



08/070

387676

PATENTE DE INVENCION  
por 20 años

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE	C07 061
SUBCLASE	K

por "Un procedimiento de obtención de derivados de zearaleno" na 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).

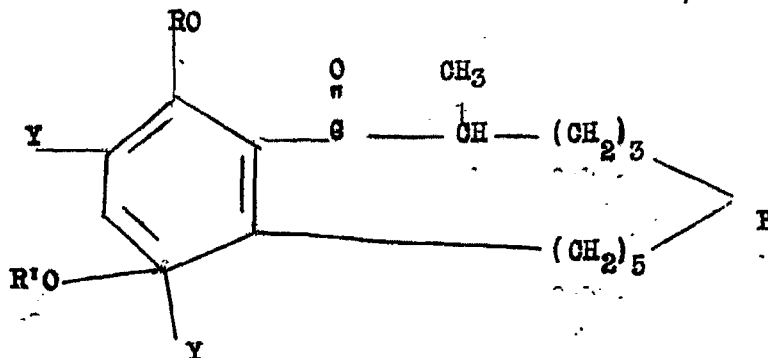
- - - - -

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 vacunos, ovejunos y porcinos.

5

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





En donde B es  $>C=O$ ,  $CHOH$  o  $>CH_2$ ; R y R' son hidrógeno, radicales alquilo substituidos o no; por ejemplo alquilo inferiores, tal como metilo, etilo, hexilo, entre otros; radicales acilo acíclicos inferiores saturados, tales como acetilo, o aralquilo, por ejemplo bencilo o radicales bromobencilo; e Y es bromo. Los compuestos que tiene la fórmula anterior en donde B es  $>CHOR$  y en donde R tiene el mismo significado dado anteriormente, se contemplan también en la presente invención.

Los compuestos pueden administrarse a los animales por cualquier medio apropiado, incluyendo administraciones oral y parenteral. Por ejemplo, los compuestos pueden mezclarse con la alimentación ordinaria que contiene valores nutritivos en una cantidad suficiente para producir la proporción deseada de crecimiento y puede 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 de compuesto suministrado a un animal, varía naturalmente con el animal, la proporción de crecimiento deseado, y similares.

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-producto de granos; substancias proteínicas tales como las encontradas en la harina de pescado y en los desperdicios de carne, proteínas vegetales tales como harina de aceite de soja, o harina de aceite de cacahuete; materiales vitamínicos



por ejemplo mezclas de Vitamina A y D; suplementos de riboflavina y otros miembros del complejo vitamínico B; y harina de huesos y caliza para proporcionar minerales. Un tipo del material alimenticio convencional usado con el ganado vacuno incluye heno de alfalfa y mazorcas molidas de maiz junto con sustancias suplementarias vitamínicas si se desea.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para controlar, por ejemplo, inhibir el crecimiento celular de bacterias nocivas. Pueden incorporarse en ungüentos, por ejemplo, para aplicación superficial, para controlar las bacterias por ejemplo Staphylococcus Aureus, Streptococcus, Feacalis; Streptococcus Hemolyticus; Shigella Dysenteriae. Un ungüento apropiado es una base ungüento de polietilen-glicol soluble en agua, 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 los compuestos F.E.S. Dihidro (B en la fórmula general es  $>C=O$ ) compuestos F.E.S. Desoxi (B es  $>CH_2$ ) y compuestos F.E.S. Tetrahidro (B es  $>CHOH$ ). Los compuestos F.E.S. Dihidro se describen en la Patente U.S. No. 3.239.354; los compuestos F.E.S. Desoxi se describen en la Patente U.S. No. 3.239.341; y los compuestos F.E.S. Tetrahidro se describen en la Patente U.S. 3.239.345; todas estas patentes se incorporan por referencia.

Consiste el procedimiento de la invención en las fases de constituir una mezcla haciendo reaccionar el compuesto Dihidro, Desoxi- o tetrahidro-F.E.S. con una solución de bromo a temperatura ambiente, generalmente a cerca de  $15^{\circ}$  a  $35^{\circ}$  en recuperar la mezcla del producto resultante y en purificarla por



cristalización. Se usa preferiblemente una relación molar de cerca de 2 a 1 de bromo a compuesto F.E.S.

