



322895

PATENTE DE INVENCION

por 20 años

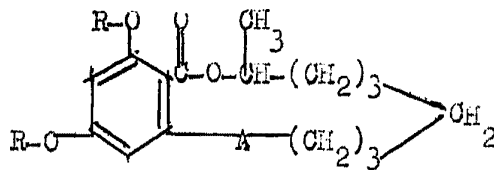
por "Un procedimiento para la preparaci3n del 3cido mu-lacto-
na 6-(10-hidroxiundecilo)-beta-resorc3clico y del 3cido mu-lac-
tona 6-(10-hidroxi-1-undecenilo)-beta-resorc3clico y los 3teres
2,4 de los mismos" - - - - -

a favor de: COMMERCIAL SOLVENTS CORPORATION, de nacionalidad
norteamericana, domiciliada en 260, Madison Avenue, NEW YORK
New York (Estados Unidos de Am3rica del Norte).

- - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invenci3n se refiere a los compuestos que pre-
sentan actividad estr3gena o ayudan a incrementar el grado de
desarrollo de los animales productores de carne, por ejemplo ga-
nado, cordero y cerdo y tiene por objeto la obtenci3n de un
5 compuesto de este tipo cuya f3rmula convencional es





en la cual A es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}=\text{CH}-$; R es hidrógeno, alquilo
substituído o insubstituído, por ejemplo alquilo inferior tal
como metilo, etilo, hexilo, entre otros, y acilo, por ejemplo
5 radicales, acilo acíclico saturados inferiores tales como ace-
tilo y valerilo, pero se prefiere el hidrógeno. Son también es-
tudiados compuestos que tienen la fórmula citada en la cual R
es arilo substituído o insubstituído, por ejemplo fenilo y bro-
mofenilo, y araquilo, por ejemplo bencilo.

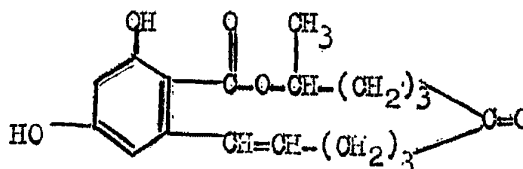
Los compuestos pueden ser administrados a los animales
10 por cualquier método incluido el oral y parenteral. Por ejem-
plo, el compuesto puede ser mezclado con el usual alimento con-
teniendo valores nutritivos en una cantidad suficiente para pro-
ducir el grado deseado de desarrollo y puede de este modo ser
directamente alimentado a los animales, o el compuesto puede
15 ser suspendido en un conveniente medio de suspensión inyecta-
ble tal como aceite de cacahuete e inyectado parenteralmente.
La cantidad de compuesto alimentado a un animal, por supuesto,
varía dependiendo del mismo animal, el grado deseado de desarro-
llo, entre otras cosas.

20 Cuando los nuevos compuestos son para ser administrados
con los alimentos, una composición de alimento para animales
puede ser preparada conteniendo las cantidades equilibradoras
nutricionalmente de carbohidratos, proteínas, vitaminas y minera-
les, junto con el compuesto de la invención. Algunos de estos
25 usuales elementos son granos, tal como grano molido y productos
de granos; substancias proteína animal, tales como aquellas fun-
dadas en harina de pescado y pedazos de carne; proteínas vegeta-
les como harina y aceite de haba o harina y aceite de cacahuete;
materiales vitamínicos, por ejemplo mezclas de vitamina A y D,



suplementos de rivoftavina y otros elementos complejos de vitamina B; harina de hueso y piedra de cal para suministrar minerales. Un tipo de material alimenticio convencional para emplear con el ganado comprende forraje de alfalfa y mazorcas de granos de maiz junto con sustancias vitamínicas si se desea.

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse partiendo del compuesto



referido a continuación como la sustancia estrógena de fermentación (F.E.S.) por reducción del grupo cetona para sustituir el oxígeno del grupo cetona con dos átomos de hidrógeno. La reducción del grupo cetona puede ser efectuado por diversos procedimientos. Uno de estos procedimientos emplea la reducción Clemmensen usando cinc y ácido clorhídrico; otra emplea la reducción Wolff-Kishner usando hidracina y álcali, por ejemplo NaOH, y el tercero emplea la formación de ditiocetal con etileneditiool o etilmercaptano y la desulfuración catalítica con catalizador de níquel Raney conteniendo hidrógeno absorbido.

