

403 199



EXAMEN C-07 D // A614 403190

SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C
CLASE _____
SUBCLASE _____

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una..

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD. e Hiroyoshi Hidaka,
de nacionalidad japonesa.

RESIDENCIA: 7-8, 2-chome, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo

(JAPON) y Mezon-Torisu 303 - 3-43, Torisu-cho,

Minami-ku, Nagoya-shi (JAPON)

ENUNCIADO: "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ACIDOS FUSARICOS
SUSTITUIDOS Y SUS DERIVADOS".

INVENTORES: Tetsuji Miyano, Kunio Suzuki e Hiroshi Fukatsu,
que ceden sus derechos a los solicitantes.

Prioridad: Patente japonesa n.º 36220/71 del 28 de mayo 1971
japonesa 76237/71 1 de octubre 1971

403 199

-2-



1 La presente memoria descriptiva tiene como fin la declara
ción del objeto sobre el que ha de recaer el privilegio de explotación
industrial y comercial exclusivo en el territorio nacional de una Paten
te de Invención de acuerdo con la vigente Legislación sobre Propiedad
5 Industrial, que como el enunciado indica se trata de "PROCEDIMIENTO DE
OBTENCION DE ACIDOS FUSARICOS SUSTITUIDOS Y SUS DERIVADOS".

El invento se refiere fundamentalmente a nuevos ácidos ha
lofusáricos y sus sales, ésteres o amidas.

10 Los ácidos fusáricos han sido bien conocidos como un produc
to metabólico producido por un microorganismo, especialmente un germen ve
getal.

Recientemente se ha encontrado que el ácido fusárico es
efectivo para inhibir la dopamina -beta-hidroxilasa y de acuerdo con esto,
el ácido fusárico es un compuesto importante.

15 Nosotros hemos estudiado el modo de encontrar compuestos
farmacéuticos más efectivos que inhiban la dopamina -beta-hidroxilasa en
un grado mayor que el ácido fusárico y que tengan menor toxicidad que es
te ácido.

20 El nuevo compuesto sustituido de ácido fusárico y sus deri
vados son ácidos halofusáricos y sus sales, ésteres y amidas.

Los compuestos, respectivamente, tienen baja toxicidad y no
table efecto para inhibir la dopamina -beta-hidroxilasa.

25 En los planos adjuntos representamos (a título de ejemplo
meramente ilustrativo y no limitativo) diversos diagramas de absorción
de radiación infrarroja por el compuesto de nuestro invento:

La figura 1 es un espectro de absorción infrarrojo (tableta
de bromuro de potasio) de ácido 10, 11-dibromo-fusárico, de acuerdo con
el proceso de este invento.

30 La figura 2, es un espectro de absorción infrarrojo de áci
do 10-monobromo-fusárico de nuestro invento.

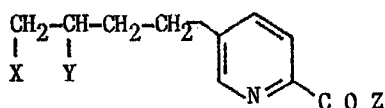
403 199

-3-



1 La figura 3 es el espectro de absorción infrarroja de ácido 10-monoyodo-fusárico de nuestro invento.

5 Los ácidos halofusáricos y sales, ésteres o amidas de nuestro invento tienen la fórmula:



10 donde X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno;

Y representa un átomo de halógeno;

Z representa un radical -OM, o un radical amino;

M representa un átomo de hidrógeno o un residuo de sal o éster.

15 Los átomos típicos X e Y de los compuestos de este invento incluyen átomos de hidrógeno, cloro, bromo y Yodo.

20 El típico M de los compuestos de este invento incluye un átomo de hidrógeno, sodio, potasio, calcio, magnesio o aluminio, residuos de dibenziletilediamina o sal procain; radicales de metilo, etilo, acetoximetilo, etoximetilo, fenaciloximetilo, benzoiloximetilo, pivaloiloximetilo o aciloximetilo. La Z puede ser un radical monometilamino o dimetilamino.

25 En este invento, el ácido 10, 11-dihalo-fusárico, puede ser preparado disolviendo ácido dehidrofusárico en un disolvente orgánico inerte, como por ejemplo, cloroformo y éster, y fué enfriado y mezclado con halógeno para proveer la reacción de adición. El ácido 10, 11 dihalo fusárico puro, puede ser preparado por un proceso de purificación convencional tal como recristalización o cromatografía de sílice para obtener un cristal puro.

30 El típico ácido 10, 11-dihalo-fusárico, como por ejemplo, ácido 10, 11-dibromo-fusárico, preparado de acuerdo con el proceso de este invento tiene una forma de cristales similares a agujas incoloras con un punto de fusión de 105 a 106° y es soluble en alcohol, cloroformo,

403 199

-4-



1 benceno, etil-acetato y agua caliente, siendo por otra parte insoluble
en agua fría y éter de petróleo, y es positivo en la reacción Beilstein.

