

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente declaración y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

10	ES	11	477120	10	A1
		21			
		22	FECHA DE PRESENTACION		

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	6142/78		25-Enero-1978		Japón

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C		

64	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO 4-AMINOBUTIRICO".

71	SOLICITANTE (S)	La Sociedad limitada organizada bajo las leyes de Japón: MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.
----	-----------------	--

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE	4-16, Kyobashi 2-chome, Chuo-ku TOKYO (Japón)
--	---------------------------	--

72	INVENTOR (ES)	1.- Toshio YONETA 2.- Seiji SHIBAHARA 3.- Shigeo SEKI 4.- Shunzo FUKATSU	japoneses.
----	---------------	---	------------

73	TITULAR (ES)	
----	--------------	--

74	REPRESENTANTE	D. FRANCISCO GARCIA CABRERIZO	S/Ref.: 75607 N/Ref.: O.G. 34.984/PP
----	---------------	-------------------------------	---

POOR QUALITY

- Esta invención se refiere a un nuevo proceso para la producción de ácido 4-aminobutírico o sus derivados partiendo de un ácido 3-carboxamidopropiónico o sus derivados. Más particularmente, esta invención se refiere a un nuevo -
5. proceso químico de producción de ácido 4-aminobutírico o sus derivados utilizando una nueva reacción química que ha sido descubierta ahora por los presentes inventores durante sus investigaciones acerca de la conversión química de un - grupo carboxamido primario en un grupo nitrilo.
10. Hasta la presente, son ya conocidos varios procesos de conversión de un grupo carboxamido primario ($H_2N-C(=O)-$) en un grupo nitrilo, incluyendo el método de tratamiento del grupo carboxamido con dicitolohexilcarbodiimida (B. Liberek y otros, "Tetrahedron" 22, 2303 (1966)); el método de -
15. tratamiento del grupo carboxamido con cloruro de tionilo (C. Ressler y otros, "Journal of Organic Chemistry" 36, 3960 (1971)); el método de tratamiento del grupo carboxamido con cloruro de tosilo (M. Zaoral y otros, "Coll. Czech. Chem. - Comm." 24, 1993 (1952)); y el método de tratamiento del gru-
20. po carboxamido con anhídrido de ácido trifluoroacético (F. Campagna y otros, "Tetrahedron Letters" N° 21, 1813 (1977)). No obstante, todos estos métodos de la técnica anterior presentan muchas desventajas ya que los reactivos empleados en los mismos son caros, las condiciones de reacción para la -
25. conversión son severas y rigurosas, y/o existe necesidad de utilizar un derivado protegido del compuesto de partida en el que el grupo carboxilo y/o el grupo amino haya sido protegido por grupos protectores apropiados, con el fin de impedir que tenga lugar cualquier reacción secundaria indeseada durante la conversión.
- 30.

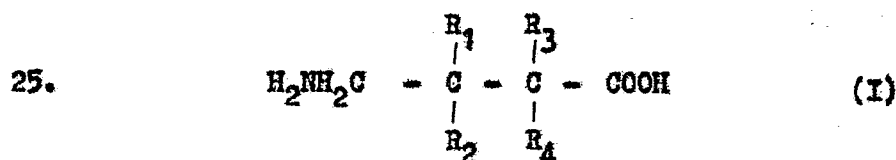
Nosotros, los presentes inventores, hemos realiza
 do profundas investigaciones en un intento para procurar --
 una vía nueva y económica que permita producir el ácido --
 4-aminobutírico o sus derivados de una manera fácil partien
 5. do de un compuesto del ácido propiónico que contenga un sus
 tituyente carboxamido primario en el átomo de carbono en la
 posición 3 del compuesto de ácido propiónico. Como resulta
 do de ello, hemos descubierto ahora que el grupo carboxami
 do presente en el compuesto de ácido propiónico de partida
 10. empleado puede convertirse fácilmente en el grupo nitrilo --
 con una elevada eficiencia incluso a temperatura ambiente --
 por reacción con un anhídrido de ácido alcanoico tal como --
 anhídrido acético o con un halogenuro de ácido alcanoico, --
 particularmente el cloruro ácido tal como el cloruro de ace
 15. tilo, en un medio de reacción consistente esencialmente en
 una amina terciaria líquida tal como piridina, picolina, pi
 peridina y una tri-alquil amina de 1-4 átomos de carbono, --
 por ejemplo tri-etil amina, tri-etil amina, tri-propil ami
 na y tri-butil amina. Esta reacción del grupo carboxamido --
 20. con un anhídrido o halogenuro de ácido alcanoico para su --
 conversión en el grupo nitrilo no era conocida hasta la pre
 sente y es considerada como una nueva reacción química.

