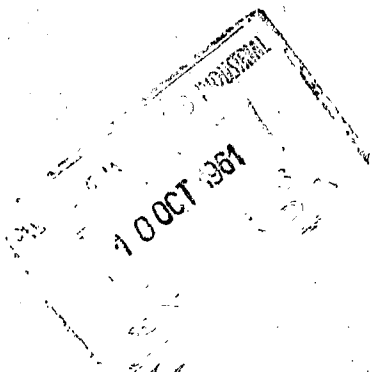


PATENTE DE INVENCION

CIBA Case 4630/4806/V.



271095

271095



Memoria Descriptiva

sobre:

" Procedimiento para la obtención de ácidos trihidroxámicos de cadena larga "

Solicitante: CIBA SOCIÉTÉ ANONYME, entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

5. En la patente 261.237 (Case 4377/4378/4505/E) se describió la obtención de las ferrioxaminas. Como allí se indicó, estas últimas son compuestos ferrosos y nitrogenosos. El hierro se puede retirar de ellas si la solución marrón rojiza, que contiene una ferrioxamina,

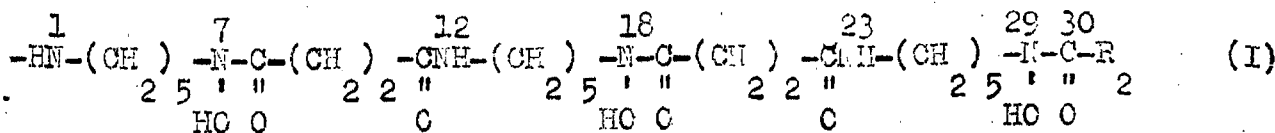


271095

se trata con un ácido mineral o un alcali fuerte. Si sobre la solución incolora así obtenida, que contiene una desferri-ferrioxamina, se deja reaccionar una sal ferrica (III), por ejemplo cloruro del hierro III, entonces se presenta de nuevo el colorido típico para las ferrioxaminas.

Se ha descubierto ahora, que las desferri-ferrioxaminas representan los 7,18.29-trihidroxi-8,11-19,22,30-pentaoxo-1,7,12,¹⁸23,29-hexaaza-triacontanos. La desferri-ferrioxamina B es el derivado 30-metilico, la desferri-ferrioxamina G el derivado 30-(β-carboxi-etílico), la desferri-ferrioxamina D el derivado 1-acetilo-30-metilico del 7,18,29-trihidroxi-8,11,19,22,30-pentaoxo-1,7,12,18,23,29-hexaaza-triacontano y la desferri-ferrioxamina E es el compuesto de 33 miembros de anillo cerrado, en el cual el grupo carboxílico al final en el 30-(β-carboxi-etilo)-7,18,29-trihidroxi-8,11,19,22,30-pentaoxo-1,7,12,18,23,29-hexaaza-triacontano está ligado con el átomo N.

El objeto de la presente invención es la obtención de los ácidos trihidroxámicos de la fórmula I



donde R₁ significa hidrógeno, un radical acílico o un resto hidrocarburo sin sustituir o sustituido, CO-R₂ representa un resto acílico o donde R₁ y CO-R₂ juntos están por el resto de un ácido dicarbónico, cuyo segundo grupo carboxílico está ligado con el átomo N.



271095

de los derivados O-acílicos, de las sales¹ y de los complejos metálicos de estos compuestos.

5. Un resto acílico R₁ ó CO-R₂ es por ejemplo, un resto acílico alifático, especialmente un resto alcanóilico o alquenoílico, tal como un resto formílico, acetílico, propionílico, butírilico, valerílico, estearílico u oleílico, o un resto alcanóilico sustituido, por ejemplo, un resto succinílico o glutarílico libre o funcionalmente modificado, por ejemplo esterizado, ó un resto de ácido amínico, especialmente uno de los restos del ácido α -amínico natural, tal como el resto glicílico, alanílico, valílico o leucílico, además un resto aroílico o aralcanóilico, por ejemplo, un resto benzoílico sin sustituir o sustituido, tal como el resto salicílico, p-hidroxi-benzoílico, p-amino-salicílico, p-metoxi-benzoílico, p-etoxi-benzoílico, p-etoxietoxi-benzoílico o p-etoxi-polietilenozi-benzoílico, un resto naftoílico, ftaloílico libre o esterizado, carbobenzoni o fenilacetílico. Si R₁ representa
10. un resto hidrocarburo, entonces el tal es preferentemente un resto arílico, especialmente el resto m-dinitrofenílico.
- 15.
- 20.

25. Los ácidos trihidroxámicos de la fórmula I, en el caso de que R₁ no esté por un resto acílico, son bases que con ácidos¹ forman sales. Para la obtención de tales sales se emplean, especialmente ácidos de aplicación terapéutica, bien ácidos inorgánicos, por ejemplo, ácidos halógeno-hidrogénicos, tal como ácido clorhídrico o ácido bromohidrogénico, además ácido perclórico, ácido nítrico o ácido tiocianico,
- 30.

271095



ácidos sulfúrico o fosfóricos, o ácidos orgánicos, tal como el ácido fórmico, acético, propiónico, glicólico, láctico, pirogálico, oxálico, malónico, succínico, maleínico, fumárico, málico, tártrico, cítrico, ascorbínico, hidroximaleínico o dihidroximaleínico, benzoico, fenilacético, 4-amino-benzoico, 4-hidroxi-benzoico, antranílico, cinamónico, amigdálico, salicílico 4-amino-salicílico, 2-fenoxi-benzoico o 2-acetoxi-benzoico, ácido metanosulfónico, étano-sulfónico, hidroxietano-sulfónico, benzol-sulfónico, p-tolueno-sulfónico, naptalinsulfónico o sulfanílico, o metionina, triptofano, lisina o arginina.

Los compuestos O-insustituídos muestran también carácter ácido y pueden, por lo tanto, formar sales con bases. Estas últimas son preferentemente aquellas de metales alcalinos o alcalino-terrosos de aplicación terapéutica, tal como del sodio, potasio o calcio, ó de bases orgánicas, por ejemplo, de aminas alifáticas. Los compuestos O-insustituídos pueden formar además complejos de metal. Metales preferentes para ello son, ante todo, aquellos de importancia fisiológica, especialmente hierro, cobalto o magnesio, además también cobre o antimonio.

Debido a sus propiedades de formar con los metales, por ejemplos, los arriba mencionados, complejos muy estables, poseen los compuestos de la fórmula I valiosas propiedades farmacológicas. Por ejemplo evitan la sedimentación de pigmentos ferrosos en el tejido, respectivamente, originan en los casos de sedimentación de hierro en el organismo una segregación del



hierro por ejemplo en la hemocromatosis o hemosiderosis, así como también en la cirrosis del hígado. También se pueden emplear para la separación de otros metales del organismo, por ejemplo del cobre. Los complejos metá-

5. licos de estos compuestos, en primer lugar los complejos de hierro y cobalto, poseen propiedades antianémicas y por lo tanto se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo, en anemia por desangramiento y anemia por falta de hierro. Los compuestos de arriba pueden servir también como productos de partida o intermedios para la obtención de otros valiosos materiales.
- 10.

Compuestos especialmente valiosos son aquellos de la fórmula I donde R_1 y R_2-CO representan radicales acílicos independientes entre sí, R_1 significa además también hidrógeno o restos hidrocarburos sin sustituir o sustituidos y, de estos, especialmente aquellos donde R_1 tiene el significado indicado y R_2-CO está por el resto acetílico o el resto succínico libre o esterizado, sus sales, con ácidos de aplicación terapéutica o aminas orgánicas, hidroxideno de metal alcalino o alcalino-terroso. Especialmente destacados sean las desferri ferrioxaminas B, G, E y D₁ arriba mencionadas y sus sales de la clase últimamente señalada.

- 20.
25. Los ácidos trihidroxámicos mencionados al principio se pueden obtener, si 3 mol. de 1-amino-5-hidroxilamino-pentano, 2 mol. de ácido succínico y un mol. de un ácido carbónico, o los compuestos transformables en estos, por ejemplo, aquellos que en forma adecuada contengan grupos protectores o grupos modi-
- 30.



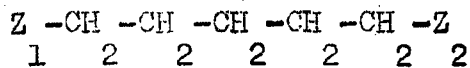
ficados reaccionables, se ligan a compuestos de la fórmula I y, en caso dado, en los compuestos obtenidos con un grupo amino libre al final y un grupo carboxílico, estos grupos se condensan intramolecularmente un anillo

5. y, si se desea, en cualquier etapa se introduce el grupo acílico o el resto hidrocarburo R¹ o en caso dado se disocia, y/o el resto R-CO se intercambia, y/o se forma o disocia el grupo O-acílico, y/o, si se desea, en los compuestos obtenidos con grupo carboxílico li-

10. bre éste se esteriza y/o se forman los compuestos libres, las sales y/o complejos de metal de estos productos.

Los productos de partida mencionados se pueden condensar bien todos consecutivamente o también primeramente restos individuales entre si y los parciales así obtenidos unirlos entonces a toda la cadena o al anillo.

