

387529



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>007</u> <u>A.61</u>
SUBCLASE <u>C</u> <u>K</u>

PATENTE DE INVENCION

por 20 años

por "Un procedimiento de obtención de derivados de zearalenona que presentan actividad antibacterial" - - - - -

a favor de: COMMERCIAL SOLVENTS CORPORATION, de nacionalidad norteamericana, domiciliada en: 245, Park Avenue, New York, NEW YORK, (Estados Unidos de América del Norte).

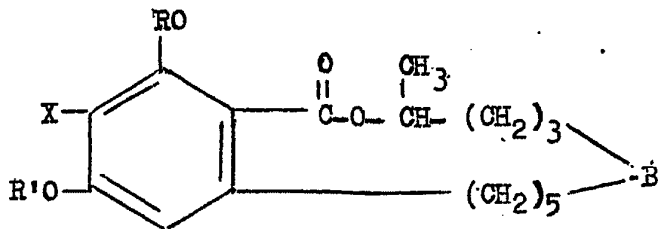
- - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de compuestos que presentan actividad antibacterial, o ayudan a aumentar la proporción de crecimiento en animales productores de carne, tales, como el vacuno, el lanar y el porcino.

5

Los compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención se ilustran por la fórmula general:





En donde B es $>C=O$, $>CHOH$ o $>CH_2$; R y R' son hidrógeno, radicales alquilo substituídos o no-substituídos, por ejemplo alquilo inferior tales como metilo, etilo, hexilo, entre otros, radicales acilo acébticos inferiores saturados, tales como acetilo o aralquilo, por ejemplo radicales bencilo o bromobencilo; y X e Y son hidrógeno o cloro, y al menos uno de los radicales X e Y es cloro, Se contemplan también en la presente invención los compuestos que tienen la fórmula anterior, en donde B es $>CHOR$ y R tiene el mismo significado dado anteriormente.

10 Los compuestos pueden administrarse a animales por cualquier método apropiado, incluyendo administraciones oral y parenteral. Por ejemplo, los compuestos pueden mezclarse con alimento ordinario que contiene valores nutritivos en cantidad suficiente para producir la proporción deseada de crecimiento, y pueden así suministrarse directamente a los animales, o el compuesto puede suspenderse en un medio de suspensión inyectable apropiado, tal como aceite de cacahuete, e inyectarse parenteralmente. La cantidad del compuesto suministrado a un animal, naturalmente, varía, dependiendo del animal, la proporción deseada de crecimiento y similares.

20 Cuando los nuevos compuestos han de administrarse en los alimentos, puede prepararse una composición alimenticia animal que contenga las cantidades usuales nutricionalmente equilibradas de carbohidratos, proteínas, vitaminas y minerales, junto con el compuesto de la presente invención. Algunos de estos elementos dietéticos usuales son granos, tales como grano molido y sub-productos de granos; substancias proteínicas animales, tales como las encontradas en la harina de pescado y desperdicios de carnes, proteínas vegetales como harina de aceite de soja,

387529



- 3 -

o harina de aceite de cacahuete, materiales vitamínicos por ejemplo mezclas de vitaminas A y D; suplementos de ribbflavina, y otros miembros del complejo vitamínico B; y harina de huesos y caliza para proporcionar minerales. Un tipo de material alimenticio convencional para usarse con ganado vacuno, incluye heno de alfalfa, y mazorcas de maiz molidas, junto con sustancias vitamínicas suplementarias, si se desea.

Los compuestos de la presente invención, pueden usarse para controlar, esto es, inhibir el crecimiento celular de bacterias nocivas. Pueden incorporarse en ungüentos, por ejemplo, para aplicación superficial, en el control bacterial por ejemplo de Staphylococcus aureus; Streptococcus Faecalis; Streptococcus Hemoliticus; Shigelia Dysenteriae; y Mycobacterium Ranae. Un ungüento apropiado es una base de ungüento soluble en agua de polietilen-glicol, compuesta de 40 partes en peso de polietilen-glicol 4000 y 60 partes en peso de polietilen-glicol 400 que contiene 1.5 partes, en peso, de un compuesto de la presente invención.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse a partir de compuestos F.E.S. Dihidros, (B en la fórmula General es $>C=O$) compuestos F.E.S. desoxitetrahidro (B es $>CH_2$) y compuestos F.E.S. tetrahidro (B es $>CHOH$). Dos compuestos F.E.S. Dihidro se describen en la patente U.S.A. No. 3.239.354; los compuestos F.E.S. desoxitetrahidro se describen en la patente U.S.A. No. 3.239.341; y los compuestos F.E.S. tetrahidros se describen en la patente U.S.A. No. 3.239.345; todas estas patentes se incorporan aquí por referencia.