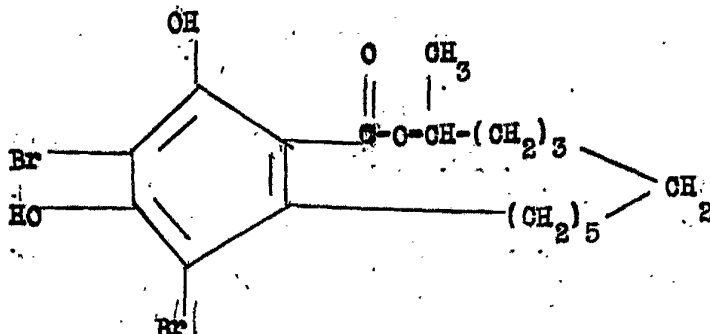
Los siguientes ejemplos servirán para ilustrar la invención.

**EJEMPLO I**

5 Un compuesto F.E.S. de la fórmula general anterior, en la cual R y R' es hidrógeno, B es >CH<sub>2</sub> y ambas Ys son hidrógeno, se usó en este ejemplo. Se disolvieron 5 gramos de este compuesto en 250 ml. de cloroformo y luego se añadieron 25 ml. de solución de bromo (10 ml. de bromo por 40 ml. de cloroformo). La

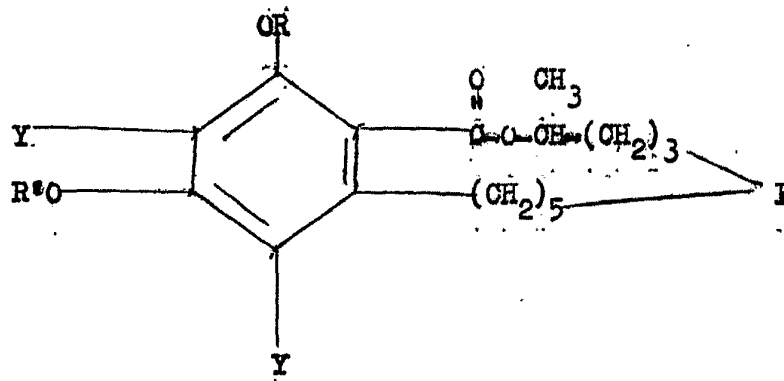
10 mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en un matraz abierto y luego los volátiles se evaporaron al vacío, dejando un residuo de 8.30 gramos de un sólido. Se purificó el residuo por recristalización en N-hexano, y se obtuvieron 2.46 gramos de un producto sólido que tenía un punto de fusión en la

15 escala de 114-116°C. El análisis del producto, por resonancia magnética nuclear, confirmó que tenía la siguiente fórmula.



**EJEMPLOS II e VIII**

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



5 como compuestos de partida, en los cuales los valores para Y, B, R y R' se establecen en la tabla A a continuación, para los respectivos ejemplos. Los productos obtenidos a partir de estos compuestos de partida corresponden también en estructura a la fórmula general, y los valores para Y, B, R y R' de los productos, se establecen en la tabla B.

TABLA A - COMPUESTOS DE PARTIDA

EJEMPLO	B	R	R'	Y
II	>CH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H
III	>CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H
IV	>CH <sub>2</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H
V	>CHOH	H	H	H
VI	>C=O	H	H	H
VII	>CHOH	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	H
VIII	>C=O	H	Bencilo	H

387676



- 6 -

TABLA B.- PRODUCTO OBTENIDO

EJEMPLO	B	R	R'	Y
II	$>CH_2$	$-CH_3$	$-CH_3$	Br
III	$>CH_2$	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH_3$	Br
IV	$>CH_2$	$-C(=O)CH_3$	$-CH_3$	Br
V	$>CHOH$	H	H	Br
VI	$>C=O$	H	H	Br
VII	$>CHOH$	$-CH_3$	$-CH_3$	Br
VIII	$>C=O$	H	Bencilo	Br

EJEMPLOS IX-XVI

En cada uno de estos ejemplos, se alimentaron seis cabezas de ganado vacuno con una ración diaria de heno de alfalfa y mazorca molida de maíz, que contenía desde 155 a 620 grms. de cada uno de los compuestos obtenidos por el procedimiento de la presente invención, producidos en cada uno de los ejemplos anteriores I a VIII, por 45,36 Kgm de alimento, y su proporción de crecimiento se mejoró.

Los siguientes ejemplos son ejemplos adicionales específicos de las composiciones alimenticias animales obtenidas por el procedimiento de esta invención, útiles para aumentar la proporción de crecimiento y eficiencia alimenticia de animales jóvenes para peso de mercado.