15. Compuestos transformables en 1-amino-5-hidro-xilamino-pentano son, por ejemplo, los pentanos de la fórmula



20. donde Z¹ y Z² representan un grupo amínico o un resto transformable en un grupo hidroxilamínico c, a la inversa, un resto transformable en un grupo amínico y un grupo hidroxilamínico.

25. Restos transformables en un grupo amínico o hidroxilamínico son, por ejemplo, grupos hidroxil esterizados reaccionables, por ejemplo, con ácidos halogeno-hidrógenicos o ácidos sulfónicos, que por reacción



5

con amoniaco o amina hidroxilica dan el grupo amino o hidroxilaminico, además los grupos que por reducción se pueden transformar en el grupo amínico o hidroxil-

- 5. amínico, por ejemplo el grupo nitro, el grupo hidroxil-
mínico o el grupo nitrílico. Ante todo se han de en-
tender bajo grupos transformables en el grupo amínico
o hidroxilaminico ta bién aquellos grupos amínicos o
hidroxilamínicos protegidos por restos dissociables me-
diante hidrolisis o reducción. Grupos de protección de
- 10. estos son, por ejemplo., los grupos acílicos, especial-
mente carbobenzoxi, falcoilo, trifluoroacetilo, ante
todo el grupo butilo terc.-oxicarbonílico, además por
ejemplo, el resto tosílico y tritílico. Estos grupos
de protección se pueden disociar en forma conocida
- 15. mediante medios hidrolizantes o hidrogenolizantes.

Compuestos transformables en ácido succínico o en otro ácido carbónico son por ejemplo, los halo-
genuros, anhídridos, azuros, amidas, imidazoluros o
éster del ácido succínico o del otro ácido carbónico.

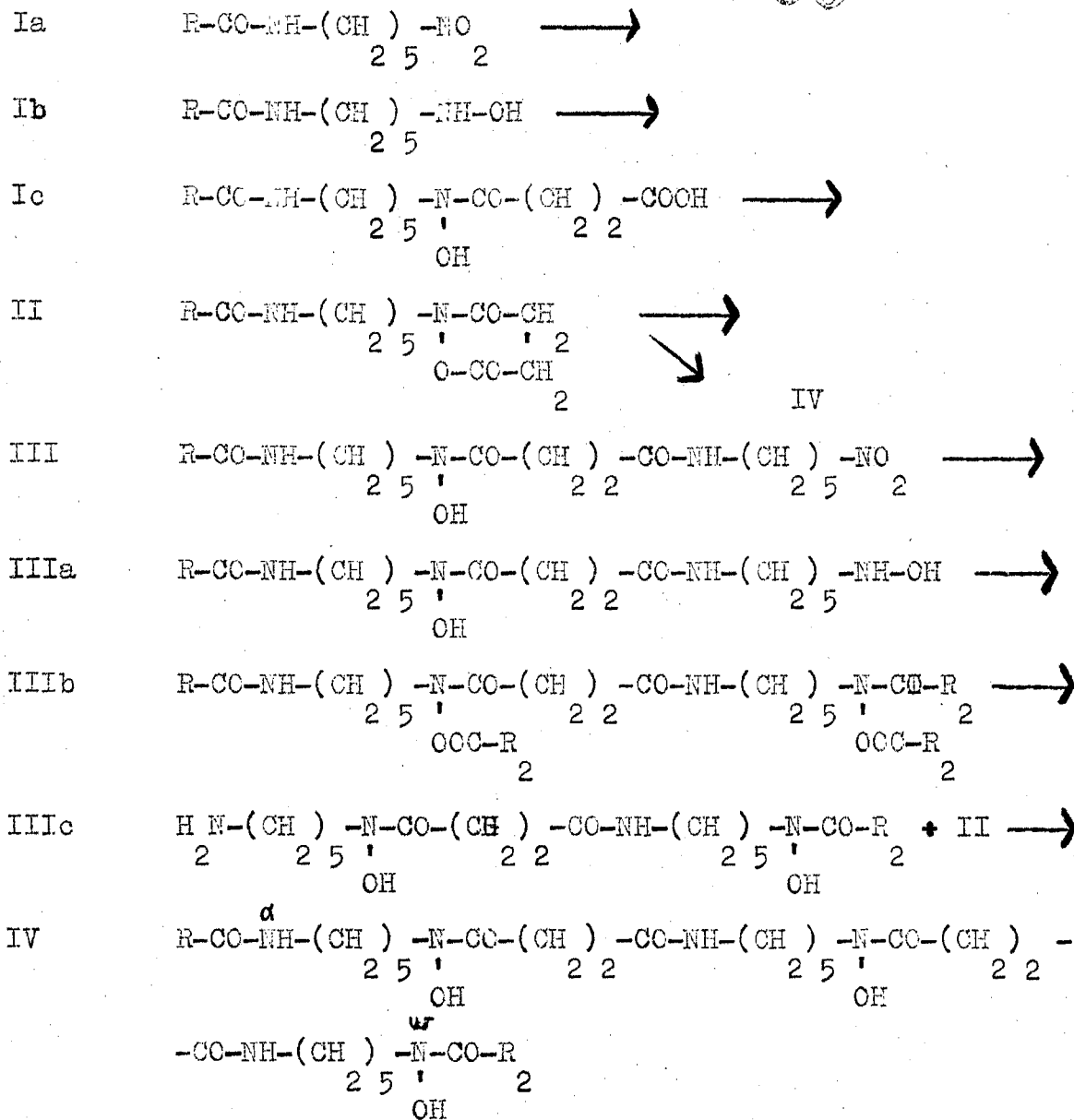
- 20. Un grupo carboxílico libre que no tome par-
te en la condensación se protege convenientemente por
esterización, por ejemplo, con metanol, alcohol bencí-
lico o alcohol p-nitro-bencílico.

- 25. En caso de que la condensación se efectue en
el grupo carboxílico libre, se emplea preferentemente
un medio de condensación, por ejemplo, un carbodiimida,
tal como dicitclohexil-carbodiimida.

La síntesis de los ácidos trihidroxámicos se efectua ventajosamente según el siguiente esquema:



31005



R-CO significa un grupo acílico.

El producto mencionado bajo IIIa se puede transformar también, en forma análoga al compuesto indicado bajo Ib, por etapas en el ácido di-hidroxámico y finalmente en el ácido trihidroxámico IV.

En este nuevo procedimiento ha demostrado ser especialmente ventajoso la formación de las tetra-hidro-3,6-dioxo-1,2-oxacinas N-sustituidas mencionadas bajo II. Estas últimas se pueden obtener de los

271095



compuestos mencionados bajo Ic mediante tratamiento con un medio de condensación, por ejemplo, un carbodiimida, tal como dicitclohexil-carbodiimida. De esta manera, en una sola etapa, se modifica reaccionablemente tanto el grupo carboxílico al final de los compuestos mencionados bajo Ic como se protege también el grupo α -hidroxi.

5.

En los compuestos así obtenidos, donde R-CO representa en caso dado un resto ácido hidrogenolíticamente dissociable, por ejemplo, el resto carbobenzoxi-

10.

éste se puede dissociar en forma conocida. Los compuestos obtenidos, con grupo α -amino libre, se pueden acilar según métodos conocidos, por ejemplo con un anhídrido ácido en solución alcohólica o con un halogenuro de ácido en medio acuoso, ligeramente alcalino.

15.

Los derivados O-acílicos, en caso dado formados, se pueden transformar por ejemplo, por reacción de amoniaco en los compuestos de N^{α} -acilo O-insustituídos. La sustitución del grupo α -amínico por un resto hidrocarburo, por ejemplo, el resto m-dinitrofenílico, o el intercambio del resto N^w -acílico se efectúa asimismo según métodos conocidos.

20.

En los compuestos obtenidos con grupo carboxílico libre, por ejemplo en la desferri-ferrioxamina G, el grupo carboxílico libre se puede esterizar según los métodos conocidos en la química de los pepturos.

25.

Según el modo de trabajo se obtienen los compuestos en forma libre o en forma de sus sales. De las sales se pueden obtener, en forma en si conocida, los compuestos libres. Estos últimos se pueden, asimismo



según métodos conocidos, transformar en las sales de adición de ácido antes mencionadas o, en caso dado, en las sales de metal alcalino o alcalino terroso o en las sales de bases orgánicas.

5. La transformación de los compuestos O-insustituídos en el complejo metálico se efectúa mediante reacción del primero con la correspondiente sal metálica, por ejemplo, la sal de un ácido mineral, tal como un cloruro de metal, sulfato o nitrato de metal, o la sal de un ácido orgánico, tal como un acetato o sulfonato de metal, o por reacción del primero con alcoholatos de metal, por ejemplo etilatos de metal.

5. La invención abarca también aquellas formas de ejecución modificadas del procedimiento en 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 o los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de sus sales o complejos de metal. Así se puede, por ejemplo, en los productos intermedios con grupos hidroxílicos o carboxílicos libres, acilar o esterizar estos últimos.