En los compuestos obtenidos por el método de la presente invención en los cuales A es $-CH_2-CH_2-$ el enlace olefínico de F.E.S. puede ser reducido, por ejemplo, por hidrogenación en presencia de un metal del Grupo VIII, en particular platino o paladio catalizador en un portador, por ejemplo carbón vegetal. Generalmente, el catalizador contiene de cerca a 0.01 a cerca 10 por ciento del metal catalítico. El catalizador es usado en una proporción de generalmente de 0.02 a 2 gramos de catalizador, de preferencia cerca de 0.1 a 0.5 gramos, y particularmente cer-



ca de 0.2 gramos de catalizador por gramo de F.E.S. La reducción puede ser efectuada mientras el F.E.S. está disuelto en un disolvente apropiado, por ejemplo un alcohol, en especial un alcohol inferior tal como 2-propanol, metanol, etanol, y ácido, por ejemplo ácido acético, a temperaturas ambientes; por ejemplo de cerca 15 grados centígrados a 40 grados centígrados, y presiones ambientes, ya que solamente se requiere la presencia de hidrógeno; no obstante, se prefiere utilizar una presión elevada, por ejemplo de cerca 1 a 50 atmosferas de hidrógeno.

En los compuestos obtenidos por el método de la presente invención en los cuales R es alquilo, se pueden emplear procedimientos convencionales de alquilación para sustituir el átomo H de uno o ambos grupos OH en el anillo de benceno de F.E.S. con un grupo alquilo. Los compuestos dihidroalcoholados F.E.S. pueden ser producidos, por ejemplo, por alquilación del F.E.S. primero y luego reduciendo como se ha explicado antes, o por reducción primero y luego alquilación. La alquilación puede ser por reacción con los correspondientes sulfatos dialquilo, por ejemplo sulfato de dimetilo, sulfato de dietilo, entre otros, para producir el dialquilo F.E.S. o un monoalquilo F.E.S. con el grupo alquilo reemplazando el hidrógeno del grupo hidróxilo en el anillo de benceno orto para el grupo éster. Además, un compuesto monometilo F.E.S. con el grupo metilo reemplazando el hidrógeno del grupo hidróxilo para para el grupo éster puede ser producido selectivamente empleando diazometano.

En los compuestos obtenidos por el método de la presente invención en los cuales R es acilo, los procedimientos convencionales de acilación pueden ser empleados para sustituir el átomo hidrógeno de uno o ambos de los radicales en el anillo de



benceno de F.E.S. con un radical acilo. Compuestos acila-
dos F.E.S. pueden ser producidos, por ejemplos, por reacción
con el correspondiente ácido anhídrido, por ejemplo, anhídri-
do acético, anhídrido propiónico, entre otros, con cataliza-
5 dor, por ejemplo acetato sódico o piridina. Pueden emplearse
condiciones ambientes aunque es preferido mantener fría la
mezcla de reacción. En cuanto los compuestos que tienen una
R como alquilo y la otra acilo, es ventajosa la alquilación
antes de la acilación.

10 La substancia estrógena de fermentación (F.E.S.) es
de esta manera denominada porque un método conveniente para
producirla es por cultivo, en un medio nutritivo adecuado, del
organismo Gibberella zeae (Gordon), depositado bajo el núme-
ro NRRL-2830 en el Northern Utilization Research and Develop-
15 ment División del Departamento de Agricultura de los Estados
Unidos de América.

Los ejemplos siguientes se dan para ilustrar esta inven-
ción pero no tienen carácter alguno limitativo de la misma
respecto a los materiales en ellos especificados, y cantida-
20 des. El primer ejemplo ilustra la preparación de una conve-
niente inoculación que contiene el organismo Gibberella zeae
(Gordon) NRRL-2830.

E J E M P L O I

Un cultivo de arena de esporos conteniendo Gibberella
25 zeae (Gordon) NRRL-2830 fué acépticamente colocado en un tu-
bo estéril conteniendo 15 mililitros de solución de Czapek's
Dox y una pequeña cantidad de agar. Este medio fué luego incu-
bado durante cerca 168 horas a 25 grados centígrados aproxima-

322895



- 6 -

1 FEB 1958

damente. Al final del periodo de incubación, el medio fué lavado con 5 mililitros de agua desionizada estéril y transferido a un tubo estéril conteniendo 45 mililitros de solución Czapek's-Dox. El contenido del tubo fué entonces incubado cerca 96 horas a cerca 25 grados centígrados, después de lo cual el material estuvo disponible para usarse en la inoculación de un medio de fermentación:

El ejemplo siguiente ilustra la fermentación del organismo Gibberella zese (Gordon) NRRL-2830 para producir F.E.S.