## EJEMPLOS XVII a XXIV

En cada uno de los ejemplos ganado vacuno joven para ceba, esto es, terneros cuya edad estaba alrededor de los dos años, recibieron de 5 a 20 miligramos por día, por cada animal, del compuesto producido en el ejemplo designado en la tabla C a continuación, el cual compuesto está íntimamente mezclado con cerca de 8,165 Kgm a 10 Kgr. cabeza por día de una ración granulada completa durante cerca de 180 días. La ración granulada completa incluye además del compuesto del ejemplo designado en la tabla C lo siguiente:

10	Cebada	40	-43%
	Melaza seca de pulpa de remolacha	34.5	-37.5%
	Trozos de Alfalfa	8.0%	
	Sebo	2-5%	
	Carbonato de Calcio	.30%	
15	Urea	.30%	
	Fuente de Fósforo	.40%	
	Sal	.50%	
	Melaza	10.00%	
	Minerales en pequeñas cantidades	0.5%	
20	Vitamina A	2-4 MMU/Ton	

(NOTA: Milo, o Maíz, por ejemplo, pueden substituir a la cebada).

El compuesto del ejemplo dado se mezcla con los ingredientes anteriores, en un mezclador estacionario, o un camión de mezcla alimenticia, en las siguientes cantidades, en grms. por tonelada para proporcionar un alimento completamente granulada apropiado, con niveles de dosificación que van de 5 a 90 miligramos por cabeza, por día.

387676



	<u>Grms/Tonelada</u>	<u>Grms/Cabeza/Día</u>
	.5	5
	1.0	10
	2.0	20
	4.0	40
5	8.0	80

Estas cantidades en gramos se mezclan primero con 4.54 kilos por ejemplo de cáscaras de soja, antes de mezclarla con los otros ingredientes.

TABLA 0

<u>EJEMPLO</u>	<u>COMPUESTO OBTENIDO POR EL PROCEDIMIENTO DE LA INVEN- CION EN EL SIGUIENTE.</u>
	<u>EJEMPLO</u>
	I
10	II
	III
	IV
	V
	VI
	VII
15	VIII
	...

EJEMPLO XXV

Para puercos jóvenes, esto es, lechones de seis semanas de nacido hasta puercos de cerca de 45,36 kilos se proporciona, por cada animal 5 a 20 miligramos por día del compuesto del ejemplo I, mezclado íntimamente con cerca de 680 a 2.595 grms. por cabeza por día de una ración de crecimiento, hasta que el-

387676



canzan un peso de cerca de 45,36 kilos. Cuando el cerdo pesa entre 41 a 57 kilos se cambia la alimentaci3n a una en la cual cada animal recibe 20 a 50 miligramos por d'ia del compuesto del ejemplo I, mezclado intimamente con cerca de 2.6 a 4.5 kilos por cabeza, por d'ia de una racion de acabado, hasta que alcanza el peso de mercado de cerca de 100 kilos; La racion de crecimiento y la final incluyen adem'as del compuesto del ejemplo I lo siguiente:

	RACION CRECIMIENTO	RACION ACABADO
Maiz amarillo molido	77 %	86.7%
10 Harina de Soja (44% proteina)	16 %	6.5%
Harina y desperdicios de huesos (50% proteina)	2.5%	2.5%
Harina deshidratada de Alfalfa (17 %)	2.5%	2.5%
Harina de huesos cocida	0.5%	0.5%
15 Caliza molida	0.5%	0.3%
Sal yodada	0.5%	0.5%
Vitaminas, antibi3ticos y peque'as cantidades de minerales de penezela	0.5%	0.5%

El compuesto del ejemplo I se mezcl3 con los ingredientes anteriores en un mezclador en las cantidades siguientes, en miligramos por kilo para proporcionar un alimento apropiado con niveles de dosificaci3n en la escala de 6 a 96 miligramos por cabeza por d'ia.

	Mgrms/kilo	Mgrms/Cabeza/D'ia
25	4.42	6
	8.84	12
	17.68	24

387676



<u>Mgrns/kilo</u>	<u>Mgrns/cabeza/día</u>
35.36	48
70.72	96

EJEMPLO XXVI

5 A corderos de 4 a 10 meses de nacidos, que pesan de 22.6 a 32 kilos se suministra de 1 a 15 miligramos por día del compuesto del ejemplo II, íntimamente mezclado en cerca de 1.35 a 2.70 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:

10	Tuzas finamente molidas de maiz	630#
	Maiz molido	600#
	Harina deshidratada de alfalfa	300#
	Melaza seca	120#
	Harina de soja (44% proteínas)	300#
15	Fosfato Dicálcico	14#
	Traza de Sales Minerales	17#
	Premezcla vitamínica, minerales & Antibió- ticos	19#