Otro objeto de la presente invención está formado por los nuevos productos de partida e intermedios.

Los compuestos obtenidos según la presente invención se puede emplear en forma de preparados farmacéuticos. Estos contendrán los compuestos en mezcla con un material vehículo, orgánico o inorgánico, far-



maceútico, adecuado para la aplicación enteral, parent-
 tal o topical. Como tales entran en consideración
 aquellos materiales que no reaccionen con los compuestos
 complejos, tal como por ejemplo/^{gelatina} lactosa, glucosa, sal
 común, almidón, estearato de magnesio, talco aceites
 vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles, polial-
 quilénicos, vaselina, colestearina y otros vehículos me-
 dicinales conocidos.

5.

10.

Los preparados farmacéuticos se pueden pre-
 sentar por ejemplo, como tabletas, grageas, polvos,
 ungüentos, cremas supositorios, viales o en forma lí-
 quida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En
 caso dado estarán esterilizados y/o contendrán materias
 auxiliares, tales como agentes de conservación, estabi-
 lización, reticulación o emulsión. Asimismo pueden con-
 tener otros materiales terapéuticamente activos. Los
 nuevos compuestos se pueden emplear también en la me-
 dicina veterinaria, por ejemplo, en alguna de las for-
 mas arriba indicadas.

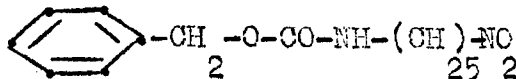
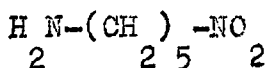
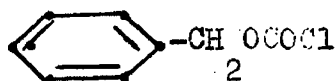
15.

20.

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

EJEMPLO - 1.

a)



I

II



5

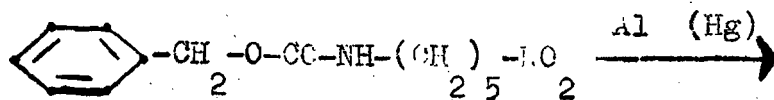
13,2 g de 1-amino-5-nitro-pentano (I) [obte-
nido seg. H.Bickel et al., Helv, Chim. Acts, 43, 904
(1960)] se reciben en 1 litro de acetona y se mezcla
con 1 litro de solución de bicarbonato sódico 0,1-n.

5. Seguidamente se agregan, enfriando con hielo y agi-
tando fuertemente, lentamente 17,0 g de cloruro de
carbobenzoxi, disueltos en 200 ml de tetrahidrofurano
anhidro, y se deja reposar durante 7 horas a 0°. Ter-
minada la reacción se evapora en vacío la cantidad prin-
cipal de acetona y la solución acuosa restante se agita

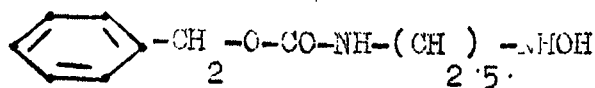
10. cinco veces, cada una con 100 ml de cloroformo. Los
extractos clorofórmicos, lavados con ácido clorhídrico
2-n, solución de bicarbonato sódico saturada y agua
y secados sobre sulfato sódico, dan al evaporar 25,8 g.

15. de una substancia incolora de la fórmula II del punto
de fusión 53°.

b)



II



III

24,0 g de la substancia II se disuelven en
400 ml de 1,2-dimetoxi-etano húmedo y junto con 60 g



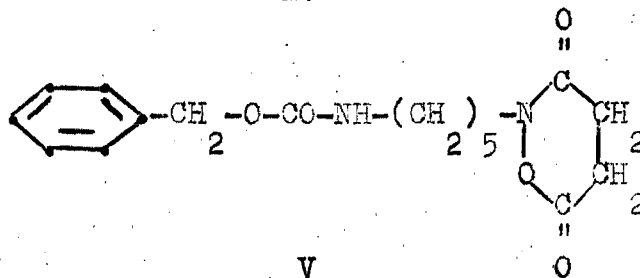
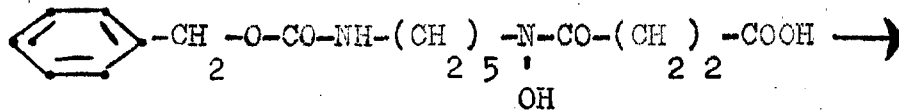
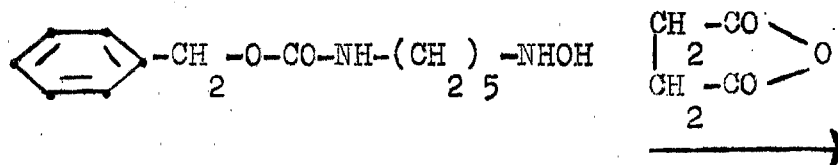
durante 4 horas a 0°. Después se filtra el lodo del óxido de aluminio y el filtrado se evapora. El residuo de evaporación (16,6 g) es practicamente unitario según el cromatograma de papel (sistema: tolueno-n-butanol-agua gerv). El compuesto III obtenido se transforma en el hidrocloreuro del P.F. 83-85°, que es de fácil solubilidad en etanol y cloroformo.

5.

En forma análoga se puede obtener de l-benzoilamino-5-nitro-pentano del P.F. 78° el hidrocloreuro del l-benzoilamino-5-hidroxilamino-pentano del P.F. 132-133°.

10.

c)



16 g de la substancia III se disuelven en 150 ml de piridina abs. se mezcla con 6,4 g de anhídrido del ácido succínico y durante 15 horas se deja reposar a 22° bajo



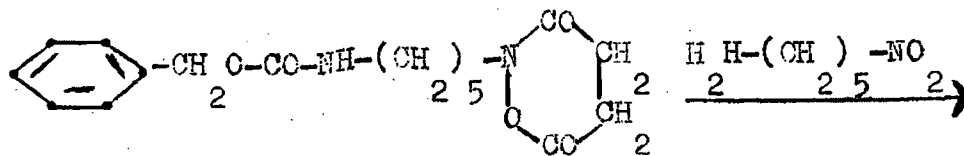
la piridina. El residuo IV (20,0 g) se recrystaliza de etanol-éter dietílico, P.F. 115-116°. Mediante calentamiento con dicitohexil-carbodiimida se obtiene el compuesto V, que, después de cristalizar de éter dietílico funde a 84-85°.

5.

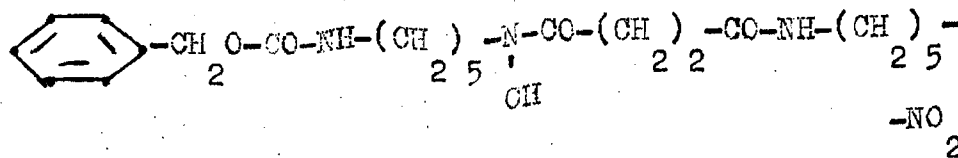
En forma análoga se obtiene del 1-benzoilamino-5-hidroxilamino-pentano el 1-benzoilamino-5-(N-succinilhidroxilamino)-pentano del P.F. 114-115°, un compuesto que se disuelve fácilmente en etanol y éster etílico del ácido acético, difícil en éter dietílico, y de él la N-(5'-benzoilamino-pentil)-tetrahydro-3,6-dioxo-1,2-oxacina del P.F. 104-106°.

10.

a)



V

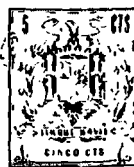


VI

20,0 g de la substancia V se disuelven junto con 8,0 g de 5-nitro-1-amino-pentano en 300 ml de tetrahydrofurano y, bajo atmósfera de nitrógeno, se calientan durante 2 1/2 horas hasta hervir. Después de evaporar en vacío se obtienen 27,1 g del compuesto en bruto.

15.

271095



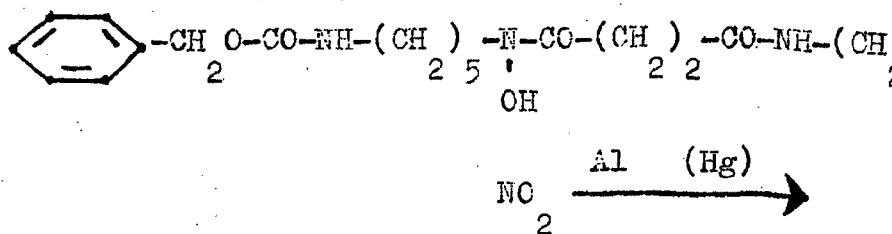
Este se cromatografía en 1 kg de silicagel. Las partes eluibles con cloroformo:metanol (9:1) (10:3 g) contienen el compuesto VI fuertemente enriquecido (un grupo ácido titrizable. Prueba de cloruro de hierro positiva) que funde a 104-105°.

5.