Una investigación adicional de esta nueva reacción
 química ha revelado que el compuesto de partida empleado pa
 25. ra esta reacción debería contener necesariamente el grupo --
 carboxílico libre en la molécula del mismo además del grupo
 carboxamido con el fin de lograr la deseada conversión del
 grupo carboxamido en el grupo nitrilo, e igualmente que la
 distancia intermolecular entre el grupo carboxilo y el gru
 30. po carboxamido del compuesto de partida es muy importante --

- para lograr con éxito la conversión deseada, lo que quiere decir que el grupo carboxamido debe situarse a una distancia tal del grupo carboxilo del compuesto de ácido propiónico de partida que sea justamente suficiente para permitir -
5. la combinación de estos dos grupos funcionales entre sí con el fin de formar un anillo iso-imídico y preferiblemente un anillo iso-imídico de 5 ó 6 miembros. Con esta nueva reacción química se obtienen muchas ventajas puesto que pueden usarse reactivos poco costosos y fácilmente disponibles, el
10. compuesto de ácido propiónico de partida empleado puede contener un sustituyente hidroxilo sin necesidad de proteger - el grupo hidroxilo, la reacción del compuesto de ácido propiónico de partida con un anhídrido de ácido alcanoico o un halogenuro de ácido alcanoico progresa rápidamente incluso
15. a temperatura ambiente, y el grupo carboxamido del compuesto de partida puede convertirse en el grupo nitrilo con una elevada eficiencia, haciendo al presente proceso práctico y comercialmente provechoso.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCIÓN

20. Por consiguiente, de acuerdo con la presente invención, se proporciona un proceso para la producción de ácido 4-aminobutírico o su derivado representado por la fórmula (I):



en la que R₁, R₂, R₃ y R₄ son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino protegido o sin proteger o un grupo alquilo inferior, que comprende:

30. la reacción de un compuesto del ácido propiónico

de partida representado por la fórmula (II):



5. en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son tal como han sido definidos más arriba, con un anhídrido de ácido alcanico de la fórmula (III):

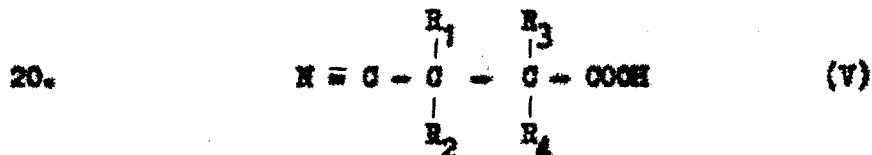


10. en la que R_5 y R_6 son cada uno un grupo alquilo inferior, o con un halogenuro de ácido alcanico de la fórmula (IV):



en la que R_5 es un grupo alquilo inferior y X es un átomo de halógeno, particularmente un átomo de cloro o bromo, en

15. un medio de reacción consistente esencialmente en una amina terciaria líquida, para convertir el grupo carboxamido en el grupo nitrilo y producir el compuesto nitrilo representado por la fórmula (V):



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son cada uno tal como han sido definidos más arriba,

25. reduciendo después el compuesto nitrilo resultante (V) para convertir el grupo nitrilo en el grupo aminonitrilo y producir el ácido 4-aminobutírico o su derivado de la fórmula (I),

y posteriormente, si se desea, retirando el grupo amino-protector residual del compuesto de ácido 4-aminobutírico

30. rico resultante.