Consiste el procedimiento de la invención en las fases de



constituir una mezcla, haciendo reaccionar el compuesto dihidro desoxitetrahidro-, o tetrahidro F.E.S., con cloruro de sulfurilo a temperaturas de cerca de 0 a 25^oC., en recuperar la mezcla del producto resultante, y en purificarla por cristalización. En la producción de los compuestos monocloro, se usa una relación molar aproximada de 1 a 1, del cloruro de sulfurilo al compuesto F.E.S., y una relación de cerca de 2 a 1 moles de cloruro de sulfurilo a compuesto F.E.S. para producir los compuestos Di-Cloro.

Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar la invención.

EJEMPLO I

Se usa en este ejemplo desoxitetrahidro F.E.S. en donde R, R', e Y son hidrógeno, y B es $>CH_2$ en la fórmula general anterior. Se añade gota a gota cloruro de sulfurilo (1,675 grm., 0.0124 moles) durante 30 minutos, a una solución de desoxitetrahidro F.E.S. (3.672 Grms., 0,0120 moles) en cloroformo (100 ml) mantenido a 0^o-5^oC. Se agita la mezcla de reacción a 25^oC., durante otras tres horas, se lavó con agua y se extrajo con solución de hidróxido de sodio (1N, 3 x 25 ml) Este extracto básico se aciduló y el producto oleoso que se separa se extrajo con dietil-éter (3x50 ml). El extracto etéreo se lavó con agua, se secó (con MgSO₄), y se evaporó para dar un producto sólido. Un espectro N.M.R., del producto crudo mostró que contenía 15-20% de desoxitetrahidro F.E.S. sin reaccionar. El producto se recristalizó en ligroína (30^o-60^oC).

La primera cosecha de material cristalino es una mezcla de desoxitetrahidro F.E.S., y su derivado mono-clorado. Sin embargo

387529



- 5 -

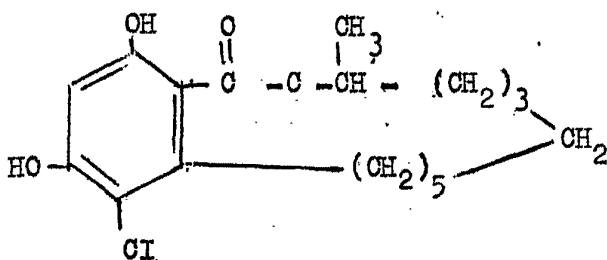
la segunda cosecha es casi pura. Las ulteriores recristalizaciones en ligroina (30°-60°C) dieron monoclorodesoxitetra-

dro F.E.S. puro, que tenía un punto de fusión de 92-93°C.

5 La masa y el espectro N.M.R. estuvieron de acuerdo con la estructura asignada. Presentaba el siguiente análisis:

Calculado (para $C_{18}H_{25}O_4Cl$):	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>Cl</u>
	63.4	7.4	10.4
Encontrado	63.2	7.3	10.4

Y la siguiente fórmula:



10 El siguiente ejemplo ilustra la producción de la 3,5-dicloro desoxitetrahydro F.E.S.

EJEMPLO II

Se siguió esencialmente el mismo procedimiento usado en el Ejemplo I. Se trató la desoxitetrahydro F.E.S. (0.60 grms) en

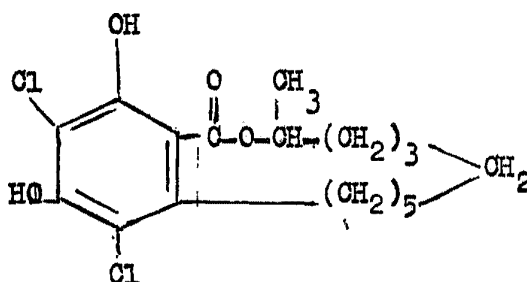
15 cloroformo (50ml) con cloruro de sulfurilo (0,60 grms., 2.2 exceso molar). Después de agitar la mezcla de reacción durante cuatro horas, a 25°C., siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se obtuvo un dicloroderivado crudo (0,6 grms), y este se purificó después de dos recristalizaciones en ligroina (60°-68°C), para

20 producir diclorodesoxitetrahydro F.E.S. que tenía un punto de fusión de 121-122°C. La masa y el espectro N.M.R., estuvieron de acuerdo con la estructura asignada. Tenía el siguiente análisis:



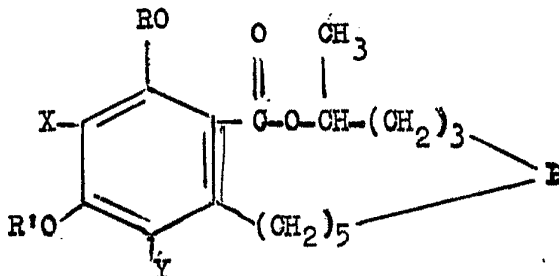
	<u>C</u>	<u>H</u>	<u>Cl</u>
Calculado (para $C_{18}H_{24}O_4Cl_2$)	25.6	6.4	18.9
Encontrado	57.8	6.6	18.8

y la fórmula



EJEMPLOS III a IX

Se siguió esencialmente el mismo procedimiento que en el ejemplo I usando compuestos de la fórmula general:



como compuestos de partida, en los cuales los valores para B, R, R', X e Y se establecen en la Tabla A a continuación para los ejemplos respectivos. Los productos producidos a partir de estos compuestos de partida, corresponden también en estructura a la fórmula general, y los valores para B, R, R', X e Y de los productos, se establecen en la Tabla B. Como anoté anteriormente, los compuestos de partida pueden producirse de acuerdo a los métodos descritos en las patentes U.S.A. que se han indicado antes.

387529



- 7 -

TABLA A- COMPUESTOS DE PARTIDA

<u>Ejemplo</u>	<u>B</u>	<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
III	$>CH_2$	$-CH_3$	$-CH_3$	H	H
IV	$>CH_2$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$	H	H
V	$>OH_2$	$-C(=O)CH_3$	$-CH_3$	H	H
VI	$>CHOH$	H	H	H	H
VII	$>C=O$	H	H	H	H
VIII	$>CHOH$	$-CH_3$	$-CH_3$	H	H
IX	$>C=O$	H	Bencilo	H	H

TABLA B= PRODUCTO OBTENIDO

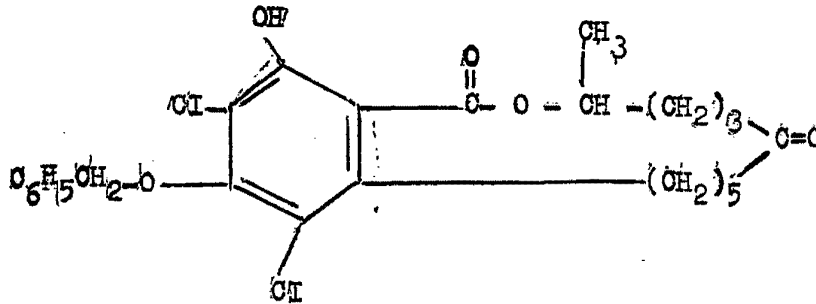
<u>Ejemplo</u>	<u>B</u>	<u>R</u>	<u>R'</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>
III	$>CH_2$	$-CH_3$	$-CH_3$	H	Cl
IV	$>CH_2$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$	H	Cl
V	$>CH_2$	$-C(=O)CH_3$	$-CH_3$	H	Cl
VI	$>CHOH$	H	H	H	Cl
VII	$>C=O$	H	H	H	Cl
VIII	$>CHOH$	$-CH_3$	$-CH_3$	H	Cl
IX	$>C=O$	H	BENCILLO	H	Cl

EJEMPLO X

Se siguió esencialmente el mismo procedimiento usado en el ejemplo II; excepto que se empleó el 4-bencil-éter de la dihidro F.E.S. en vez de desoxitetrahidro F.E.S. para producir el 4-ben-



cil-éter del 3,5-diclorodihidro F.E.S. que tenía la fórmula:



EJEMPLOS XI-XX

En cada uno de estos ejemplos se alimentaron seis cabezas de ganado vacuno con una ración diaria de heno de alfalfa y mazorcas de maíz molidas, que contenían desde 155 a 624 grmos. de cada uno de los compuestos de la presente invención, producidos en los ejemplos anteriores, por 45,5 kilos de alimento y su proporción de crecimiento se mejoró.

Los siguientes son ejemplos específicos de composiciones alimenticias animales obtenidos por el procedimiento de esta invención, útiles para aumentar la proporción de crecimiento y la eficiencia del alimento en animales jóvenes, para peso de mercado.