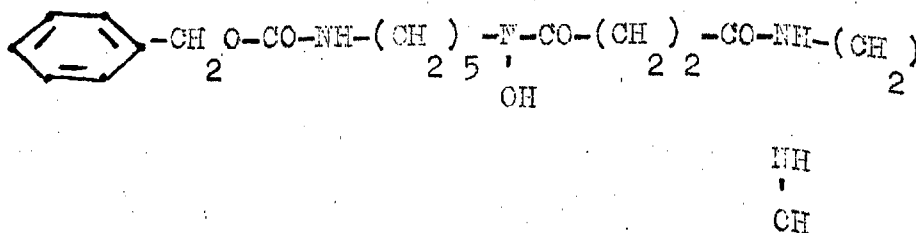
En forma análoga se obtiene de la N-(5-benzoil-amino-pentil)-tetrahidro-3,6-dioxo-1,2-oxacina el 1-benzoil-amino-5-N-(5'-nitropentilamino-succinil)-hidroxilamino-7-pentano del P.F. 114-116°, un compuesto de fácil solución en etanol, soluble en éster etílico del ácido acético y cloroformo y de difícil solubilidad en éter dietílico.

10.

e)

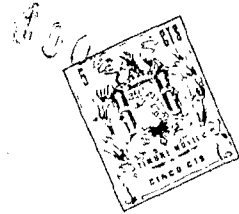


VI



VII

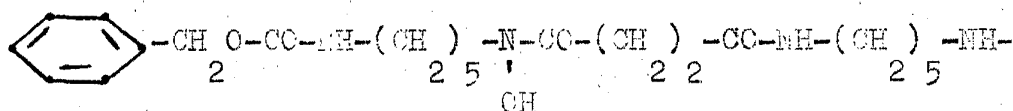
10,0 g de la substancia VI se reducen en igual forma como descrito en el párrafo b) con 30 cc de amon.



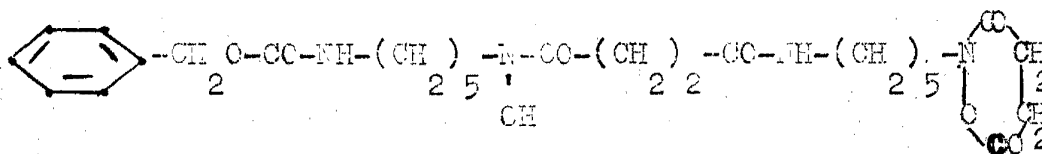
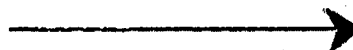
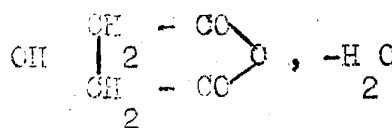
271095

de aluminio en 100 ml de 1,2-dimetoxi-etano húmedo. El producto VII (6,5 g) se sigue utilizando directamente.

5. En forma análoga se obtiene del correspondiente derivado de 1-benzoilamino el 1-benzoilamino-5- Δ^1 -(5'-hidroxilamino-pentilamino-succinil)-hidroxilamino- Δ^1 -pentano, cuyo derivado 5'-monoacetílico funde a 165°; el derivado triacetílico se obtuvo como aceite viscoso incoloro. El derivado 5'-monoacetílico se puede obtener de la N-(5'-benzoilamino-pentil)-tetrahydro-3,6-dioxo-1,2-oxacina (véase d) mediante reacción con 1-amino-5-(N-acetil-hidroxilamino)-pentano.
10. f)



VII



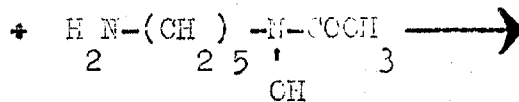
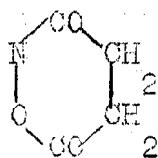
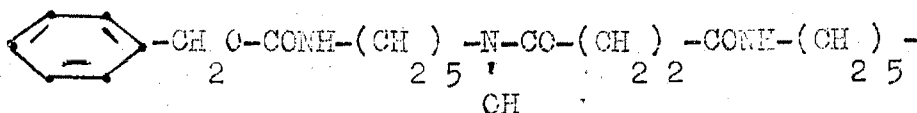
VIII

15. 6,3 g de la substancia VIII se reaccionan con 1,4 g de anhídrido del ácido succínico en 60 ml de piridina abs.

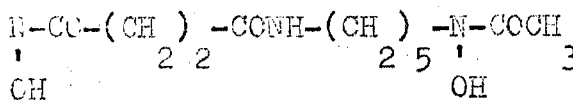
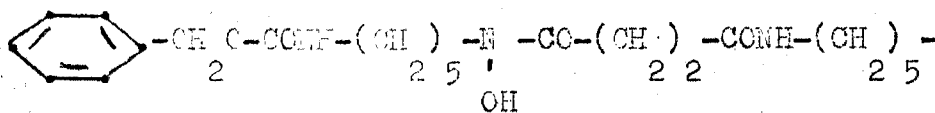


en la forma indicada bajo c). De ello se obtienen 7,4 g del producto VIII.

g)



VIII



IX

5. Una reacción efectuada en forma análoga al parrafo d) de 7,3 g de VIII con 2,2 g de 1-amino-5-(N-acetilo-hidroxilamino)-pentano en 100 ml de tetrahidrofurano da 9,4 g del producto IX en bruto, que se cromatografía en 350 g de cilicagel. IX se vuelve a encontrar en las fracciones (3,8 g) eluidas con cloroformo-metanol (7:3).

10.

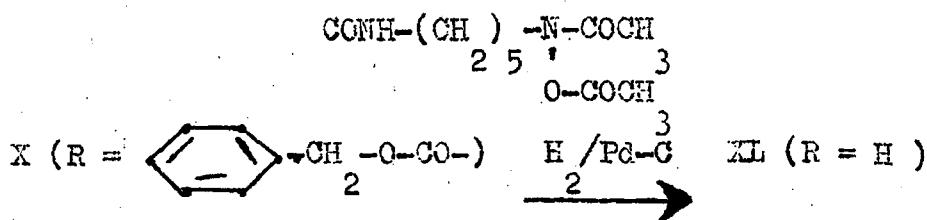
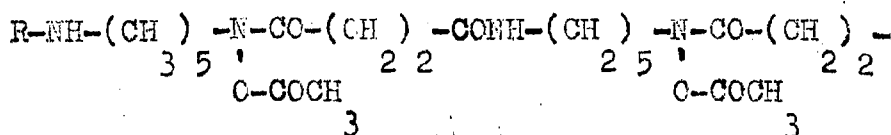
En lugar de con 1-amino-5-(N-acetil-hidroxila-



compuesto IX en 200 ml de tetrahidro-furano. Seguidamente se evapora en vacío, se recibe en 200 ml de éster etílico del ácido acético y se lava con poco ácido clorhídrico 2-n, carbonato sódico 2-n y agua.

5. La solución secada sobre sulfato sódico deja, al evaporar, un residuo de 3,1 g del producto neutro X como resina incolora.

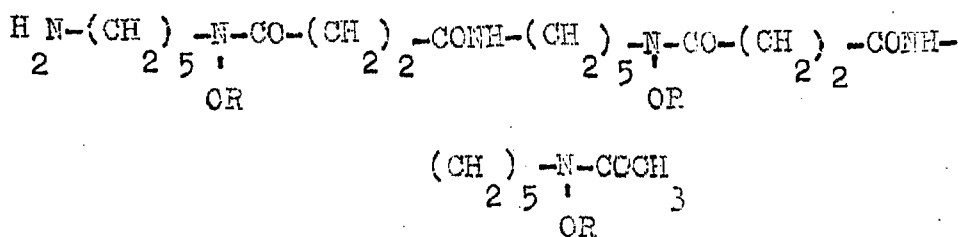
i)

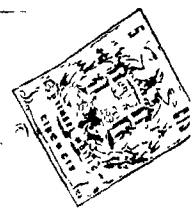


10. 3,0 g de la substancia de la fórmula X, disuelta en 100 ml de ácido acético glacial, se hidriza en presencia de 300 mg de carbón de paladio al 10% a 22°. Después de recibir 1 mol de hidrógeno (aproximadamente 1/2 horas) ha terminado la reacción. Después de filtrar el catalizador y evaporar el filtrado en vacío se obtienen 2,4 g del producto XL.

15.

k)

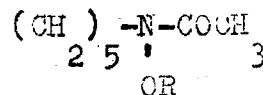
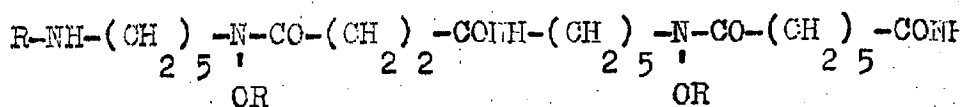




- 2,3 g del producto XI se disuelven en 50 ml de metanol saturado con amoniaco a 0° y se deja reposar durante 18 horas. Después de evaporar la solución se obtienen 2,1 g de un polvo que se extrae tres veces con éter dietílico. El producto XII se queda como residuo insoluble (1,4). Para la ulterior limpieza se disuelve en un mínimo de metanol y se precipita con éter dietílico. El producto XII representa el 30-metilo-7,18,29-trihidroxi-8,11,19,22,30-pentaoxo-1,7,12,18,23,2-hexa-aza-triacontano, cuyo hidrocioruro funde a 171-173°. Su derivado l-acetílico funde a 185°.