En la presente memoria descriptiva, el término -- "grupo alquilo inferior" representa un grupo alquilo que -- tiene 1-6 átomos de carbono.

- De acuerdo con una realización preferida de la --
5. presente invención, se proporciona un proceso para la pro-- ducción de ácido 4-amino-2-hidroxi-butírico o ácido 2,4-di-aminobutírico representado por la fórmula (I*):



10. en la que R es un grupo hidroxilo o un grupo amino protegi-- do o sin proteger, que comprende:

la reacción de un compuesto de ácido propiónico -- representado por la fórmula (II*):



15.

en la que R* es un grupo hidroxilo o un grupo amino protegi-- do, con un anhídrido de ácido alcanoico de la fórmula III:



20. en la que R₅ y R₆ son ambos un grupo alquilo de 1-6 átomos de carbono o con un cloruro o bromuro de ácido alcanoico de la fórmula (IV*):



- en la que R₅ es tal como ha sido definido más arriba, en un
25. medio de reacción consistente esencialmente en una amina -- terciaria líquida, particularmente piridina, para convertir el grupo carboxamido en el grupo nitrilo y producir de este modo el compuesto nitrilo representado por la fórmula (V*):

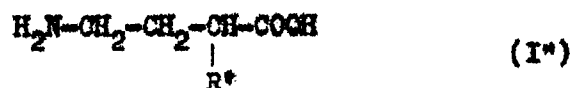


30.

en la que R' es tal como ha sido definido más arriba,

reduciendo después el compuesto nitrilo (V') con hidrógeno para convertir el grupo nitrilo en el grupo amino metilo y producir el compuesto de ácido 4-aminobutírico de

5. la fórmula (I''):



en la que R' es tal como ha sido definido más arriba,

10. y retirando después opcionalmente el grupo protector residual del compuesto de ácido 4-aminobutírico resultante (I'').

En la primera fase del proceso de acuerdo con la presente invención, en general, se hace reaccionar al compuesto de ácido propiónico de partida (II) ó (II') con un anhídrido de ácido alcanoico (III) ó con un halogenuro de ácido alcanoico (IV) en el medio de reacción consistente esencialmente en una amina terciaria líquida que puede ser preferiblemente seca y en el que el compuesto de partida (II) ó (II') y el anhídrido de ácido alcanoico (III) o el halogenuro de ácido (IV) son solubles. Son ejemplos apropiados de amina terciaria líquida la piridina, picolina, piperidina y una tri-alquilamina que contenga el grupo alquilo de 1-4 átomos de carbono, tal como tri-metilamina, tri-etilamina, tri-n-propilamina, tri-iso-propilamina, tri-n-butilamina y tri-iso-butilamina. La piridina seca es preferida como medio de reacción para el presente proceso.

15. 20. 25.

En esta primera fase, puede llevarse a cabo la reacción a temperatura ambiente pero, si se desea, puede ser conducida también a una temperatura elevada que puede llegar hasta el punto de ebullición del disolvente empleado.

30.

El tiempo de reacción requerido puede ser usualmente del orden de 1-3 horas.

- Son ejemplos apropiados del compuesto de ácido propiónico de partida (II) ó (II') el ácido 4-carboxamido-propiónico; ácido 2-amino-4-carboxamido-propiónico (conocido por L-asparraguina), sus derivados amino-protectados; y el ácido 2-hidroxi-4-carboxamido-propiónico (conocido por ácido L-melamídico). Cuando el compuesto de ácido propiónico de partida (II) ó (II') empleado contiene un sustituyente amino distinto del grupo amino (presente en el grupo carboxamido), este grupo amino puede ser protegido previamente con cualquier grupo amino-protector conocido. Por otra parte, cuando un compuesto del ácido propiónico de partida (II) ó (II') tiene un sustituyente hidroxilo, no es necesario proteger este grupo hidroxilo del compuesto de partida. Puede usarse para tal fin uno cualquiera de los grupos amino-protectores conocidos incluyendo un grupo aralquiloxicarbonilo tal como carbobenzoxilo y un grupo alcoxicarbonilo tal como terc-butoxicarbonilo. El grupo amino-protector es preferiblemente tal que pueda ser retirado fácilmente del compuesto nitrilo amino-protectado durante la fase de reducción subsiguiente del presente proceso. Por ejemplo, el grupo carbobenzoxilo como grupo amino-protector es el más preferido ya que puede ser retirado por hidrogenólisis a la vez que se efectúa la segunda fase, es decir la fase de reducción del presente proceso con el producto nitrilo (V) ó (V').