EJEMPLOS XXI a XXX

En cada uno de los ejemplos, ganado vacuno de ceba joven, por ejemplo terneros, en las cercanías de los dos años de edad, recibió cada uno 5 a 20 miligramos por día del compuesto producido en el Ejemplo designado en la Tabla C a continuación, el cual compuesto está íntimamente mezclado en cerca de 8,2 a 10 kilos por cabeza por día, de una ración granulada completa, durante cerca de 180 días.

La ración granulada completa incluye además del compuesto del

387529



- 9 -

ejemplo designado en la Tabla C, lo siguiente:

	Cebada	40	-43%
	Pulpa seca de melazas de remolacha	34,5	-37.5%
	Trozos de alfalfa	8.0%	
5	Sebo	2.5%	
	Carbonato de Calcio	.30%	
	Urea	.30%	
	Fuente de fósforo	.40%	
	Sal	.50%	
10	Melazas	10.00%	
	Trazas de Minerales	0.5%	
	Vitamina A	2-4 MIU /Ton.	

(NOTA: La cebada puede substituirse por milo o maiz)

15 El compuesto del ejemplo dado se mezcla con los ingredientes anteriores en un mezclador estacionario, o recipiente móvil de mezcla en las siguientes cantidades, en gramos por tonelada, para proporcionar una alimentación completa granulada, apropiada, con niveles de fosforificación en la escala de los 5 a 90 miligramos, por día, por cabeza.

	<u>Gramos/Tonelada</u>	<u>Miligramos/cabeza/día</u>
20	.5	5
	1.0	10
	2.0	20
	4.0	40
	8.0	80

Estas cantidades en gramos, se pre-mezclan con, por ejemplo 4,54 kilos de cáscaras de soja antes de mezclarse con los otros ingredientes.--

387529



- 10 -

T A B L A C

COMPUESTO DE ESTA INVENCION PRODUCI-
DO EN LOS SIGUIENTES EJEMPLOS.

Ejemplo

XXI	I
XXII	II
XXIII	III
XXIV	IV
XXV	V
XXVI	VI
XXVII	VII
XXVIII	VIII
XXIX	IX
XXX	X

EJEMPLO XXXI

Para puercos jóvenes, esto es, lechones de seis semanas, hasta cerdos de 45 kilos, se suministra a cada animal de 5 a 20 miligramos por día del compuesto del ejemplo I mezclado íntimamente en cerca de 681 a 2.500 gramos por cabeza por día, de una ración de crecimiento, hasta que se alcanza un peso de cerca 45 kilos. Cuando el cerdo pesa entre 40 a 57 kilos se cambia la alimentación a una en la cual cada animal recibe 20 a 50 miligramos, día, del compuesto del ejemplo I, íntimamente mezclado en cerca de 2,50 a 4,54 kilos por cabeza por día de una ración de acabado, hasta que se alcanza un peso de mercado de cerca de 100 kilos. Las raciones de crecimiento y acabado incluyen además del compuesto del ejemplo I, lo siguiente:

387529



- 11 -

	<u>Crecimiento</u>	<u>Acabado</u>
Maiz Amarillo molido	77%	86.7%
Harina de soja (44% proteína)	16%	6.5%
Desperdicio de carne y huesos (50% proteína)	2.5%	2.5%
5 Harina de alfalfa deshidratada (17%)	2.5%	2.5%
Harina hervida de huesos	0.5%	0.5%
Caliza Molida	0.5%	0.3%
Sal Yodada	0.5%	0.5%
10 Vitaminas, antibióticos y mezcla de minerales en peque- ñas cantidades	0.5%	0.5%

Los compuestos del ejemplo I se mezclan con los ingredientes anteriores, en un mezclador en las siguientes cantidades, en miligramos por kilo, para proporcionar un alimento apropiado con niveles de dosificación en la escala de 6 a 96 miligramos por cabeza por día.

<u>Miligramos/kilo</u>	<u>Miligramos/cabeza/Día</u>
4.4	6
8.8	12
17.6	24
35.20	48
70.4	96

EJEMPLO XXXII

20 A corderos de 4 a 10 meses de edad, que pesan entre 23 a 32 kilos, se suministra a cada uno de ellos, de 1 a 15 miligramos por día del compuesto del Ejemplo II, íntimamente mezclado en cerca de 1.4 a 2.8 kilos por cabeza por día, de una ración completa, durante 30 a 90 días, la ración completa incluye, además del compuesto del ejemplo II lo siguiente:

25

387529



- 12 -

	Memorica de maiz finamente molida	630#
	Maiz molido	600#
	Harina deshidratada de alfalfa	300#
	Melazas secas	120#
5	Harina de soja (44% proteina)	300#
	Fosfato Dicálcico	14#
	Sales Minerales en pequeñas cantidades	17#
	Pre-mezcla de Vitaminas, minerales y Antibió- ticos	19#

10 El compuesto del Ejemplo II se mezcla con los ingredientes anteriores, en un mezclador, en las siguientes cantidades, en miligramos por kilo, para proporcionar un alimento apropiado completo, con niveles de dosificación en la escala de 1 a 15 miligramos por cabeza por día.