- El producto IXa descrito en el parrafo g) se puede seguir acilando como descrito bajo h) y descarbobenzoxilar y desacetilar según i) y k). De esta manera se obtiene el 30-(β-carbometoxietilo)-7,18,29-trihidroxi-8,11,19,22,30-pentaoxo-1,7,12,18,23,2-hexa-aza-triacontano.

1)

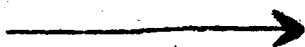
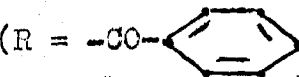


XII (R = H)



-CCl

XIII (R =



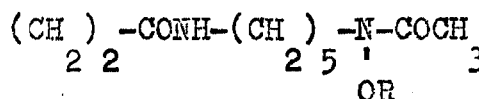
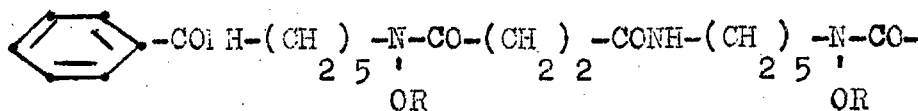
- 280 mg de la substancia XII se disuelven en 30 ml de sosa caústica 0,1-n se mezclan con 350 mg de cloruro bencílico y se agita durante 1 ½ horas a 0°. La extracción quintuple de la mezcla de reacción con



10007

cloroformo, secado del extracto sobre sulfato sódico y evaporación del mismo da un residuo aceitoso, que de solución metanólica se precipita con agua (290 mg del producto XIII). Secado para el análisis: 12 horas a

5. 80° y 0,001 Torr sobre pentóxido de fósforo C H O N
 Calculado: C 65,14 H 6,60, encontrado: C 65,40 H 6,55%
 m)



275 mg del producto XIII se disuelven en 25 ml de amoníaco metanólico saturado a 0° y se deja reposar durante 16 horas. El residuo de evaporación se extrae cuatro veces con éter y la substancia XIV, insoluble en éter, se recristaliza de metanol. P.F. 179-181°.

10.

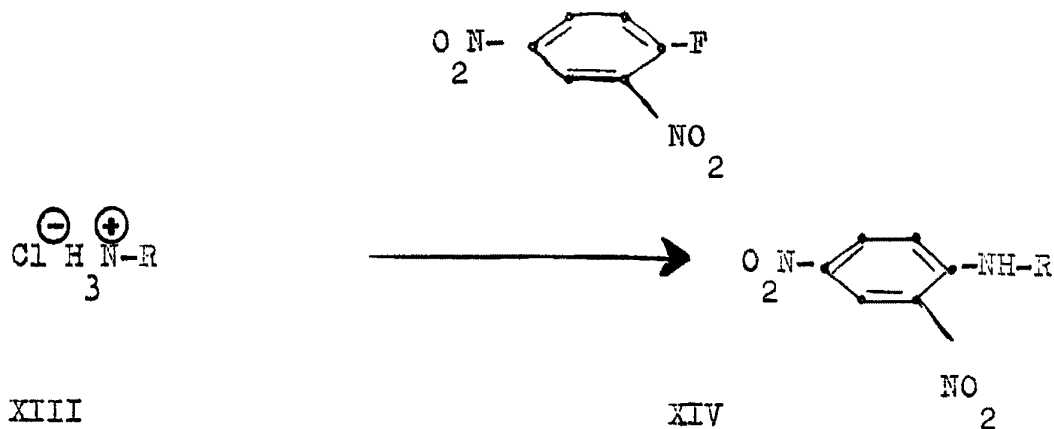
C H O N Calculado: C 57,81 H 7,88 N 12,66%
 32 52 9 6 En-contrado: C 57,61 H 8,10 N 12,45%

El producto concuerda, según punto de fusión y punto de fusión mixto, con el correspondiente hidrosilato del derivado C, O', O'', N-tetrabenzofílico de la ferrioxamina B.

15.

97105

derivado de N-(2,4-dinitrofenilo) (véase o)
o)



Una solución de 225 mg de la substancia XIII y 225 mg de bicarbonato sódico en 15 ml de agua se mezcla con 225 mg de 2,4-dinitrofluorobenzol en 15 ml de acetona y se deja reposar durante 5 horas a 23°. Seguidamente se

5. destila el etanol en vacío, la fase acuosa se extrae dos veces, cada una con 30 ml de éter dietílico y finalmente cuatro veces, cada una con 30 ml de n-butanol. Los extractos de butanol, lavados con agua y evaporados en vacío contienen el complejo marrón rojizo: Este se recibe en

10. acetona, la solución se filtra de los insolubles y el filtrado se mezcla con éter dietílico. Se obtienen 176 mg de un polvo amorfo, naranja (XIV), que después de repetida precipitación y secado para el análisis a 70° y 0,01 Torr sobre pentóxido de fósforo muestra la siguiente composición.

15.

C H O N Fe
31 47 12 8

Calculado C 47,76 H 6,08

N 14,38 Fe 7,16%

Encontrado C 43,31 H 6,38

N 13,93 Fe 7,02%

271 95



También según el espectro de absorción ultravioleta, el producto XIV es idéntico al derivado auténtico de la ferrioxamina B.

Ejemplo - 2.

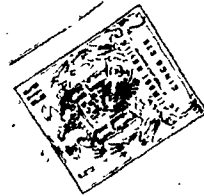
5. (Los productos denominados con números romanos en este ejemplo son idénticos a los indicados mediante fórmulas en el ejemplo 1).

a) I → II

10. A una mezcla de 4,1 g de hidrocloruro de l-amino-5-nitropentano, 20 ml de agua y 43 g de hidróxido potásico se gotean, agitando a 0° 4,5 g de cloruro de carbobenzoxi y una solución de 2 g de hidróxido potásico en 10 ml de agua, se sigue agitando después durante 10 minutos, se acidifica ligeramente con ácido clorhídrico y
15. la mezcla de reacción se extrae con cloroformo. El extracto clorofórmico se lava con solución de bicarbonato sódico se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. El residuo se cristaliza de éter dietílico de petróleo y se obtiene el l-carbobenzoxiamino-5-nitro-pentano (II) del
20. punto de fusión 52-53°; rendimiento 85%.

b) II → III

25. Una solución de 2 g del compuesto II en 40 ml de etanol se mezcla con una solución de 3 g de cloruro amónico en 30 ml de agua y 10 gotas de amoniaco acuoso concentrado y en el plazo de 5-10 minutos se agregan, agitando 1,5 g de polvo de cinc. Se sigue agitando aún durante 15 minutos y se cuida de que la temperatura no sobrepase los 30°. La mezcla de reacción se filtra entonces a través de Celita, el filtrado se evapora en
30. vacío, el residuo se disuelve en 50 ml de ácido clorhí-



drico 2-n y la solución se agita con éter. La fase acuosa se alcaliza entonces con amoniaco acuoso, se la extrae con cloroformo y el extracto clorofórmico secado se concentra por evaporación. Al mezclar el residuo con éter cristaliza el 1-carbobenzoxi-amino-5-hidroxilamino-pentano (III) formado; P.F. 102-104°. Su hidrocioruro funde a 83-85; rendimiento 71%.

c) III → IV

La mezcla de 1,85 g del compuesto III, 20 ml de piridina y 1,1 g de anhídrido del ácido succínico se calientan durante 1½ horas a 85°, entonces se evapora la piridina en vacío y el residuo se recibe en cloroformo. La solución clorofórmica se agita con solución de bicarbonato sódico, esta última se acidifica entonces ligeramente con ácido clorhídrico y se extrae 4 veces con éster etílico del ácido acético. Después de evaporar el extracto secado se obtiene el 1-carbobenzoxi-amino-5-(N-succinil-hidroxilamino)-pentano (IV) que, después de disolver y precipitar de éster etílico del ácido acético - metanol, funde a 115°. Rendimiento 70%.

d) IV → V

La mezcla de 2,865 g del compuesto IV, 1,88 g de dicitclohexil-carbodiimida y 50 ml de tetrahidrofurano absoluto se deja reposar durante 2 días a temperatura de ambiente, se filtra de la úrea dicitclohexílica precipitada y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se recibe en éster etílico del ácido acético y la solución se deja reposar en el frigorífico. Después de filtrar la poca úrea dicitclohexílica precipitadas se mezcla el filtrado con éter, con lo que se separa la N-(5'-carbo-

271095



benzoxiamino-pentilo)-tetrahidro-3,6-dioxo-1,2-oxacina formada (V) en agujas incoloras P.F. 84-85°. Rendimiento 70%. Si las reacciones indicadas bajo a-d se efectúan sin la correspondiente separación y limpieza de los productos intermedios obtenidos, entonces se obtiene la substancia V en un rendimiento total del 51%.

5.

e) V → VI

Una solución de 1,2 g del compuesto V y 1 g del hidrocioruro del amino-5-nitro-pentano en metanol abs. se mezcla con una solución de 0,32 g de metilto sódico en metanol. Después de calentar la mezcla durante media hora a unos 50° se filtra del cloruro sódico precipitado y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se cristaliza de metanol-éster etílico del ácido acético y se obtiene el 1-carbobenzoxiamino-5- \overline{N} -(5'-nitro-pentil-amino-succinil)-hidroxilamino $\overline{7}$ -pentano (VI) del P.F. 114-116°; rendimiento 88%.