20 Los compuestos del ejemplo II se mezclaron 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.

387676



<u>Mgrms/kilo</u>	<u>Mgrms/cabeza/día</u>
1.105	2
2.21	4
3.31	6
4.42	8
5.52	10
8.3	15

EJEMPLO XXVII

Se prepara un alimento de crecimiento para pollos de sacrificio, esto es, de un día a cuatro semanas de nacidos, para alimentar los pollos durante las cuatro primeras semanas, y un alimento final para alimentar los pollos de cuatro semanas de nacido durante las cinco semanas finales hasta que han alcanzado el peso de mercado, de 1.2 a 1.4 kilos en pie. Por cada kilo de peso ganado comen 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 2,27 kilos de alimento durante las siguientes cinco semanas. Durante el curso de este horario alimenticio, cada ave recibiría un total de 12 a 36 miligramos del compuesto del ejemplo I en la alimentación de crecimiento y en la final, conteniendo cada una de ellas además del compuesto del ejemplo I, lo siguiente:

# 387676



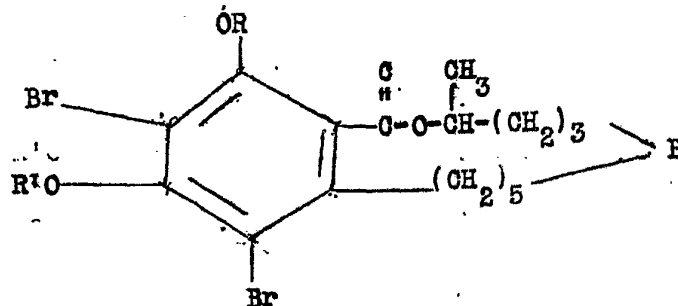
- 12 -

	<u>CRECIMIENTO</u>	<u>ACABADO</u>	
	Maiz amarillo molido	1000#	1200#
	Harina de soja (44% proteina)	700#	500#
	Harina de pescado (60% proteina)	100#	80#
	Harina de Alfalfa	50#	50#
5	Desperdicios de carne y huesos	0#	30#
	Grasa animal	80#	80#
	Fosfato Dicálcico	35#	40#
	Sal Yodada	10#	10#
	Caliza	15#	6
10	Premezcla Vitamínica, 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:

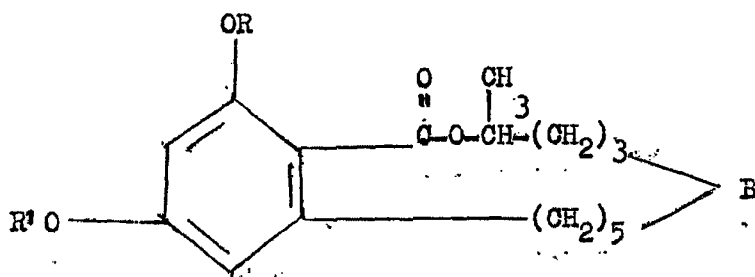
1.- Un procedimiento de obtención de derivados de zeaxaralona que presentan actividad antibacterial, de fórmula convencional



*[Handwritten signature]*



en donde B es un radical seleccionado del grupo que consiste en  $>C=O$ ,  $>CHOH$  y  $>CH_2$ ; R y R<sup>\*</sup> se seleccionan del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-inferior, acilo acíclico inferior saturado, y aralquilo, caracterizado por el hecho que comprende las fases de hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural



en donde B, R<sup>\*</sup> y R' son los mismos que se definió anteriormente, con una solución de bromo; de recuperar la mezcla del producto resultante de la reacción y de purificarla por cristalización.

2.- Un procedimiento, tal como el especificado en 1, caracterizado por el hecho que B, en ambas fórmulas, es  $>CH_2$ .

3.- Un procedimiento, tal como el especificado en 1 o 2, caracterizado por el hecho que cada una de las R y R<sup>\*</sup>, en ambas fórmulas, es hidrógeno.

4.- Un procedimiento, tal como el especificado en 1 o 2, caracterizado por el hecho que cada una de las R y R<sup>\*</sup> en ambas fórmulas, es metilo.

5.- "Un procedimiento de obtención de derivados de zeaxanona que presentan actividad antibacterial".

*[Handwritten signature]*

387676



- 14 -

Consta la presente memoria descriptiva de catorce ho-  
jas foliadas, escritas por una sola cara.

Barcelona, 11 de Enero de 1971.