

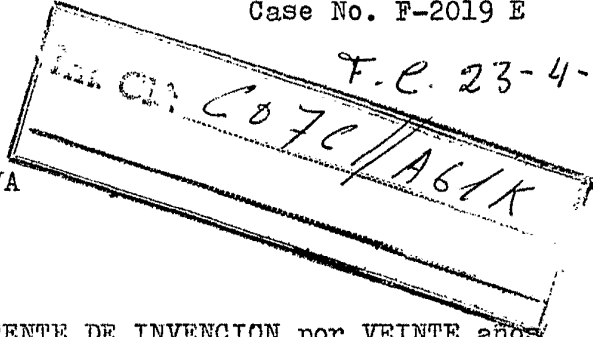
4 1 7 0 1 6



P.- 54.324

Case No. F-2019 E

F.E. 23-4-75



MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

entidad japonesa

establecida en 14, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku, Osaka,  
Japón

Por: "UN METODO DE PRODUCIR ACIDO  $\gamma$ -AMINO- $\beta$ -HIDROXIBUTA-  
NOICO" (Clase Internacional C07c)

14.6.73  
C.M.H.

414616



5 La presente invención se refiere a un procedimiento para producir ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico. Más en particular, se refiere a un procedimiento para producir ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico por hidrólisis de amida del ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico.

El ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico a obtener por el procedimiento de la presente invención es un aminoácido conocido por la abreviatura GABOB, y se sabe que es una medicina útil como remedio para una función cerebral.

10 Se ha hallado ahora que el GABOB puede ser producido fácilmente por hidrólisis de amida del ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico.

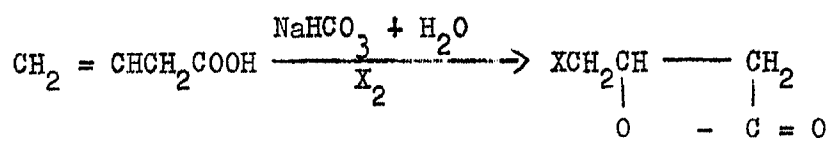
15 La amida del ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico a usar en la presente invención es un compuesto nuevo que no era conocido antes. Por tanto, se explicará en primer lugar la producción de la amida del ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico.

20 Según un método, se añade ácido vinilacético a una solución acuosa de bicarbonato sódico, y luego se trata con un halógeno, para formar una  $\gamma$ -halo- $\beta$ -butirolactona. Este producto es añadido a un exceso de una solución acuosa de amoníaco. En esta etapa se disocia el anillo de lactona de una  $\beta$ -butirolactona, y luego se somete a una aminación por vía de formación de anillo epóxido. Así, se obtiene,  
25 en forma de cristales incoloros, la amida del ácido  $\gamma$ -ami-

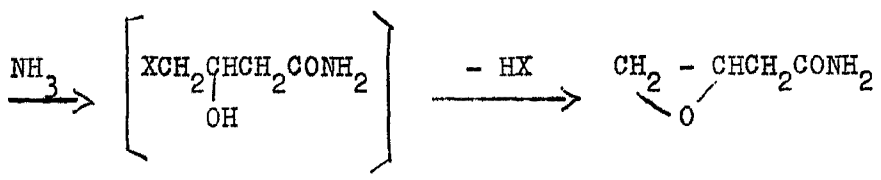


414616

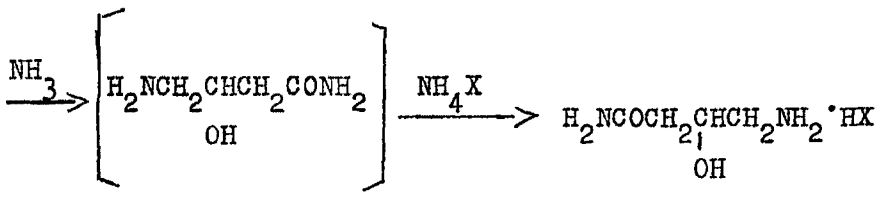
no- $\beta$ -hidroxibutanoico en forma de sal de haluro de hidróge  
 no. Si se desea, esta sal puede ser convertida fácilmente en  
 amida libre del ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico, por  
 un tratamiento con resina de intercambio de iones. Estas reac  
 5 ciones son ilustradas por las siguientes fórmulas de reacción.