10.

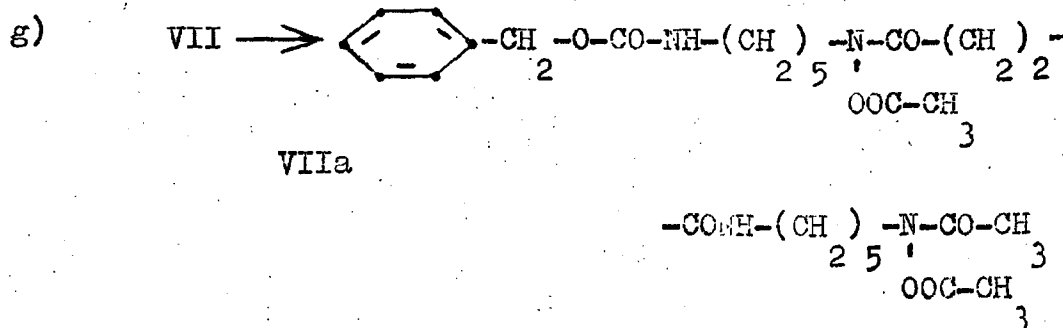
15.

f) VI → VII

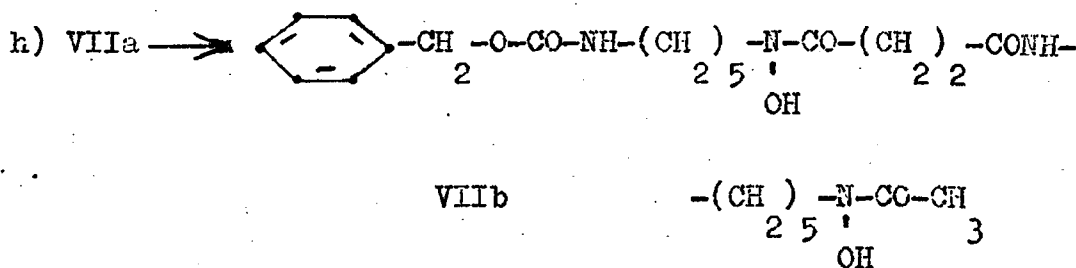
La solución de 0,85 g del compuesto VI en 20 ml de etanol se mezcla agitando con 15 ml de solución de cloruro amónico al 10% alcalizada con algunas gotas de amoniaco acuoso y 0,5 g de polvo de cinc, se sigue agitando durante 20 minutos, se filtra y el filtrado se evapora en vacío. El residuo se recibe en etanol, se filtra de nuevo y el filtrado se evapora hasta secar. El 1-carbobenzoxiamino-5- \overline{N} -(5'-hidroxilamino-pentilamino-succinilo)-hidroxilamino $\overline{7}$ -pentano obtenido (VII) se puede seguir elaborando sin limpiar.

20.

25.



El residuo obtenido según f) se disuelve en 10 ml de piridina abs. y 2 ml de anhídrido del ácido acético y la solución se deja reposar durante 1 día a temperatura de ambiente. Seguidamente se evapora la mezcla de reacción en vacío, el residuo se recibe en cloroformo, la solución se lava con ácido clorhídrico diluido y solución de bicarbonato sódico y se cromatografía en silicagel. Se eluye con éster etílico del ácido acético - metanol 10:1 y se obtiene el compuesto triacetílico VIIa, después de evaporar el eluado, en un rendimiento del 49%; bandas NMR en 2,2 ppm (dos veces O-acetilo) y 1,95 ppm (una vez N-acetilo).

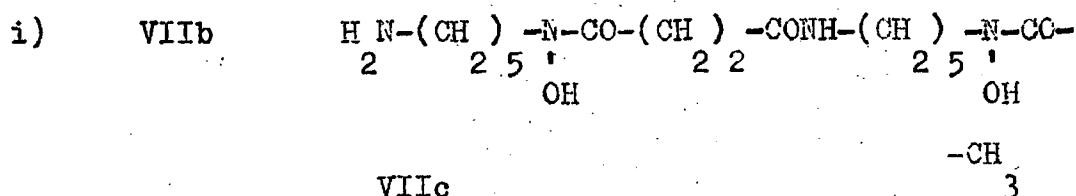


La mezcla de 0,15 g del compuesto VIIa y 10 ml de potasa cáustica 1-n se deja reposar durante un día a temperatura de ambiente, a continuación se neutraliza con ácido clorhídrico diluido y se evapora en



acético - metanol caliente y después de concentrar por evaporación y enfriar la solución secada, cristaliza el compuesto VIIb; P.F. 165°. Bandas NMR a 1,95 ppm (N-acetilo); rendimiento 79%.

5. Si las etapas de reacción mencionadas bajo e-h se efectúan sin aislamiento y limpieza de los productos intermedios, entonces se obtiene el producto VIIb en un rendimiento total del 49%.



10. 0,5 g del compuesto VIIb se disuelven en 500 ml de éster etílico del ácido acético, se agregan 0,5 g de carbón de paladio y la mezcla se agita en una atmósfera de hidrógeno hasta que no se realiza ninguna recepción más de hidrógeno. Ahora se filtra del catalizador, el filtrado se acidifica ligeramente con ácido clorhídrico metanólico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se puede seguir elaborando sin ulterior limpieza.

15.



Una solución de cantidades equimolares del hidrocloreuro del compuesto VIIc contenido en el residuo de arriba, N-(5'-carboboioxiamino-entilo)-tetrahidro-3,6 dioxo-1,2-oxacina y metilato sódico se elaboran como indicado bajo e). El residuo incoloro obtenido después de la evaporación se recibe en éster etílico del ácido acético y se cromatografía en silicagel. Se eluye con ester etílico del ácido acético-metanol 1:1 y la fracción

25.



principal se hidrogenoliza como se indicó bajo i). La solución liberada del catalizador se evapora entonces.

1) XII → XIII

El residuo obtenido según k) se recibe en agua, la solución se filtra a través de celita hasta estar clara, el filtrado se mezcla con una solución de cloruro

5.

de hierro (III) y la mezcla teñida de marrón-rojizo se extrae, después de reposar durante una hora, 3 veces con cloroformo-fenol 1:1. Los extractos reunidos se

10.

lavan con poca agua, se mezcla con éter dietílico, se filtra la precipitación marrón-rojiza obtenida y se lava con éter dietílico. El hidrocloreuro de ferrioxamina B (XIII) así obtenido es igual al material auténtico. Rendimiento total de las etapas i-1 aproximadamente 50%.

EJEMPLO - 3.

15.

Una solución de 300 mg del compuesto XIII en 10 ml de agua se mezcla con 20 ml de sosa cáustica 1-n y el hidróxido de hierro-(III) separado se centrifuga.

20.

El filtrado se neutraliza inmediatamente con ácido clorhídrico 1-n. La solución casi incolora obtenida se agita varias veces con n-butanol y los extractos reunidos se lavan con poca agua. Después de evaporar el butanol en vacío se obtiene un residuo amarillento, cristalino.

25.

Una parte en peso de este residuo se disuelve en 4 partes en peso de metanol caliente y la solución se mezcla rápidamente con 12 partes en peso de acetona caliente. El hidrocloreuro del 30-metilo-7,18,29-trihidroxi-8,11,19,22,30-pentaoxo-1,7,12,18,23,29-hexaaza-triacontano cristaliza en el plazo de 24 horas. P.F. 171-173°, rendimiento 240 mg.



EJEMPLO - 4.

11.94 g de hidrocloreuro del 30-metilo-1,18,29-trihidroxi-8,11,19,22,30-pentaoxo-1,7,12,18,23,29-hexaaza-triacontano y 1,64 de acetato sódico anhidro se disuelven en 200 ml de metanol ebuliendo brevemente. Seguidamente se enfrío rápidamente a temperatura de ambiente y se mezcla inmediatamente, es decir, antes de que se presente la cristalización, con 180 ml de anhídrido del ácido acético. La mezcla se deja reposar durante 17 horas bajo exclusión de humedad y entonces se concentra por evaporación en vacío a un residuo aceitoso. Para retirar el ácido acético éste se evapora ulteriormente dos veces con aproximadamente 200 ml de butanol. El residuo aceitoso, que contiene preferentemente el derivado tetraacetílico, se recibe en 200 ml de metanol, se satura a 0° con amoníaco y entonces se deja reposar durante 5 horas a temperatura de ambiente y finalmente aún durante 15 horas a 0°. El cristalizado incoloro, que aquí se separa, se libera por decantación y secado en vacío de la solución amoniacal: 11,74 g. Después de recristalizar dos veces de metanol acuoso al 60% se obtienen 9,12 g de 1-acetilo-30-metilo-7,18,29-trihidroxi-8,11,19,22,30-pentaoxo-1,7,12,18,23,29-hexaaza-triacontano del P.F. 185°.