- Quando un compuesto de ácido propiónico de partida (II), en el que uno entre R_1 , R_2 , R_3 y R_4 es un grupo amino, debe ser protegido con un grupo amino-protector, el

derivado amino-protégido de este compuesto de partida puede ser preparado por reacción de dicho compuesto de partida -- con una proporción sustancialmente equimolar de un reactivo conocido para la introducción del grupo amino-protector que es empleado usualmente de acuerdo con la síntesis convencional de los péptidos. El reactivo introductor del grupo amino-protector puede ser, por ejemplo, un cloroformato de la fórmula:



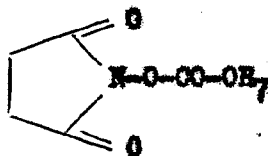
10. en la que R_7 es un grupo alquilo de 1-5 átomos de carbono -- tal como metilo, etilo, t-butilo y t-amilo; un grupo cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono tal como ciclopentilo y ciclohexilo; un grupo aralquilo tal como un grupo fenil-alquilo que contenga alquilo de 1-4 átomos de carbono, tal como benzilo y p-nitrobenzilo; un grupo arilo tal como fenilo; --

15. o un grupo heterocíclico tal como furfurilo, o un carbonato de p-nitrofenilo de la fórmula:

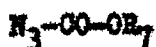


o un éster de n-hidroxisuccinimida de la fórmula:

20.



o un acidoformato de la fórmula:



25. en la que R_7 es tal como ha sido definido más arriba. Este reactivo puede reaccionar con dicho compuesto de partida -- (II) que contiene el grupo amino libre en un disolvente -- apropiado tal como agua, etanol, acetona o una mezcla de -- los mismos bajo condiciones neutras o básicas de un modo conocido en la técnica anterior de la síntesis de los péptidos.

30.

El anhídrido ácido de la fórmula (III) a usar es preferiblemente el anhídrido acético, pero puede usarse también el anhídrido propiónico y el anhídrido butírico. Puede usarse cloruro ácido o bromuro ácido como halogenuro ácido de la fórmula (IV) en la primera fase del presente proceso, y se prefiere el cloruro de acetilo. Naturalmente, puede usarse también con tal fin el bromuro de acetilo, cloruro o bromuro de propionilo, cloruro o bromuro de butirilo.

El anhídrido ácido (III) o el halogenuro ácido (IV) es usado preferiblemente en una relación de 1 mol o más por mol del compuesto de partida (II) usado.

Después de completar la reacción, se calienta la solución de reacción resultante para separar por destilación el disolvente bajo presión reducida, y la solución concentrada es tratada con ácido clorhídrico, lo que conduce usualmente a la precipitación del producto nitrilo de la fórmula (V).

La reducción del compuesto nitrilo (V) en la segunda fase del presente proceso puede realizarse de acuerdo con cualquier procedimiento de hidrogenación convencional por el que se pueda convertir el grupo nitrilo en el grupo aminometilo. Es preferible que el compuesto nitrilo (V) sea reducido catalíticamente con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación tal como óxido de platino, platino metal y paladio.

Igualmente, la retirada del grupo amino-protector residual del compuesto de ácido 4-aminobutírico así producido puede ser llevada a cabo por un procedimiento convencional si es necesario. Por ejemplo, los grupos amino-protectores antes indicados pueden ser retirados por hidrólisis ácida

da suave o por hidrogenolisis simultáneamente a la reducción catalítica antes citada de la segunda fase.