10

E J E M P L O II

En un frasco de 2 litros se colocaron 300 gramos de maiz finamente dividido. El frasco y su contenido fueron luego esterilizados y después de la esterilización le fueron adicionados 150 mililitros de agua desionizada estéril. A la mezcla del frasco le fueron entonces adicionados 45 mililitros del inoculador preparado por el procedimiento del Ejemplo I y el material fué mezclado a fondo. El material mezclado fué entonces incubado durante cerca 20 días a 25 grados centígrados en una cámara oscura en una atmósfera saturada de agua.

15

El ejemplo siguiente ilustra la recuperación del F.E.S. del medio de fermentación.

20

E J E M P L O III

Una porción de 300 gramos de material fermentado producido por el método del Ejemplo II fué colocada en 500 mililitros de agua desionizada y pastada. La pasta fué luego calentada durante cerca 15 minutos a 75 grados centígrados, 300 gramos de adyuvante de filtración fueron luego adicionados y el material fué filtrado. El material filtrado sólido conteniendo la substan-

25



oia anabólica fué luego secado al aire, y 333 gramos de la torta secada fueron entonces extraídos con 500 mililitros de etanol. Este proceder fué repetido tres o más veces. El extracto de etanol fué evaporado por sequedad bajo vacío para dar 6.84 gramos
5 de material sólido. Este material sólido fué entonces disuelto en 20 mililitros de cloroformo y extraído con 30 mililitros de una solución acuosa conteniendo 5 por ciento en peso de carbonato sódico teniendo un pH ajustado a cerca 11.2. El proceso de extracción fué repetido siete o más veces. El pH del extracto
10 carbonato sódico fué entonces ajustado a 6.2 con ácido clorhídrico, para producir un precipitado conteniendo substancia anabólica. El precipitado y el extracto acuoso carbonato sódico fueron entonces cada uno en turno extraídos con 75 mililitros de éter etílico. Este proceder fué repetido tres o más veces para
15 producir una solución éterea amarilla clara, la cual fué entonces evaporada para producir 116 miligramos de substancia anabólica sólida. Este material fué entonces sometido a una distribución contracorriente de transferencia múltiple empleando 100 tubos y un sistema disolvente de dos partes de cloroformo y dos partes
20 de tetracloruro de carbono como la fase inferior y cuatro partes de metanol y una parte de agua como la fase superior, todas las partes por volumen. El material sólido obtenido de la distribución contracorriente de transferencia múltiple fué F.E.S.

E J E M P L O IV

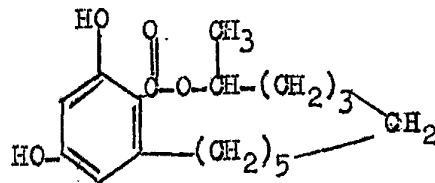
25 Dos porciones de 10 gramos de F.E.S., cada una en 200 mililitros de ácido acético, fueron catalíticamente reducidas a temperatura normal en presencia de 1.2 gramos de catalizador PdO a una presión de hidrógeno de cerca 3,16 kilogramos por centí-



1 FEB 1956

metro cuadrado. Las mezclas de reducción combinadas fueron ca-
 lentadas hasta la ebullición, filtradas y la torta de filtro
 fué lavada con 50 mililitros de ácido acético caliente. El fil-
 trado enfriado fué adicionado, con agitación, a dos litros
 5 de agua. La mezcla fué agitada durante 15 minutos y el sólido
 blanco fué recogido por filtración, lavado y secado en un de-
 secador de vacío para producir 19.1 gramos de dihidro F.E.S.
 teniendo un punto de fusión de 191-193 grados centígrados.