EJEMPLO - 5.

650 mg de hidrocloreuro de ferrioxamina-B y 82 mg de acetato sódico anhidro se disuelven en 10 ml de alcohol metílico y se agregan 9,5 ml de anhídrido del ácido acético. Después de reposar durante 4 horas a temperatura de ambiente se evapora en vacío hasta secar



El residuo se disuelve en agua y se satura con cloruro sódico. Ahora se agita cuatro veces con cloroformo.

Los extractos cloroformicos se lavan aún dos veces con solución de cloruro sódico saturado, se secan con sulfato sódico y se evapora en vacío. Se obtienen 550 mg de un polvo marrón rojizo, que en el cromatograma de papel, en dos sistemas de disolventes, muestra el mismo comportamiento como la ferrioxamina D¹, pero que aún está acompañada de reducidas cantidades de 2 productos secundarios, de los cuales uno se desplaza algo más y el otro algo menos que la ferrioxamina D.

Para la limpieza se cromatografía el producto de acetilización en una columna de 280 g de polvo de celulosa. La celulosa se humecta primeramente con solución de cloruro sódico acuoso al 10%. Como medio de elución se emplea la fase superior de una mezcla de 50 partes de butanol terc. 25 partes de agua, 25 partes de solución de cloruro sódico saturada y 1 parte de ácido clorhídrico 0,1-n. Se recogen fracciones hasta unos 8 ml. En las fracciones 33-44 está contenido, además de la ferrioxamina D que contiene un aditivo, en las fracciones 55-66 la otra. Las fracciones 45-54 contiene ferrioxamina D¹ pura. se evaporan en vacío hasta secar, el residuo se recibe en cloroformo y se lava varias veces con solución de cloruro sódico saturada, La solución secada con sulfato sódico deja al evaporar 226 mg del producto de acetilización, que cristaliza de metanol-éter en agujitas marrón-rojizas. Los cristales pierden, en la observación en el microscopio de polarización calentable, a 170-172° su doble refracción y funden a unos 197-205° a una masa viscosa

5.

10.

15.

20.

25.

30.



95

marrón rojiza. Igual se comporta la ferrioxamina D¹ que se obtiene directamente de los extractos de *Streptolyces pilosus* según la patente 261 237 (Case 4377/4378/4505/E).

5. Una mezcla de ambos preparados no muestra una reducción del punto de fusión. Los espectros de absorción infrarrojos son iguales. El producto de acetilización limpiado por cristalización/^{unitario}es en la cromatografía de papel y se comporta como la ferrioxamina D.

EJEMPLO - 6.

10. 535 mg de hidrocloreuro de ferrioxamina G se disuelven en 10 ml de metanol, 100 mg de acetato sodico anhidro y 9 ml de anhídrido del ácido acético y se dejan reposar durante 4 horas. La mezcla de reacción se evapora en vacío hasta secar, el residuo se recibe en agua y
15. la solución se satura con cloruro sódico. Al agitar varias veces con cloroformo pasan la mayor parte de los pigmentos marrones (Productos de acetilización) a la fase orgánica. Reducidas cantidades de material de partida y productos de descomposición se quedan disueltos en el
20. agua.

Los extractos cloroformicos se lavan dos veces con solución de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío. Se obtienen 483 mg de residuo amorfo marrón.

25. Al recrystalizar de metanol-éter se precipitan primeramente copos amorfos. Después de su separación dan las lejías madre, al agregarse más éter, la N-acetilo-ferrioxamina G en prismas marrón rojizos finos del P.P. 201-206° (Microscopio). La doble refracción se mantiene hasta la fusión, mientras que en la ferrioxamina D¹ de
- 30.

1000
095


fusión similar, ya desaparece a unos, 170°. En total se obtienen 250 mg de producto de acetilización cristalino.

EJEMPLO - 7.

5. 67 mg de N-acetilo-ferrioxamina G se disuelven en 5 ml de alcohol metílico y se agrega a una solución etérica de aproximadamente al 2% de diazometano. Después de 30 minutos se evapora en vacío y el residuo se recristaliza de metanol-éter. El éster metílico del N-acetilo-ferrioxamina G obtenido funde a 194-199°.

10. EJEMPLO - 8.

15. 11,94 g de hidrocioruro del 30-metil-7,18,29-trihidroxi-8,11,19,22,30-pentaoxo-1,7,12,18,23,29-hexaazatriacontano se suspenden en 200 ml de agua. La mezcla se pone a continuación con sosa caústica 5-n a un pH de 9 y agitando fuertemente con el vibromezclador se mezcla con porciones de 2,4 ml de cloruro del ácido n-valeriánico. Simultáneamente se mantiene mediante adición gota a gota de sosa caústica 5-n la mezcla en un valor pH de 9. Después de agregar las primeras dos porciones del

20. cloruro del ácido se precipita de la suspensión polvorosa un producto aceitoso. Por esta razón se agregan 200 ml de cloroformo con lo que la mezcla se separa en dos fases claras, que durante la ulterior reacción se mezclan intensamente. Después de agregar en total 16 ml de cloruro del ácido n-valeriánico y en total unos 38 ml de sosa caústica 5-n se sigue agitando durante 15 minutos. Entonces se separan las fases. La fase acuosa se extrae ulteriormente 3 veces con 20 ml de cloroformo. Las fases clorofórmicas reunidas se lavan con solución de hidrogenocarbonato de potasio saturada y con solución de

30.

271095



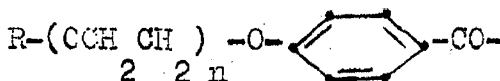
- cloruro de sodio saturada, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío hasta obtener una melaza. El residuo aceitoso (29 g) se reciben en 500 ml de metanol, la solución se satura a 0° con gas de amoníaco y a continuación se deja reposar durante 16 horas a 25°. Entonces se evapora hasta secar y en vacío se seca bien. El residuo cristalino (16,4 g) se hierve en acetona, la mezcla se deja reposar durante 15 horas a 0° y se filtra. El polvo cristalino blanco separado se recristaliza de una mezcla de 150 ml de agua y 70 ml de n-propanol a 100° y se obtiene el 1-valerilo-30-metilo-7,18,29-trihidroxi-8,11,19,22,30-pentaoxo-1,7,12,18,23,29-hexaazatriacotano como cristalizado incoloro del P.F. 181-183°.
5. El compuesto obtenido es, contrario al material de partida, de difícil solubilidad también en agua caliente. Tampoco se disuelve bien en los demás disolventes orgánicos usuales. Por el contrario se puede disolver en mezclas de agua y disolventes orgánicos en caliente.
10. EJEMPLO - 9.
15. 5,97 g de hidrocioruro del 30-metilo-7,18,29-trihidroxi-8,11,19,22,30-pentaoxo-1,7,12,18,23,29-hexaazatriacotano se suspenden en 40 ml de agua y 50 ml de dioxano, agitando fuertemente en el vibromezclador se pone con sosa cáustica 5-n a un pH de 9 y a continuación se mezcla con porciones de 10 ml de una solución de 18, g de cloruro del ácido estearínico en 60 ml de dioxano. Aquí se mantiene el valor pH de la mezcla a 9 mediante adición gota a gota de sosa cáustica 5-n. Después de
20. agregar 4 porciones de la solución de cloruro del ácido
- 25.
- 30.



- esterínico se mezcla aún con 50 ml de agua y 200 ml de cloroformo. La mezcla se separa aquí en 2 fases claras, que para la ulterior reacción se mezclan intensamente mediante fuerte agitación con el vibromezclador. Terminada la
5. adición del cloruro de ácido se sigue agitando aún durante 1 hora a un pH de 9. La mezcla de reacción se diluye mediante adición de 500 ml de agua y 1 litro de cloroformo, las fases se separan y la fase acuosa se extrae aún dos veces con 250 ml de cloroformo. Las fases clorofórmicas
10. reunidas se lavan con solución de hidrogenocarbonato potásico saturada y solución de sal común, se seca sobre sulfato sódico y se evapora. El residuo cristalino se disuelve en 500 ml de éter, la solución se mezcla con 200 ml de metanol y a temperatura de ambiente se satura
15. con gas de amoníaco. Después de reposar durante 3 días a temperatura de ambiente se evapora la mezcla de reacción en vacío hasta secar y el residuo se hierve varias veces con éter de petróleo para retirar el amida del ácido estearínico. El polvo cristalino incoloro que queda (4,3 g)
20. se recristaliza de n-propanol acuoso al 66%. El 1-estearilo-30-metilo-7,18,29-trihidroxi-8,11,19,22,30-pentaoxo-1,7,12,18,23,29-hexaaza-triacontano obtenido funde a 194-196°. Se disuelve con dificultad en agua y en los demás disolventes orgánicos usuales.
25. En forma análoga se pueden obtener, por reacción con los correspondientes cloruros de ácidos o anhídridos de ácidos, los 1-R-30-metilo-7,18,29-trihidroxi-8,11,19,22,30-pentaoxo-1,7,12,18,23,29-hexaaza-triacontano, donde R está por el resto de formilo, propionilo, n-butirilo, oleilo, succinilo, glutarilo, salicílo.
- 30.



p-hidroxi-benzoilo o p-amino-salicilo, o significa el resto de la fórmula



donde R representa metilo o etilo y n una cifra de 1 hasta 9.