10



15



donde X representa un átomo de halógeno.

20

Otro y más preferible método para producir amida  
 del ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico, o sus sales, consis  
 te en tratar  $\gamma$ -cloro- $\beta$ -hidroxibutironitrilo con peróxido  
 de hidrógeno, en una solución alcalina acuosa, para formar  
 amida del ácido  $\gamma$ -cloro- $\beta$ -hidroxibutanoico, que luego se  
 25 hace reaccionar con amoníaco. Estas reacciones son ilustra-



414616



de cloruro de hidrógeno de la amida del ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -  
-hidroxibutanoico (IV).

El compuesto intermedio (I) y el producto (IV) son,  
ambos, compuestos nuevos.

5 El compuesto de partida  $\gamma$ -cloro- $\beta$ -hidroxibuti  
ronitrilo a usar en el anterior procedimiento puede ser pro  
ducido industrialmente con facilidad a partir de epiclorhi  
drina y cianuro de hidrógeno.

10 En la ejecución del anterior procedimiento se ha  
ce reaccionar una solución acuosa alcalina de peróxido de hi  
drógeno con  $\gamma$ -cloro- $\beta$ -hidroxibutironitrilo. Los álcalis  
que pueden ser usados son hidróxidos de metales alcalinos  
y de metales alcalino-térreos, amoníaco y aminas. Sin embar  
15 go, en general, es ventajoso usar hidróxidos de metales al  
calinos y amoníaco, que son favorables para la sencillez del  
trabajo, y son baratos y están fácilmente disponibles. Si la  
cantidad de peróxido de hidrógeno es al menos de dos moles  
por mol de  $\gamma$ -cloro- $\beta$ -hidroxibutironitrilo, la reacción se  
desarrollará. Sin embargo, si se toman en consideración el  
20 tiempo de reacción y el hecho de que el exceso de peróxido  
de hidrógeno se ha de descomponer al final de la reacción,  
es preferible usar peróxido de hidrógeno en una cantidad de  
3 a 6 moles por mol del nitrilo. La concentración del peró  
xido de hidrógeno acuoso a usar es de 5 a 85%, preferiblemen  
25 te de 25 a 35%. Es importante controlar la concentración de

14.6.73

C.M.H.

414616



iones hidrógeno en la reacción. Esta puede ser mantenida a un pH de 7,5 a 9,5. Sin embargo, para reducir a un mínimo las reacciones secundarias y hacer que la reacción transcurre rápidamente, es deseable mantener el Ph entre 8,0 y 8,5.

5 Para mantener la concentración de ión hidrógeno a un valor deseado se puede añadir gota a gota una solución acuosa alcalina de 0,1 a 1,5 normal. Sin embargo, es conveniente usar una solución acuosa alcalina de 1 a 3 normal, para sencillez de trabajo. Esta reacción puede ser efectuada a una temperatura de 5 a 50°C. Sin embargo, para controlar fácilmente la

10 reacción, es deseable mantener la temperatura entre 20 y 25°C. El tiempo de reacción es generalmente de 4 a 8 horas. Al final de la reacción se descompone y elimina un exceso de peróxido de hidrógeno. Se puede usar cualquier agente de

15 descomposición ordinario que no reaccione con el producto de reacción. Tal agente es, por ejemplo, dióxido de manganeso, negro de paladio, óxido de platino y catalasa. Sin embargo, económicamente es ventajoso usar el barato dióxido de

20 manganeso. Sólo una cantidad catalítica de dióxido de manganeso es suficiente para este fin. Sin embargo, en consideración al tiempo de descomposición, es preferible usarlo en una cantidad algo mayor. La temperatura de descomposición puede ser la temperatura ambiente pero, en consideración a la reacción exotérmica, es deseable reducir la temperatura