- Con la utilización del proceso de la presente invención, se puede producir fácilmente valiosos compuestos -
5. bioquímicos, es decir el ácido L-2,4-diaminobutírico y el ácido L(-)-4-amino-hidroxi-butírico. Particularmente, el ácido L(-)-4-amino-2-hidroxi-butírico es uno de los reactivos -
10. importantes para producir varios derivados de los antibióticos aminoglicosídicos, puesto que se ha descubierto estos últimos años que el ácido L(-)-4-amino-2-hidroxi-butírico --
- puede reaccionar con ciertos antibióticos amino-glicosídicos tales como la kanamicina A, B, C o la ribostamicina para dar antibióticos semi-sintéticos terapéuticamente útiles que son altamente activos contra una extensa variedad de --
15. bacterias resistentes a los antibióticos aminoglicosídicos (véase la patente estadounidense nº 4.008.362, por ejemplo).

- De acuerdo con el proceso de la presente invención, por ejemplo, se trata la N-carbobenzoxi-L-asparagina, compuesto de la fórmula (II) donde R_1 , R_2 y R_3 son cada uno un
20. átomo de hidrógeno y R_4 es el grupo $-NHCOOCH_2-C_6H_5$, con anhídrido acético en piridina a temperatura ambiente durante una hora, se separa después la piridina mediante destilación a partir de la mezcla de reacción bajo presión reducida, y se trata la solución de reacción concentrada bajo con-
25. diciones ácidas con ácido clorhídrico para cristalizar la N-carbobenzoxi- β -ciano-L-alanina formada. Este producto nitrilo intermedio es reducido seguidamente con hidrógeno en presencia de un catalizador de óxido de platino por el procedimiento de hidrogenación convencional para convertir el
30. grupo ciano del producto intermedio en el grupo aminometilo

y retirar simultáneamente el grupo carbobenzoil (el grupo amino-protector), y finalmente el producto desprotegido resultante es purificado por un método apropiado tal como la recristalización. De este modo, se produce fácilmente el

5. ácido L-2,4-diamino-butírico con un rendimiento elevado del 75% partiendo de la L-asparagina. Por otra parte, se puede producir ácido L(-)-4-amino-2-hidroxi-butírico partiendo de este ácido L-2,4-diaminobutírico (Agr. Biol. Chem. 40, 8, 1649-1650 (1976)).

10. Igualmente, el proceso de la presente invención puede ser llevado a cabo partiendo del ácido L-malamídico, el compuesto de la fórmula (II) en la que R_1 , R_2 y R_3 son cada uno un átomo de hidrógeno y R_4 es un grupo hidroxilo. En este caso, se puede obtener el ácido L(-)-4-amino-2-hi-

15. droxi-butírico con un rendimiento del 61% sin necesidad de aislar el producto nitrilo intermedio, por reducción de este último con hidrógeno y purificando después el producto de la reacción.

Así pues, el presente proceso proporciona una nue-

20. va vía que es ventajosa puesto que todos los reactivos empleados en cada fase son poco costosos, la reacción de cada fase puede ser conducida bajo condiciones de reacción moderadas, no se produce reacción de isomerización indeseada, y no se precisa tratamiento de resolución óptica del produc-

25. to final. De este modo, el presente proceso resulta práctico y muy útil.

La presente invención será ilustrada a continuación con referencia a los ejemplos que siguen.

EJEMPLO 1

30. (1) Síntesis de la N-carbобензоил-β-ciano-L-alanina

Se mezclaron 2,66 gr (10 milimoles) de N-carboben-
soxi-L-asparaguina (Journal of Organic Chemistry 26, 3356-
3360 (1961)) con 30 ml de piridina seca y 1,2 ml (12 milimoles) de anhídrido acético, y la mezcla obtenida fue agitada
5. a una temperatura comprendida entre 20 y 25°C durante una -
hora. La solución de reacción fue entonces concentrada en -
un jarabe separando por destilación la piridina bajo presión
reducida y el jarabe fue disuelto en 50 ml de ácido clorhídrico
1N añadidos al jarabe. Posteriormente se enfrió la mezcla.