	<u>Miligramos/kilo</u>	<u>Miligramos/cabeza/día</u>
15	1.1	2
	2.2	4
	3.3	6
	4.4	8
	5.5	10
20	8.2	15

EJEMPLO XXXIII

Para pollos de sacrificio, esto es de cuatro semanas de nacido, se prepara una alimentación de crecimiento para alimentar los pollos durante las cuatro primeras semanas, y una alimentación de acabado para alimentar los pollos de cuatro semanas de nacido durante las cinco últimas semanas, hasta que alcanzan el



peso de mercado de 1,13 a 1.4 kilos por cada kilo de peso ganado el pollo come de 1,5 a 2 kilos de alimento. Así, comen cerca de 0,68 kilos de alimento durante las primeras cuatro semanas y cerca de 2.3 kilos de alimento durante las cinco semanas siguientes. Durante el curso de este horario de alimentación, cada ave recibirá un total de cerca de 12 a 36 miligramos del compuesto del ejemplo I en el alimento de crecimiento y acabado, cada uno de los cuales incluye, además del compuesto del Ejemplo I, lo siguiente:

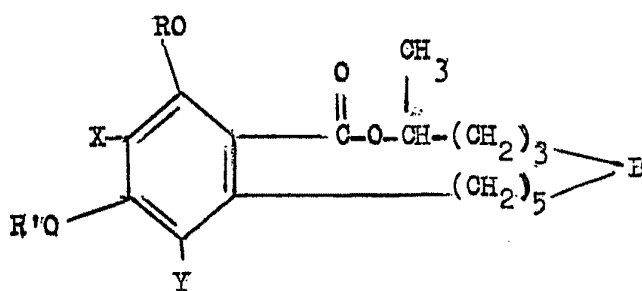
	<u>CRECIMIENTO</u>	<u>ACABADO</u>
10 Maiz amarillo molido	1000#	1200#
Harina de soja (44% proteína)	700#	500#
Harina de pescado (60% proteína)	100#	80#
Harina de alfalfa	50#	50#
Desperdicios de carne y huesos	0#	30#
15 Grasa animal	80#	80#
Fosfato Dicálcico	35#	40#
Sal Yodada	10#	10#
Caliza	15#	-
Premezcla de Vitaminas, Minerales en pequeñas cantidades y antibióticos	10#	10#



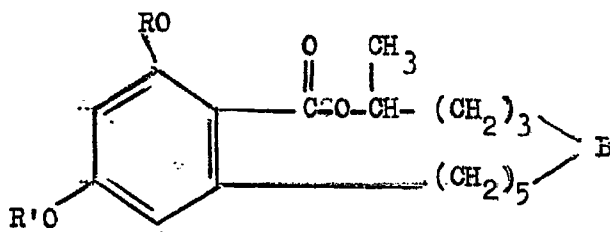
N O T A

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 de obtención de derivados de zeaxalenona que presentan actividad antibacterial de fórmula convencional



denominados ácido lactona rexorcílico-cloro-sustituído, caracterizado por el hecho que consiste en las fases de constituir una mezcla haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural.



(en la que B es un radical seleccionado de un grupo radical que consiste en $>C=O$, $>CHOH$, o bien $>CH_2$; R y R' es un elemento seleccionado de un grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-inferior, acilo acíclico inferior saturado, o bien aralquilo; y X e Y es un elemento seleccionado de un grupo que consiste en hidrógeno y cloro) con cloruro de sulfurilo, a una temperatura

387529



- 15 -

que va de 0 a 25°C y en una proporción molar de cloruro de sulfurilo al compuesto de 1:1, para obtener el compuesto monocloro, o bien en una proporción molar de cloruro de sulfurilo al compuesto de 2:1 para obtener el compuesto dicloro, 5 en agitar la mezcla obtenida durante unas horas a 25°C, en lavarla con agua y en purificarla por cristalización.

2.- "Un procedimiento de obtención de derivados de zeaxantina que presentan actividad antibacterial".

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

Barcelona, 8 de Enero de 1971.