25 a 0 hasta 5°C mediante enfriamiento exterior. El tiempo de

414616



descomposición es usualmente de 1 a 3 horas. Tras haber des-  
compuesto y eliminado el exceso de peróxido de hidrógeno, la  
mezcla de reacción es neutralizada con un ácido o una resina  
de intercambio de iones ácida, y luego es filtrada. El fil-  
5 trado es concentrado bajo presión reducida, y el concentra-  
do es aplicado para cubrir cualquier clase de soporte, tal  
como, por ejemplo, Celite o un carbón activo, y es secado per-  
fectamente y purificado luego por cualquier clase de método,  
tal como, por ejemplo, cromatografía en columna. Por ejem-  
10 plo, cuando es eluido con acetato de etilo usando gel de sí-  
lice como relleno, y el eluyente es concentrado a menos de  
30°C, se obtendrán cristales blancos de la amida del ácido  
 $\gamma$ -cloro- $\beta$ -hidroxibutanoico buscada, con un rendimiento  
de no menos del 90%.

15 En la producción del compuesto buscado, amida del  
ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico, a partir de la amida del  
ácido  $\gamma$ -cloro- $\beta$ -hidroxibutanoico, una solución acuosa de  
la amida del ácido  $\gamma$ -cloro- $\beta$ -hidroxibutanoico es añadida  
gradualmente gota a gota a un exceso de solución acuosa de  
20 amoníaco. La temperatura durante la adición gota a gota pue-  
de ser mantenida a 5 - 50°C, preferiblemente 18 a 20°C. Si  
es necesario, se puede añadir de antemano carbonato amóni-  
co o cloruro amónico a la mezcla de reacción o se puede aña-  
dir una solución acuosa de amoníaco, o amoníaco, durante la  
25 reacción. La amida del ácido  $\gamma$ -cloro- $\beta$ -hidroxibutanoico

414616



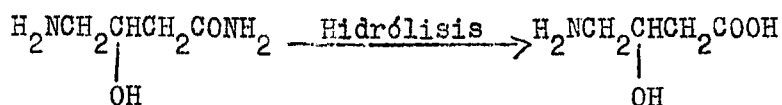
se añade usualmente durante 60 minutos a 1,5 horas. Tras la adición, se continúa una agitación a 15 hasta 25°C. El tiempo total de reacción es usualmente de 6 - 15 horas. Al final de la reacción, la mezcla de reacción es tratada con carbón activo, en lo que se requiera, y luego es concretada para formar cristales brutos de sal de cloruro de hidrógeno de la amida del ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico. Cuando estos cristales brutos son tratados con metanol, se obtendrán cristales incoloros con un rendimiento no menor del 90%. Si esta sal de cloruro de hidrógeno es tratada de manera ordinaria usando, por ejemplo, una resina de intercambio de iones, se obtienen cuantitativamente cristales de la amida libre del ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico.

La amida del ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico libre así obtenida es un cristal blanco que tiene un punto de fusión de 112 a 113°C. Su sal de bromuro de hidrógeno es un cristal incoloro que tiene un punto de fusión de 146 a 147°C. La sal de cloruro de hidrógeno es un cristal incoloro que tiene un punto de fusión de 127 a 130°C.

Según la invención, la amida libre, o una sal de la misma, es sometida a hidrólisis para producir el producto final deseado, es decir, ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico. Cuando se usa la amida libre, esta reacción está expresada por la siguiente fórmula de reacción:

25

414616



5 Se puede efectuar esta hidrólisis usando un ácido,  
un álcali o una resina intercambiadora de iones.

Los álcalis que se pueden usar son hidróxidos de metales alcalinos y metales alcalino-térreos, y carbonatos de metales alcalinos. Sin embargo, es preferible emplear los hidróxidos, debido a que el trabajo es simple y el tiempo de reacción es moderado.

10 Los ácidos que se pueden usar son ácidos minerales tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido perclórico. En algunos casos se pueden usar también ácidos orgánicos  
15 tales como, por ejemplo, ácido trifluoroacético y ácido fórmico.

Las resinas de intercambio de iones que se pueden usar son resinas de intercambio de cationes ácidas. Tales resinas de intercambio de cationes son, por ejemplo, Amberlite IR-120 y Amberlite 252 (marcas registradas en Rohm & Haas Company, EE.UU.), Dowex 50 (marca registrada de Dow Chemical Company, EE.UU.) y Zeo-Karb 225 (marca registrada de The Permutit Company Limited, Gran Bretaña).