10. El producto depositado en forma de agujas incoloras fue re-
tirado por filtración, lavado con agua fría y secado para -
dar 2,05 gr de N-carbobenzoxi- β -ciano-L-alanina. Rendimien-
to 83%. Este producto resultó tener las siguientes propieda-
des:

15. $[\alpha]_D^{25} -18,7^{\circ}$ ($c=1,27$, metanol)

Punto de fusión 129-131,5°C.

(2) Producción de ácido L(+)-2,4-diaminobutírico

Se disolvieron 1,24 gr (5 milimoles) de N-carbo-
benzoxi- β -ciano-L-alanina en una mezcla de 80 ml de etanol,
20. 20 ml de agua y 3 ml de ácido clorhídrico concentrado, se -
mezcló la solución resultante con 100 mg de óxido de plati-
no, y la mezcla fue sometida a reducción con hidrógeno a 3
atm. a temperatura ambiente durante 5 horas. Mediante este
procedimiento, se retiró también el grupo amino-protector -
25. (grupo carbobenoxi) del compuesto amino-protégido, simultá-
neamente a la reducción catalítica del grupo ciano en el -
grupo aminometilo. La mezcla de reacción fue filtrada para
retirar el catalizador y después lavada con agua. Los pro-
ductos del lavado fueron combinados con el filtrado y el lí-
30. quido combinado fue neutralizado por adición de una solución

acuosa de hidróxido sódico 1N. La solución neutralizada resultante fue entonces pasada a través de una columna de 40 ml de resina cambiadora de cationes, Amberlite CG-50 (forma NH_4) (un producto de Rohm & Haas Co., EE.UU.) para la adsorción del producto deseado. Después de lavar la columna con 120 ml de agua, fue eluida con amoniaco acuoso 0,3N. El eluido fue recogido en fracciones de 10 ml y las fracciones números 1-13 combinadas fueron concentradas hasta la sequedad, dando 558 mg de ácido L(+)-2,4-diaminobutírico. Rendimiento 95%.

Esta sustancia fue recogida en 10 ml de ácido clorhídrico 1N y mezclado con etanol para precipitar el producto deseado en forma de cristales incoloros. Este producto resultó tener las siguientes propiedades:

15. Punto de fusión 193 - 194°C.
 $[\alpha]_D^{25} + 13,4^\circ$ (c = 1,25, agua)

EJEMPLO 2

(1) Síntesis de la N-carbobenzoxi- β -ciano-L-alanina

Se mezclaron 596 mg (2,4 milimoles) de N-carbobenzoxi-L-asparaguina con 6 ml de piridina seca, y a esta mezcla se añadieron por goteo 0,17 ml (1,1 milimoles) de cloruro de acetilo. La mezcla así obtenida fue agitada a una temperatura comprendida entre 20 y 25°C durante 45 minutos para efectuar la reacción. La solución de reacción fue entonces concentrada en un jarabe separando por destilación la piridina bajo presión reducida, y el jarabe fue mezclado con 10 ml de ácido clorhídrico 1N para cristalizar el producto deseado. El producto cristalino resultante fue retirado por filtración, lavado con agua fría y secado para dar 401 mg de N-carbobenzoxi- β -ciano-L-alanina en forma de agu-

jas incoloras. Rendimiento 73%. Este producto resultó tener las siguientes propiedades

$$[\alpha]_D^{25} = -16,3^{\circ} \quad (c = 1,2, \text{ metanol})$$

Punto de fusión 130 - 132°C.

5. (2) El producto de N-carbobenzoxy-β-ciano-alanina obtenido anteriormente fue reducido con hidrógeno del mismo modo que en el ejemplo 1 (2) con la excepción de que se substituyó el catalizador de óxido de platino por 0,1 gr de paladio. La solución de reacción fue tratada posteriormente -
10. del mismo modo que en el ejemplo 1 (2) para dar 255 mg de ácido L(+)-2,4-diaminobutírico bajo forma de cristales incoloros. Rendimiento 90%.