El dihidro F.E.S. (1 gramo) es adicionado lentamente con
 10 enfriamiento (baño de hielo), con una mezcla de 5 centímetros
 cúbicos de etilenditiol 25 gramos de cloruro de cinc recién
 fundido y 2 gramos de sulfato sódico anhidro, contenida en un
 microfrasco. La mezcla es mantenida a 5 grados centígrados du-
 rante 20 horas y luego a temperatura normal durante 4 horas
 15 entonces es vertida dentro de 50 centímetros cúbicos de hielo
 y el precipitado es recogido y sometido a hidrogenólisis. Al
 producto de reacción se adicionan 100 centímetros cúbicos de
 90 por ciento de etanol y 15 gramos de catalizador níquel Raney
 y la mezcla es refluída hasta que la reacción es completa. El
 20 níquel es apartado por centrifugación y es lavado varias veces
 con etanol caliente siguiendo la centrifugación para decanta-
 ción, y los centrifugados estaban combinados. La mezcla es eva-
 porada por sequedad y el residuo es convenientemente recrista-
 lizado para producir un compuesto que tiene la fórmula:



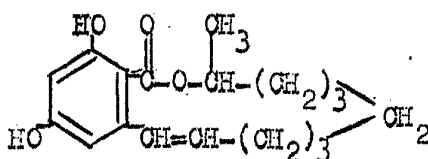
322895



- 9 -

E J E M P L O V

El proceder usado en el Ejemplo IV es esencialmente el seguido con la excepción de que el F.E.S. es usado en lugar de dihidro F.E.S. para producir un compuesto que tiene la fórmula:



5 El siguiente ejemplo ilustra la producción de un monometilo F.E.S. derivado teniendo el grupo metilo sustituyendo el hidrógeno en el grupo hidroxilo para para el grupo ester de F.E.S.

E J E M P L O VI

10 Nitrosometilurea en una cantidad de 1.2 gramos fué lentamente adicionada a unamezcla fría de 3.6 mililitros de 50 por ciento de hidróxido de potasio y 17 mililitros de éter. Después de pocos minutos la capa amarilla de éter de la mezcla fué decantada, secada sobre hidróxido de potasio, y luego

15 adicionada a una solución de 0.30 gramos de F.E.S. en 17 mililitros de éter. La mezcla amarilla resultante fué dejada a un lado durante la noche en un amplio frasco tapado y luego se evaporaron el éter y el diazometano usando un baño de vapor. El residuo gomoso resultante fué cristalizado por adición de

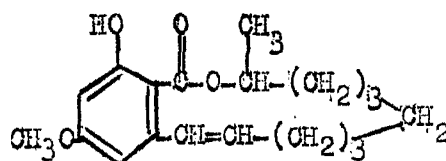
20 3 mililitros de agua, calentando a 60 grados centígrados, y adicionando etanol casi a solución. Con enfriamiento se formaron cristales produciendo 0.137 gramos de un producto teniendo un punto de fusión de 111-116 grados centígrados, el cual fué recristalizado del mismo modo para producir 0.082 gramos de monometil F.E.S. teniendo un punto de fusión de 120-122



grados centígrados, y analizando:

	Calculado (C ₁₉ H ₂₄ O ₅)	Encontrado
% C	68.7	68.3
% H	7.28	7.38
% OCH ₃	9.34	9.17

5 El p metil F.E.S. es sustituido por el dihidro F.E.S. siguiendo esencialmente el mismo proceder empleado en el Ejemplo IV para producir un compuesto teniendo la fórmula:



10 El ejemplo siguiente ilustra la producción de dimetil F.E.S. y monometil F.E.S. derivados, el monometil F.E.S. derivado teniendo el hidrógeno en el grupo hidroxilo orto para el grupo éster sustituido con un grupo metilo.

E J E M P L O VII

15 Sulfato de dimetilo (5 mililitros) fué adicionado a una solución de 2.24 gramos de F.E.S. en 80 mililitros de 10 por ciento de NaOH y 20 mililitros de agua. La mezcla fué agitada durante media hora a 18-20 grados centígrados (baño de enfriamiento) y una adición de 5 mililitros de sulfato de dimetilo fué adicionada. Después de una agitación adicional de 70 minutos a 20-26 grados centígrados, el precipitado sólido, Sólido A, fué
20 recogido por filtración, lavado con agua y secado en un desecador de vacío. El filtrado de Sólido A fué acidificado con 25 mililitros de 12 N H₂SO₄ para producir un segundo precipitado.



