equivalente de oxiclорuro de fósforo en presencia de amina terciaria y del compuesto  $R_2R_3NA$ .

4.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto  $R_2R_3NA$ , donde  $R_2$ ,  $R_3$  y A tienen los significados antes mencionados, con un derivado activado de la fórmula general antes indicada, donde X sea igual a un hidrógeno y W sea igual a un radical alquiloxicarboniloxi, obtenido por reacción en medio orgánico de un ácido -  $R_1CONHCH_2CH_2CH_2CO_2H$ , donde  $R_1$  es un radical alcohilo o arilo, con un equivalente de un cloroformiato de alcohilo



de 2 a 5 átomos de carbono y en presencia de amina terciaria.

- 5.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto  $R_2R_3NA$ , donde  $R_2$ ,  $R_3$  y A tienen los significados antes mencionados, con un derivado activado de la fórmula general antes indicada, donde X sea igual a un hidrógeno y W sea igual a un radical etoxicarboniloxi obtenido por reacción, en medio orgánico, de un ácido  $R_1CONCH_2CH_2CH_2CO_2H$ , donde  $R_1$  es un radical alquilo o arilo, con la 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinoleína y en presencia del compuesto  $R_2R_3NA$ .
5. 10.
- 6.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto  $R_2R_3NA$ , donde  $R_2$ ,  $R_3$  y A tienen los significados antes mencionados, con un derivado activado de la fórmula general antes indicada, donde X sea igual a un hidrógeno y W sea igual a un radical aciloxi ramificado, obtenido por reacción en medio orgánico de un ácido  $R_1CONHCH_2CH_2CH_2CO_2H$  donde  $R_1$  es un resto alquilo o arilo, con un equivalente de halogenuro de acilo ramificado en presencia de una amina terciaria.
15. 20.
- 7.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto  $R_2R_3NA$ , donde  $R_2$ ,  $R_3$  y A tienen los significados menciona-
- 25.



dos, con un derivado activado de la fórmula general antes indicada, donde X sea igual a un hidrógeno y W sea igual a un radical O-dialquil-isoureido, obtenido por reacción en medio orgánico de un ácido  $R_1\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , donde  $R_1$  es un resto alquilo o arilo, con una dialcohol-carbodiimida y en presencia del compuesto  $R_2R_3\text{NA}$ .

5.

8.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto

10.

$R_2R_3\text{NA}$ , donde  $R_2$ ,  $R_3$  y A tienen los significados antes mencionados, con un derivado activado de la fórmula general antes indicada, donde X sea igual a un hidrógeno y W sea igual a un radical alquil- ó aril-sulfoniloxi- obtenido en medio orgánico de un ácido  $R_1\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,

15.

donde  $R_1$  es un resto de alquilo o arilo, con un haluro de alquil- ó aril-sulfonilo, en presencia de una amina terciaria.

9.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto  $R_2R_3\text{NA}$ , donde  $R_2$ ,  $R_3$  y A tienen los significados antes mencionados, con un derivado activado de la fórmula general indicada, donde X sea un hidrógeno y W un radical dimetilformiminosulfoniloxi preparado por reacción en medio orgánico de un ácido  $R_1\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ , donde  $R_1$  es un resto alquilo o arilo, con un equivalente de N-cloruro-clorosulfito de dimetilformiminio.

20.

25.

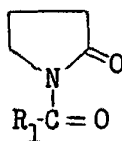
10.- Procedimiento para la obtención de nuevos



derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto  $R_2R_3NA$ , donde  $R_2$ ,  $R_3$  y  $A$  tienen los significados antes mencionados, con una N-acil-lactama de la fórmula general:

5.

ral:



donde  $R_1$  es un resto alquilo o arilo, obtenida por reacción a temperatura elevada del ácido 4-aminobutírico con un exceso de anhídrido  $(R_1CO)_2O$  ó de haluro de acilo de fórmula  $R_1COZ$  en donde  $Z$  representa un halógeno.