EJEMPLO 3

Producción de ácido L(-)-4-amino-2-hidroxi-butírico.

15. Se mezclaron 532 mg (4 milimoles) de ácido L-malámico ($\text{NH}_2\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{COOH}$) con 15 ml de piridina seca y 1,5 ml de anhídrido acético, y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción fue posteriormente concentrada en un jarabe separando por destilación la piridina bajo presión reducida,
20. y el jarabe resultante fue disuelto en una mezcla de 20 ml de etanol y 5 ml de agua añadidos al jarabe mismo. A esta solución (conteniendo el ácido 3-ciano-2-hidroxi-propiónico formado) se agregaron también 1 ml de ácido clorhídrico con-
25. centrado y 50 mg de óxido de platino, y la mezcla fue sometida a la reducción con hidrógeno a 3 atm. a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue filtrada para retirar el catalizador y lavada con agua. Los productos del lavado fueron combinados con el filtrado y la solución combinada fue concentrada hasta la sequedad bajo pre-
- 30.

- sión reducida. El residuo sólido así obtenido fue recogido en 10 ml de agua, y la solución resultante fue pasada entonces a través de una columna de 20 ml de resina cambiadora de cationes, Dowex 50W x 4 (forma H⁺) (un producto de Dow -
5. Chemical Co., EE.UU.) para la adsorción del producto deseado. Después de lavar la columna con 100 ml de agua, fue eluida con amoníaco acuoso 0,5N. El eluado resultante fue recogido en fracciones de 5 ml y las fracciones núms. 15-20 combinadas fueron concentradas hasta la sequedad, dando 291 mg
10. de ácido L(-)-4-amino-2-hidroxibutírico. Rendimiento 61%. - Este producto fue recristalizado a partir de agua-metanol - para su purificación. El producto cristalino obtenido resultó tener las siguientes propiedades:

Punto de fusión 197 - 198,5°C

15. $[\alpha]_D^{25} -28,2^{\circ}$ (c = 1,2, agua).

N O T A

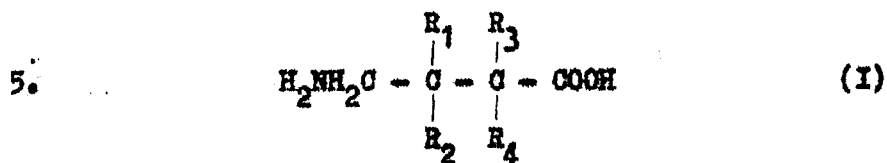
- La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación, deberá recaer sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE -
20. ACIDO 4-AMINOBUTIRICO", con Prioridad de la Solicitud de Patente en Japón nº 6142/78 de fecha 25 de Enero de 1978, según las características esenciales de las siguientes:

25.

30.

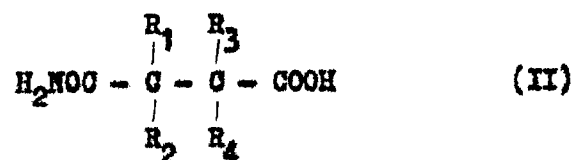
REIVINDICACIONES

1.- Proceso para la producción de ácido 4-aminobutírico o su derivado representado por la fórmula (I):



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo amino protegido o sin proteger o un grupo alquilo inferior, que comprende:

10. la reacción de un compuesto del ácido propiónico de partida representado por la fórmula (II):



en la que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son tal como han sido definidos más arriba, con un anhídrido de ácido alcanoico de la fórmula (III):



20. en la que R_5 y R_6 son cada uno un grupo alquilo inferior, o con un halogenuro de ácido alcanoico de la fórmula (IV):