5. EJEMPLO - 10.

La solución de 12^u mg de hidrocioruro de ferrioxamina G en 1 ml de agua y 35 ml de formamida dimetíllica se gotean a una mezcla de 1^u g de dicitclohexil-carbodiimida en 25 ml de formamida dimetíllica, después de lo cual se deja reposar la mezcla de reacción durante 3 semanas a temperatura de ambiente. La formamida dimetíllica se evapora en todo lo posible en vacío, el residuo se mezcla enfriando con hielo con 20 ml de ácido acético 1-n y se deja reposar durante la noche. La úrea dicitclohexílica precipitada se filtra en vacío y el filtrado se evapora bajo presión reducida. La urea dicitclohexílica filtrada está aún algo teñida de rojo y por lo tanto se recristaliza de etanol. Las lejías madre rojizas se evaporan, los dos residuos de evaporación se reúnen. Estos se someten a una distribución según Graig: n-butanol - alcohol bencílico - ácido clorhídrico 0,001-n - solución de sal común saturada 2:1:3:0,6 con 37 escalones. Las sustancias teñidas de rojo se encuentran en las fracciones

25.

15 - 24: Ferrioxamina E y

28 - 33: Acetil-ferrioxamina G.



- Las fracciones 15-24 se reúnen y se mezclan con éter dietílico, con lo que la ferrioxamina E se desplaza totalmente a la fase acuosa. La fase acuosa se mezcla con solución de sal común de aproximadamente 20% se agita 3 veces con cloroformo-fenol (1 ml: 1 g) y el extracto se clarifica por filtración a través de una columna corta de celita. El filtrado se mezcla con el doble volumen de éter dietílico, se extrae 3 veces con poca agua, las fases acuosas se lavan aún 2 veces con éter y después se evapora en vacío hasta secar. Quedan 15 mg de polvo amorfo, marrón rojizo, que se cristaliza de aproximadamente 1 ml de metanol caliente. Se obtiene la ferrioxamina E en agujas finas marrón rojizas que a 280° pierden su doble refracción y se ponen negras sin fundir (Concordancia con el material auténtico).

- De las fracciones 28-33 se obtienen al elaborar en igual forma 100 mg de N-acetil-ferrioxamina G en bruto que en la descomposición de la mezcla de de reacción con el ácido acético se ha formado del material de partida no reaccionado.

U C T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento se refiere a cuatro solicitudes de patente presentadas en Suiza, 11395/60 de 11 octubre 1960, 13147/60 de 20 de noviembre 1960, 4075/61 de 11208/61 de 7 de abril 1961, 9451/61 de 11 agosto 1961 y 27 septiembre

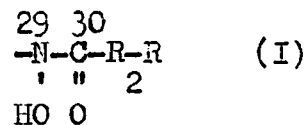
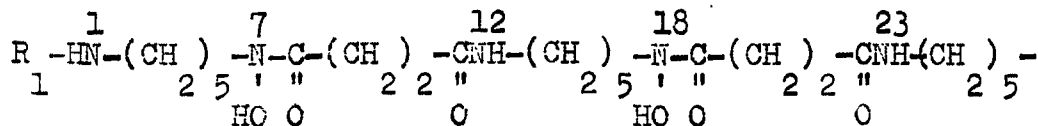


271095

de 1961 acogiendo por lo tanto a los beneficios que concenden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita patente de invención por 20 años

- 5. en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ACIDOS TRIHIDROXAMICOS DE CADENA LARGA"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de ácidos trihidroxámicos de la fórmula



- 10. donde R₁ significa hidrógeno, un radical acílico o un resto hidrocarburo sin sustituir o sustituido, CO-R₂ representará un resto acílico o donde R₁ y CO-R₂ juntos están por el resto de un ácido dicarbónico, cuyo segundo grupo carboxílico está ligado con el átomo N₁, de los
- 15. derivados O-acílicos, de las sales y completos de metal de estos compuestos, caracterizado porque 3 mol. de 1-amino-5-hidroxilamino-pentano 2 ml. de ácido succínico y 1 mol de un ácido carbónico, ó los compuestos transformables en éstos, se ligan a compuestos de la fórmula I
- 20. y en caso dado, en los compuestos obtenidos con un grupo amino libre al final y un grupo carboxílico, estos grupos se condensan intramolecularmente al anillo y, si se desea, en cualquier etapa se introduce el grupo acílico



271095

o el resto hidrocarburo R₁ o en caso dado se disocia y/o se intercambia el resto R₁-CO, y/o se forman o disocian los grupos O-acílicos, y/o si se desea, en los compuestos obtenidos con grupo carboxílico libre éste se esteriza y/o se forman los compuestos libres, las sales y/o los complejos de metal de estos productos.

5.

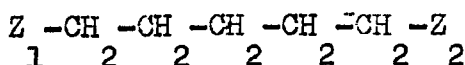
2ª.- Procedimiento según reivindicación 1 caracterizado, porque los productos de partida mencionados en la reivindicación 1ª, se condensan todos consecutivamente a los compuestos de la fórmula 1.

10.

3ª.- Procedimiento según reivindicación 1 caracterizado porque primeramente se unen entre si algunos de los productos de partida mencionados en la reivindicación 1ª, y los parciales obtenidos se condensan a compuestos de la fórmula I.

15.

4ª.- Procedimiento según reivindicaciones 1 a 3ª, caracterizado porque como materiales de partida se emplean los pentanos de la fórmula



donde Z₁ y Z₂ representan un grupo amínico y un resto transformable en un grupo hidroxilaminico o viciversa, un resto transformable en un grupo amínico y un grupo hidroxilamínico, y halogenuros, anhídridos, azuros, imidas, imidazoluros o éster del ácido succínico y/o del otro ácido carbónico.

20.

5ª.- Procedimiento según reivindicaciones 1 a 4ª, como caracterizado porque productos intermedios se emplean N-(5-R₁-amino-pentilo)-tetrahidro-3,6-dioxo-1,2-oxacinas, donde R₁ tiene el significado indicado en la reivindicación 1

25.

6ª.-Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5,

271095



caracterizado porque como productos intermedios se emplean diamidas del ácido N¹-hidroxi-N¹-(5-R¹-amino-pentilo(-N²-[5-(tetrahidro-3,6-dioxo-1,2-oxacino)-pentilo]-succínico, donde R¹ tiene el significado indicado en la reivindicación 1^a.

5.

7^a.- Procedimiento según reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se parte del compuesto que se obtiene como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa o los materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción o se emplean en forma de sus sales o complejos de metal.

10.

8^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se obtienen los compuestos de la fórmula I mostrada en la reivindicación 1^a, donde R¹ y R²-CO representan radicales acílicas totalmente independientes entre sí y R¹ significa, además, también hidrógeno o restos de hidrocarburo sin sustituir o sustituidos, o sus sales con ácidos de aplicación terapéutica o aminas orgánicas, hidroxidenos de metal alcalino o alcalino terroso.

15.

20.

9^a.- Procedimiento según reivindicaciones 1 a 8^a, caracterizado porque se obtienen los compuestos de la fórmula I mostrada en la reivindicación 1^a, donde R¹ tiene el significado indicado y R²-CO está por el resto acetílico o succinílico libre o esterizado, o sus sales con ácidos de aplicación terapéutica o aminas orgánicas, hidroxidenos de metal alcalino o alcalino terroso.

25.

30.

10^a.- Procedimiento según reivindicaciones 1 a 9.



1195

caracterizado porque se obtiene el 30-metilo-7,18,29-trihidroxi-8,11,19,22,30-pentaoxo-1,7,12,18,23,29-hexaaza-triacontano o sus sales con ácidos de aplicación terapéutica o aminas orgánicas, hidróxidos de metal alcalino o alcalino terroso.

5.

11^a.- Procedimiento según reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque se obtiene 30-(β -carboxietilo)-7,18,29-trihidroxi-8,11,19,22,30-pentaoxo-1,7,12,18,23,29-hexaaza-triacontano, su lactam α de anillo cerrado o las sales con ácidos de aplicación terapéutica o aminas orgánicas, hidroxido de metal alcalino o alcalino terroso.

10.

12^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque se obtienen el 1-acetil-30-metil-7-18,29-trihidroxi-8,11,19,22,30-pentaoxo-1,7,12,18,23,29-hexaaza-triacontano o sus sales con ácidos de aplicación terapéutica o aminas orgánicas, hidroxido de metal alcalino o alcalino terroso.

15.

13^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 12 caracterizado porque se preparan los complejos de metal de los compuestos obtenidos.

20.

14^a.-Procedimiento según reivindicación 13, caracterizado porque se preparan los complejos de hierro.

15^a.- Procedimiento para la obtención de ácidos trihidroxámicos de cadena larga; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

25.

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

Madrid,