10.

11.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de que para la obtención de 4-Acetamidobutiramida, se hace reaccionar el cloruro del ácido 4-Acetamidobutírico con amoníaco.

15.

12.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 11, que se caracteriza por el hecho de que para la preparación de la 4-Acetamidobutiramida, se hace reaccionar la N-acetil-4-butirolactama con amoníaco.

20.

13.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 11, caracterizado por hacer reaccionar, en medio orgánico, el ácido 4-acetamidobutírico, primero con cloroforniato de etilo en presencia de trietilamina y seguida-



404911

mente con amoníaco.

5. 14.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de que para la obtención de 4-acetamidobutirilánilina se hace reaccionar primero, en medio orgánico, el ácido 4-acetamidobutírico con cloroformiato de etilo en presencia de trietilamina, y, seguidamente, con anilina.

10. 15.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de que para la obtención de 4-Acetamido-N-etil-butiramida se hace reaccionar primero el ácido 4-acetamidobutírico con cloroformiato de etilo en presencia de trietilamina, y, seguidamente con etilamina.

20. 16.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de que para la obtención de 4-Acetamido-N,N-diciclohexil-butiramida se hace reaccionar en medio orgánico, primero el ácido 4-acetamidobutírico con cloroformiato de etilo en presencia de trietilamina, y, seguidamente, con diciclohexilamina.

25. 17.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 16, caracterizado por hacer reaccionar en medio orgánico el ácido 4-acetamidobutírico con oxiclóruo de fósforo en presencia de trietilamina y de diciclohe-

404911



xilamina.

18.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de que para la obtención de la 3-(4-acetamido)-butiril-5,5-difenilhidantoina se trata en medio orgánico el ácido 4-acetamidobutírico con cloroformiato de etilo en presencia de trietilamina, haciendo reaccionar seguidamente el anhídrido mixto así formado con 5,5-difenilhidantoina en presencia de piridina.

19.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 18, caracterizado por hacer reaccionar en medio orgánico la 5,5-difenilhidantoina sódica con el anhídrido mixto preparado en medio orgánico por reacción del ácido 4-acetamidobutírico con cloroformiato de etilo y trietilamina.

20.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de que para la preparación de 1-(4-acetamido)butirildifenilhidantoina se hace reaccionar en presencia de piridina, la 5,5-difenilhidantoina sódica con un exceso del anhídrido mixto formado por reacción del ácido 4-acetamidobutírico con cloroformiato de etilo y trietilamina.

21.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de que para la



obtención del ácido 1-(4-acetamido)-butiril-5,5-dietilbarbitúrico se hace reaccionar en medio orgánico el 5,5-dietilbarbiturato sódico con el anhídrido mixto formado por reacción del ácido 4-acetamidobutírico con cloroformiato de etilo y trietilamina.

5.

22.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de que para la obtención del ácido 1-(4-acetamido)-butiril-5-etil-5-fenilbarbitúrico, se hace reaccionar en medio orgánico y en presencia de piridina, el ácido 5-etil-5-fenilbarbitúrico con el anhídrido mixto formado por reacción del ácido 4-acetamidobutírico con cloroformiato de etilo y trietilamina.

10.

23.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico, según la reivindicación 1, que se caracteriza por el hecho de que para la preparación de la 4-benzamidobutiramida se hace reaccionar con amoníaco el anhídrido mixto formado por tratamiento del ácido 4-benzamidobutírico con cloroformiato de etilo y trietilamina.

15.

20.

24.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados del ácido 4-aminobutírico.



La presente memoria consta de veinticuatro ho-  
jas foliadas, escritas por una sola cara.

Madrid, a 14.JUL.1972

ARTURO BLADE FONT  
JOSE GIMBERT ROURA  
JOSE M<sup>a</sup> TORRES ESTEBAN

p.a.

J. TORTRAS

p.p.

A. GUILLEUMAS