25 El material de partida, amida del ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico, usado en la presente invención pue-

414616



de ser hidrolizado fácilmente bajo condiciones relativamente moderadas, de manera que no es necesario usar condiciones críticas o severas. Las condiciones para efectuar realmente la hidrólisis varían dependiendo de las clases del ácido,  
5 del álcali y de la resina de intercambio de iones.

Sin embargo, en el caso de usar un álcali se tenderá a formar ácido succínico como producto secundario, y por tanto será ventajoso efectuar la hidrólisis bajo condiciones tales que hagan mínima la formación del producto secundario.  
10 En general, es ventajoso usar el álcali como una solución acuosa de concentración de 1,7 a 11 normal, preferiblemente de 7 a 8 normal. La cantidad del álcali es 1,4 a 14 veces, preferiblemente 9 veces, mayor que la de la amida materia prima. En el caso de que la amida se use como sal de  
15 haluro de hidrógeno, la cantidad del álcali debe ser mayor, en al menos un equivalente molar respecto a ella. La hidrólisis alcalina transcurre incluso a temperatura ambiente, pero requiere un tiempo relativamente largo tal como, por ejemplo, de 20 a 24 horas. Por tanto, es preferible calentar ligeramente la mezcla de reacción, por ejemplo de 40 a 50°C,  
20 preferiblemente a aproximadamente 45°C, para reducir el tiempo de reacción a varias horas, por ejemplo 5 a 6 horas. Cuando la reacción se efectúa a tal temperatura aumentada, disminuirá la cantidad de producto secundario y el rendimiento  
25 del producto deseado se hará mayor de 80%. Cuando se usa

414616



hidróxido sódico como álcali, éste puede ser precipitado y eliminado como bicarbonato sódico introduciendo dióxido de carbono tras la reacción. En el caso de la hidrólisis alcalina, el producto buscado será obtenido como su sal metálica. Por tanto, si se desea, puede ser tratado con una resina de intercambio de iones a temperatura ambiente, para con-  
5 vertirle en el ácido libre.

Al efectuar la hidrólisis usando un ácido, se usa un ácido mineral de 1,5 a 12 normal, preferiblemente de 4  
10 a 5 normal, en cantidad de al menos un equivalente molar, preferiblemente de 3 a 10 veces más moles. También en este caso, si se calienta un poco la mezcla de reacción, por ejemplo de 50 a 70°C, se podrá completar la hidrólisis en un tiempo de 5 a 6 horas. Sin embargo, si se calienta demasiado se tenderá a producir secundariamente un producto deshidratado, ácido  $\gamma$ -aminocrotónico. Por tanto, es preferible  
15 efectuar la hidrólisis a aproximadamente 60°C. En general, en el caso de una hidrólisis ácida, el rendimiento será mayor del 70%, o de forma usual aproximadamente 80%.

Al efectuar la hidrólisis usando una resina de intercambio de iones, es preferible efectuarla bajo condiciones tan suaves que hagan mínima la formación del producto deshidratado, ácido  $\gamma$ -aminocrotónico. La cantidad de ácido  $\gamma$ -aminocrotónico es más o menos diferente, dependiendo  
20 de la cantidad de la resina de intercambio de iones, de la  
25

414616



temperatura de reacción y del tiempo de reacción. Por tanto, para hacer mínima la formación del producto secundario, en el caso de la hidrólisis con una resina de intercambio de cationes fuertemente ácida, es preferible emplear la resina en una cantidad de aproximadamente 4 moles (como capacidad de intercambio de iones) por mol de la amida a hidrolizar, y efectuar la hidrólisis a una temperatura moderada tal como 50 - 70°C, de preferencia aproximadamente 60°C, durante varias horas, preferiblemente durante aproximadamente seis horas. El rendimiento será 80% o más.