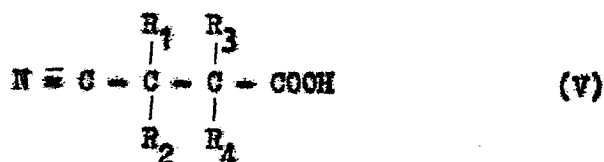


en la que R_5 es un grupo alquilo inferior y X es un átomo de halógeno, particularmente un átomo de cloro o bromo, en

25. un medio de reacción consistente esencialmente en una amina terciaria líquida, para convertir el grupo carboxamido en el grupo nitrilo y producir el compuesto nitrilo representado por la fórmula (V)

***/**

30. ***/** (PASA A FORMULA V)



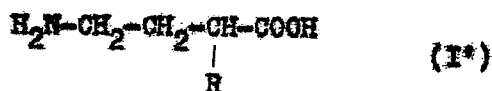
5. en la que H_1 , R_2 , R_3 y R_4 son cada uno tal como han sido de finidos más arriba.

reduciendo después el compuesto nitrilo resultante (V) para convertir el grupo nitrilo en el grupo aminometilo y producir el ácido 4-amino-butírico o su derivado de la fórmula (I),

10. y posteriormente, si se desea, retirando el grupo amino-protector residual del compuesto de ácido 4-aminobutírico resultante.

2.- Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para la producción de ácido 4-amino-2-hidroxi-butírico o ácido

15. 2,4-di-aminobutírico representado por la fórmula (I*):



en la que R es un grupo hidroxilo o un grupo amino protegido o sin proteger, que comprende:

20. la reacción de un compuesto de ácido propiónico - representado por la fórmula (II*):



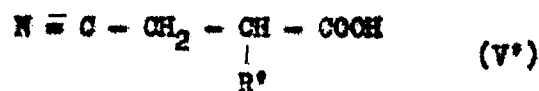
25. do, con un anhídrido de ácido alcanico de la fórmula (III):



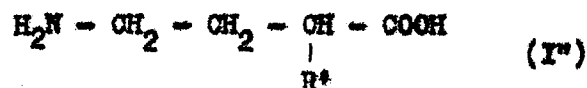
30. en la que R_5 y R_6 son ambos un grupo alquilo de 1-6 átomos de carbono, o con un cloruro o bromuro de ácido alcanico - de la fórmula (IV*):



- en la que R_3 es tal como ha sido definido más arriba, en un medio de reacción consistente esencialmente en una amina terciaria líquida, particularmente piridina, para convertir
5. el grupo carboxamido en el grupo nitrilo y producir de este modo el compuesto nitrilo representado por la fórmula (V'):



- en la que R^1 es tal como ha sido definido más arriba,
10. reduciendo después el compuesto nitrilo V' con hidrógeno para convertir el grupo nitrilo en el grupo aminogrupo y producir el compuesto de ácido 4-aminobutírico de la fórmula (I''):



15. en la que R^1 es tal como ha sido definido más arriba, y retirando después opcionalmente el grupo protector residual del compuesto de ácido 4-aminobutírico resultante (I'').

20. 3.- Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto del ácido propiónico de partida - (II) o (II') es la N-carbobenzoil-L-asparagina o ácido L-malamídico.

25. 4.- Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el anhídrido de ácido alcanoico (III) usado es el anhídrido acético.

- 5.- Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que el halogenuro de ácido alcanoico (IV) usado es el cloruro acético.

30. 6.- Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó

2, en el que se conduce la reacción del compuesto de ácido propiónico de partida (II) con un anhídrido de ácido alcanoico (III) o con un halogenuro de ácido alcanoico (IV) en piridina como medio de reacción.

5. 7.- Proceso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que se lleva a cabo la reducción del compuesto nitrilo (V) por hidrogenación con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación conocido.

8.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE ACIDO --
10. 4-AMINOBUTIRICO".

Según queda sustancialmente descrito en la presente Memoria que consta de diecinueve hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 24 ENE. 1979

15.

HEIJI SEIKA KAISHA, LTD.

P.P.

FRANCISCO GARCIA CABRERIZO
P. P.

Firmado: M. Dolores Jorquera