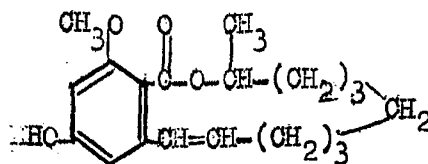
Sólido B, el cual fué recogido, lavado con agua y secado.

El Sólido A (0.79 gramos teniendo un punto de fusión de 114-118 grados centígrados) fué recristalizado de una mezcla de 100 mililitros de agua y 15 mililitros de etanol para producir 0.66 gramos de dimetilo F.E.S. teniendo un punto de fusión de 108-110 grados centígrados.

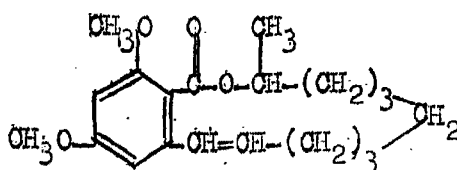
El Sólido B (1.39 gramos teniendo un punto de fusión de 152-162 grados centígrados) fué recristalizado dos veces de una mezcla de agua y alcohol para producir 0.8 gramos de monometilo F.E.S. teniendo un punto de fusión de 169-174 grados centígrados y el siguiente análisis de la recristalización del Sólido B (monometilo F.E.S.) fué obtenido:

	Calculado (C ₁₉ H ₂₄ O ₅)	Encontrado
% C	68.65	67.97
% H	7.28	7.16
15 % OMe	9.34	9.28

Cada uno del p-metilo F.E.S. y el dimetilo F.E.S. es sustituido por el dihidro F.E.S. en el proceder del Ejemplo IV para producir los compuestos respectivos:



y

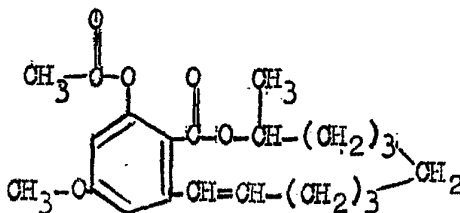




El ejemplo siguiente ilustra la producción de un monometilo F.E.S. acilato derivado.

E J E M P L O VIII

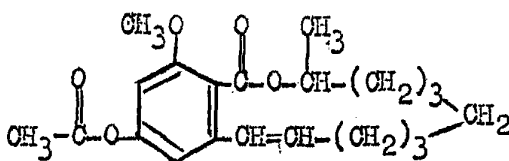
A una solución de 368 miligramos de p metilo F.E.S. en 8 mililitros de piridina se adicionan 5 mililitros de anhídrido acético y la mezcla es mantenida a temperatura normal durante 16 horas, 25 mililitros de agua son luego adicionados. La mezcla es colocada en un refrigerador durante 2 horas. El precipitado sólido es recogido por filtración, lavado con agua y secado en un desecador de vacío para obtener un compuesto que es sustituido por el dihidro F.E.S. en el proceder del Ejemplo IV para producir un compuesto de fórmula:



el cual es recuperado.

E J E M P L O IX

El compuesto



es producido por sustitución o metilo F.E.S. por el dihidro F.E.S. en el proceder del Ejemplo IV.

La producción del dimetildihidro F.E.S. derivado es ilustrada por el siguiente ejemplo.

322895



- 13 -

E J E M P L O X

El dihidro F.E.S. (556 miligramos) fué disuelto en 25 mililitros de 10 por ciento de NaOH y 10 mililitros de agua y la solución fué agitada. A la solución agitada le fueron adicionados en tres veces dos mililitros de sulfato de dimeti-

5 lo con media hora de intervalos seguidos de agitación durante una hora adicional. La mezcla fué ácida y fué hecha alcalina por adición de 10 mililitros de 10 por ciento de NaOH y la mezcla alcalina fué agitada durante media hora. El sólido formado fué recogido por filtración lavado con agua y secado

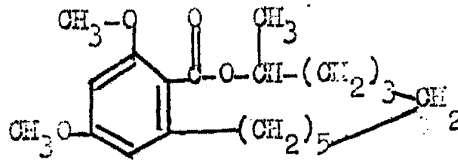
10 en un desecador de vacío. El producto pesaba 526 miligramos y fundía a 115-117 grados centígrados. La recristalización de una mezcla de 10 mililitros de agua y 25 mililitros de etanol proporcionó 371 miligramos de material teniendo un punto de fusión de 124-125,5 grados centígrados, el cual fué analizado