La invención será ilustrada por los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1

(A) Producción de amida del ácido  $\gamma$ -cloro- $\beta$ -hidroxibutanoico

Una solución acuosa de hidróxido sódico 2 normal, a 25°C, fué añadida a 3l ml (0,27 moles) de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30%, para ajustar que la concentración de iones hidrógeno fuese un pH de 8,5. Se añadieron a la mezcla de reacción 5,00 g (41,8 milimoles) de  $\gamma$ -cloro- $\beta$ -hidroxibutironitrilo, y luego se agitó la mezcla de reacción. A medida que se reducía el pH durante la reacción, se añadía una solución acuosa de hidróxido sódico 2 normal, para mantener el pH en 8,0 a 8,5. La reacción acabó en aproximadamente 4 horas. Tras enfriar a 0 hasta 5°C,

414616



se añadieron 0,5 g de dióxido de manganeso y la mezcla de  
reacción fué agitada durante una hora adicional. La mezcla  
fué neutralizada con un ácido, y luego fué filtrada. El fil-  
trado fué concentrado a 20 ml por debajo de 30°C, bajo pre-  
5 presión reducida, y fué mezclado bien con 30 g de Celite nº  
545 (producido por Jones Manvil Sales Co., EE.UU.), y la  
mezcla fué secada perfectamente bajo presión reducida, y  
eluida con acetato de etilo en 25 g de gel de sílice gel de  
sílice de 0,05 a 0,2 mm de tamaño, producido por Merck Co.,  
10 Alemania Federal). El eluyente fué concentrado por debajo  
de 30°C, bajo presión reducida, dando 5,39 g (rendimiento  
93,7%) de cristales incoloros. Las características de este  
producto fueron como sigue:  
p. de f. 68 - 70°C; IR  $\int_{\text{cm}^{-1}}^{\text{KBr}}$  3400 - 3000, 1660, 1620;  
15 RMN  $\int_{100\text{MC}}^{\text{D}_2\text{O}}$  4,30 (1H, dddd), 3,78 (1H, dd), 3,60 (1H, dd),  
2,63 (1H, dd); 2,53 (1H, dd);  
Análisis.- Calculado: C, 34,93%; H, 5,85%; N, 10,18%; Cl, 25,77%  
Hallado: C, 34,68%; H, 6,00%; N, 10,26%; Cl, 25,40%  
(B) Producción de clorhidrato de la amida del ácido  $\beta$ -amino-  
20 - $\beta$ -hidroxibutanoico.  
La amida del ácido  $\beta$ -cloro- $\beta$ -hidroxibutanoico  
(5,102 g) producida en (A) fué disuelta en 30 ml de agua y  
añadida gota a gota a 200 ml de una solución acuosa de 28%  
de amoníaco, durante 1 hora, mientras se agitaba. En este  
25 caso, la mezcla de reacción fué mantenida entre 18 y 20°C,

414616



mientras se seguía agitando durante 15 horas, y se trató con carbón activo, y luego se concentró bajo presión reducida, dando cristales brutos. Tras adición de metanol (20 ml) la mezcla fué aplicada para revestir 30 g de Celite nº 545, y se secó bajo presión reducida, y luego se eluyó con metanol. El eluyente fué concentrado, dando 5,46 g (rendimiento 95%) de cristales incoloros. Las características del producto fueron como sigue: p. de f. 129 - 132°C; IR  $\nu_{\text{cm}}^{\text{KBr}}$  3380, 1670, 1640; RMN  $\delta_{100\text{MC}}^{\text{D}_2\text{O}}$  4,28 (1H, dddd), 3,23 (1H, dd), 2,99 (1H, dd), 2,62 (1H, dd), 2,45 (1H, dd); Análisis.- Calculado: C, 31,08%; H, 7,17%; N, 18,12%; Cl, 22,93%. Hallado: C, 31,29%; H, 7,23%; N, 18,40%; Cl, 22,70%.

Ejemplo 2

Producción de amida del ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico.  
(A) Una solución acuosa (50 ml) de 5,48 g (40 milimoles) de amida del ácido  $\gamma$ -cloro- $\beta$ -hidroxibutanoico fué añadida gota a gota a una solución de carbonato amónico (1,9 g) en 28% de amoníaco acuoso (200 ml), a 18 hasta 20°C, durante una hora, con agitación. Tras acabar la adición gota a gota se siguió agitando la mezcla de reacción durante 6 horas, mientras se insuflaba amoníaco gaseoso en la solución para completar la reacción. La mezcla de reacción fué tratada con carbón activo, concentrada, disuelta de nuevo en 100 ml de agua, y pasada luego por 100 ml de Amberlite IRA-410 (resina de intercambio de aniones vendida por Rohm & Haas

414616



5 Company, EE.UU.). El eluyente y el agua de lavado (400 ml) fueron combinados y concentrados, dando 4,5 g (rendimiento 94,5%) de cristales incoloros de amida libre del ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico, con un punto de fusión de 111 a 113°C.

10 (B) Una solución acuosa (50 ml) de 5,25 g (34 milimoles) del clorhidrato de la amida del ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico fué pasada por 100 ml de Amberlite IRA-410 y fué lavada con agua (400 ml). El eluyente y el agua de lavado fueron combinados entre sí y concentrados, dando 3,98 g (rendimiento 98,5%) de cristales incoloros de amida del ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico. Las características del producto fueron las siguientes: p. de f. 112 - 114°C; IR  $\text{KBr}$   $\text{cm}^{-1}$  3400, 1670, 1640; RMN  $\text{D}_2\text{O}$   $\text{100MC}$  4,00 (1H, dddd), 2,77 (1H, dd), 2,60 (1H, dd), 2,51 (1H, dd), 2,35 (1H, dd);

15 Análisis.- Calculado: C, 40,66%; H, 8,53%; N, 23,71%

Hallado: C, 40,42%; H, 8,40%; N, 23,45%

### Ejemplo 3

Hidrólisis con hidróxido sódico

20 Una solución acuosa de hidróxido sódico (70 ml) 7,15 N fué añadida a 10 g (50,3 milimoles) de sal de bromuro de hidrógeno de la amida del ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico, y se agitó a 45°C durante 6 horas. La mezcla de reacción fué diluída con 50 ml de agua y, tras enfriar, fué pasada por 600 ml de una resina de intercambio de cationes fuer

414616



temente ácida (Amberlite IR-120, tipo H). Tras lavar con agua se eluyó un aminoácido con una solución acuosa de amoníaco 2N. El eluyente fué evaporado y secado, dando un sólido. El sólido fué recristalizado con metanol y agua, dando ácido

5  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico, con un punto de fusión 240°C, en forma de ácido libre, con un rendimiento de 4,85 g (81% del rendimiento teórico). Las características de este producto fueron según se mencionan a continuación: IR  $\left. \begin{array}{l} \text{KBr} \\ \text{cm}^{-1} \end{array} \right\} \begin{array}{l} 3450, 3200, 2500, 2125, 1650, 1530, 1400; \\ \text{RMN} \int_{100\text{MC}}^{\text{D}_2\text{O}} \end{array} \begin{array}{l} 4,18 \\ 3,13 \end{array}$  (1H, ddt), 3,13 (1H, dd), 2,92 (1H, dt), 2,4 (2H, d);

10 Análisis.- Calculado: C, 40,33%; H, 7,62%; N, 11,76%  
Hallado: C, 39,90%; H, 7,81%; N, 11,37%

#### Ejemplo 4

Hidrólisis con hidróxido bórico.

15 Se añadieron hidróxido bórico (10,26 g, 60 milimoles) y agua (7 ml) a 1,0 g (5,03 milimoles) de sal de bromuro de hidrógeno de la amida del ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico. La mezcla de reacción fué agitada a 70 hasta 80°C durante 6 horas, y tratada por el mismo método descrito en

20 el Ejemplo 1, dando 348 mg (58% del rendimiento teórico) de ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico, con un punto de fusión de 240°C.

#### Ejemplo 5

Hidrólisis con una resina de intercambio de iones.