15 con los siguientes resultados

	Calculado ($C_{20}H_{28}O_5$)	Encontrado
% C	68.95	69.02
% H	8.10	8.12
% CH_3O	17.81	17.81

El dimetidihidro F.E.S. es sustituido por dihidro F.E.S. en el proceder expuesto en el Ejemplo IV para producir un compuesto que tiene la fórmula:

20



E J E M P L O XI

Seis cabezas de ganado fueron alimentadas a una ración diaria que comprendía una mezcla de paja de alfalfa y mazorca de maiz molida conteniendo de 28.349 gramos a 566.940 gramos del compuesto producido en el Ejemplo V por 45.35 kilogramos de ración para aumentar la proporción de desarrollo del ganado.

E J E M P L O XII

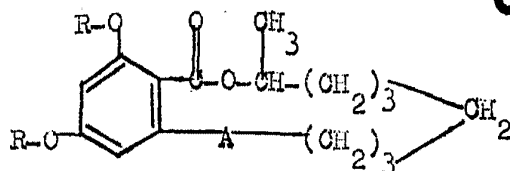
Seis cabezas de ganado son alimentadas con una ración diaria que comprende una mezcla de paja de alfalfa y mazorca de maiz molida conteniendo de 28.349 gramos a 566.940 gramos del compuesto producido en el Ejemplo X por 45.35 kilogramos de ración para aumentar la proporción de desarrollo del ganado.

N O T A

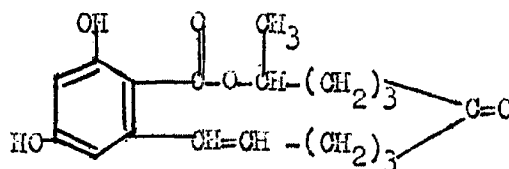
Por la patente de invención a que se refiere la presente memoria descriptiva se REIVINDICA la propiedad y la explotación exclusiva de:

1.- Un procedimiento para la preparación del ácido mu-lactona 6-(10-hidroxiundecilo)-beta-resorcíclico y del ácido mu-lactona 6-(10-hidroxi-1-undecáhilo)-beta-resorcíclico y los éteres 2,4 de los mismos teniendo la fórmula:

322895



en la cual A es elegida del grupo que consiste de $-\text{CH}=\text{CH}-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, y R es elegida del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo inferior y acilo acíclico saturado inferior el cual comprende la reacción del compuesto A que tiene la fórmula



5 con un agente reductor bajo condiciones de reducción suficientes para reducir el grupo cetona para sustituir el oxígeno del grupo cetona con dos átomos de hidrógeno; compuestos en los cuales A es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ obtenida por reducción del enlace olefínico por hidrogenación bajo condiciones de hidrogenación para
 10 adicionar dos átomos de hidrógeno al enlace olefínico; compuestos en los cuales el átomo de hidrógeno de a lo menos uno de los grupos hidroxilo en el anillo de benceno es sustituido por un grupo alquilo siendo producido bajo suficientes condiciones de alquilación con un agente de alquilación; y compuestos en los
 15 cuales a lo menos una R es acilo siendo producido por acilación de a lo menos uno de los grupos hidroxilo en el anillo de benceno con un agente de acilación bajo condiciones de acilación.

2.- Un método, tal como el especificado en 1, en el que dichos compuestos el átomo del grupo hidroxilo en el anillo
 20 de benceno orto para el grupo éster es sustituido por un grupo alquilo usando como agente de alquilación sulfato dialquilo en un medio líquido; compuestos en los cuales el hidrógeno del grupo hidroxilo en el anillo de benceno para para el grupo éster es sustituido por un grupo alquilo usando como agente de alqui-



lación diazoalcano; y compuestos en los cuales A es $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ siendo producida por reducción del enlace olefínico bajo condiciones de hidrogenación que incluyen un metal catalizador del Grupo VIII.

- 5 3.- Un procedimiento para la preparación del ácido mu-lactona 6-(10-hidroxiundecilo)-beta-resorcíclico y del ácido mu-lactona 6-(10-hidroxi-1-undecenilo)-beta-resorcíclico y los éteres 2,4 de los mismos".

Consta la presente memoria descriptiva de dieciseis hojas foliadas, escritas por una sola cara.

Barcelona, 1 de Febrero de 1966.

E. LÓPEZ FERNÁNDEZ
p. 2.