25 En este ejemplo se usó Amberlite IR-120 para la hi



414616

drólisis. Se añadieron 200 ml de Amberlite IR-120 (tipo H) a 200 ml de una solución acuosa de 6,0 g (50,3 milimoles) de amida del ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico. La mezcla de reacción fué agitada a 60°C durante 5 horas, y, tras en-  
5 friar, fué puesta en una columna. La resina de la columna fué lavada con un litro de agua. Se eluyó un aminoácido con 600 ml de una solución acuosa de amoníaco 2N. El eluyente fué evaporado y secado, dando un sólido. El sólido fué re-  
10 cristalizado en metanol y agua, dando 4,7 g (rendimiento 79%) de ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico, con un punto de fusión de 240°C.

Análisis.- Calculado: C, 40,33%; H, 7,62%; N, 11,76%

Hallado: C, 40,04%; H, 7,71%; N, 11,47%.

#### Ejemplo 6

15 Hidrólisis con una resina de intercambio de iones.

Se añadió Amberlite IR-120 (200 ml) a una mezcla de agua (200 ml) y sal (10 g, 50,3 milimoles) de bromuro de hidrógeno de la amida del ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico. La mezcla de reacción fué agitada a 60°C durante 5 ho-  
20 ras, y tratada por el mismo método descrito en el Ejemplo 5, dando 4,73 g (rendimiento 79%) de ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico, con un punto de fusión 240°C.

#### Ejemplo 7

Hidrólisis con ácido clorhídrico.

25 Se disolvió sal (2,0 g, 10,1 milimoles) de bromu-



414616

ro de hidrógeno de la amida del ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibu  
tanoico, en 14 ml de ácido clorhídrico 4N, y se agitó a 67°C  
durante 6 horas, y luego se concentró (por debajo de 60°C).  
El producto oleoso resultante fué disuelto en agua (200 ml)  
5 y adsorbido en 70 ml de Amberlite IRA-410. Tras lavar con  
agua se eluyó un aminoácido con 100 ml de ácido acético al  
30%. El eluyente fué concentrado y disuelto de nuevo en 50  
ml de agua, y pasado luego por 30 ml de Amberlite IR-45,  
lavó ulteriormente con 300 ml de agua. Tanto el eluyente  
10 como la solución acuosa de lavado fueron concentrados y  
secados, dando un sólido. El sólido fué recrystalizado con  
agua y metanol, dando 922 mg (rendimiento 77%) de ácido  
 $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico. Su punto de fusión fué de  
240°C.

15 La presente solicitud, que corresponde a la pre-  
sentada en Japón, el 11 de Mayo de 1972, bajo el nº  
46749/72, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vi-  
gente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

#### REIVINDICACIONES

25 Los puntos de invención propia y nueva que se pre

27.6.73  
C.M.H.



414616

sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

5 1ª.- Un método para producir ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -  
-hidroxibutanoico, que comprende la hidrólisis de amida del  
ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico, o de una sal de la mis-  
ma.

2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, donde  
la sal es una sal de haluro de hidrógeno.

10 3ª.- Un método según la reivindicación 1ª, donde  
la hidrólisis se efectúa en presencia de un ácido, álcali o  
resina de intercambio de iones.

15 4ª.- Un método según la reivindicación 3ª, donde  
el álcali se elige del grupo que consta de hidróxidos de me-  
tales alcalinos, hidróxidos de metales alcalino-térreos y  
carbonatos de metales alcalinos.

20 5ª.- Un método según la reivindicación 3ª, donde  
el ácido se elige del grupo que consta de ácido clorhídrico,  
ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido per-  
clórico, ácido trifluoroacético y ácido fórmico.

6ª.- Un método según la reivindicación 3ª, donde  
la resina de intercambio de iones es una resina de intercam-  
bio de cationes.

25 7ª.- Un método según la reivindicación 1ª, donde  
la amida del ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico se prepara

14.6.73  
C.M.H.

MCE



414616

tratando  $\gamma$ -cloro- $\beta$ -hidroxibutironitrilo con peróxido de hidrógeno en solución acuosa alcalina, para formar amida del ácido  $\gamma$ -cloro- $\beta$ -hidroxibutanoico, y haciendo reaccionar luego la amida con amoníaco.

5                    8ª.- Un método de producir ácido  $\gamma$ -amino- $\beta$ -hidroxibutanoico.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

P.A.

173

14.6.73  
C.M.H.

- 20 -