De acuerdo con el análisis elemental, el compuesto tiene
35'6% de carbono, 3'33% de hidrógeno, 4'30% de nitrógeno y 46'92 % de bro
5 mo.

Los valores calculados de $C_{10}H_{11}O_2NBr_2$ son 35'64% de
carbono, 3'29 % de hidrógeno, 4'16 % de nitrógeno y 47'42 % de bromo.

El espectro de absorción infrarroja del compuesto es λ máxi
ma en metanol 269 milimicras y $E_{1cm}^{1\%}$ 159 (el espectro de la absorción ul
10 travioleta del ácido fusárico es λ máxima en metanol 269 milimicras, $E_{1cm}^{1\%}$
310).

El espectro de la absorción infrarroja de este invento es
mostrado en la figura 1.

El espectro de la resonancia nuclear magnética ($CDCl_3$) de es
15 te compuesto es como sigue:

- § 2'0 - 2'7, 2 H - multipletes ($-CHBr-CH_2-CH_2-$)
§ 2'7 - 3'2, 2 H - multipletes ($-CH_2-CH_2-$)
§ 3'4 - 4'3, 3 H - multipletes ($CH_2Br-CHBr-CH_2-$)
§ 7'7 - 7'9 1 H - doblete (H aromático)
20 § 8'05- 8'25 1H - doblete (H aromático)
§ 8'65- 1H - monoete(amplio) (H aromático)
§ 10'0 - 1H - monoete (H carboxílico)

En este invento, el ácido 10-monohalo-fusárico puede ser
preparado disolviendo ácido dehidrofusárico en agua u otro disolvente
25 orgánico adecuado; si es necesario, juntamente con un adecuado reagente
para generar haluro de hidrógeno e introduciendo haluro de hidrógeno o ge
nerando haluro de hidrógeno para proveer la reacción de adición.

El haluro de hidrógeno puede ser obtenido por varios méto-
dos convencionales. Por ejemplo, puede ser preparado bromuro de hidrógeno
30 reaccionando, tetrahidronaftaleno con bromo o reaccionando fenol con bromo.



1 Yoduro de hidrógeno puede ser preparado reaccionando tetrahidronaftaleno con yodo o reaccionando ácido fosfórico con yoduro potásico.

5 El típico ácido 10-monohalo-fusárico, ácido 10-bromo-fusárico, preparad^o de acuerdo con el proceso de este invento, tiene una forma de cristales en forma de agujas incoloras con un punto de fusión de 112 a 113^o C y es soluble en alcohol, cloroformo, acetona, benceno, etil-acetato y agua caliente, pero es difícilmente soluble en agua fría e insoluble en n-hexano y éter de petróleo, y es positivo a la reacción de Beilstein.

10 De acuerdo con el análisis elemental, el compuesto tiene 46'51% de carbono, 4'95% de hidrógeno, 5'43% de nitrógeno y 28'52% de bromo. Los valores calculados de $C_{10}H_{12}O_2NBr$ son 46'53% de carbono 4'69 % de hidrógeno, 5'43% de nitrógeno y 30'96% de bromo.

15 El espectro de absorción ultravioleta del compuesto es λ máxima en metanol 269 milimicras, $E_{1cm}^{1\%}$ 214. El espectro de absorción ultravioleta del ácido fusárico es λ máxima en metanol 269 milimicras, $E_{1cm}^{1\%}$ 310.

El espectro de absorción infrarrojo de este compuesto es el mostrado en la figura 2.

El espectro de resonancia magnética nuclear ($CDCl_3$) de este compuesto es el siguiente:

20 δ 1'7 - 1'8, 3 H, doblete, ($\underline{CH_3}$ -CHx-)

δ 1'9 - 2'3, 2 H, cuartete, (-CHx- $\underline{CH_2}$ - $\underline{CH_2}$ -)

δ 2'8 - 3'1, 2 H, triplete, (- $\underline{CH_2}$ - $\underline{CH_2}$ -)

δ 3'7 - 4'3, 1 H, sextete, ($\underline{CH_3}$ -CHx- $\underline{CH_2}$)

25 δ 7'6 - 8'7, 3 H, (\underline{H} aromático)

δ 10'3 - 1 H, monoete, (\underline{H} carboxílico)

30 En este invento, el éster áxiloximetil de ácido halofusárico o ácido fusárico, puede ser preparado reaccionando ácido halo-fusárico o ácido fusárico con aciloxihalometil que tiene la siguiente fórmula: Hal- $\underline{CH_2}$ O C O-R, donde R representa un radical bajo de alquilo, fenilo,

403 199

-6-



1 aralquilo, benzoilo o ftenacilo y Hal representa un átomo de halógeno.

Más particularmente, el ácido halo-fusárico o ácido fusárico fue reaccionado con un material básico tal como trietilamina en un solvente orgánico miscible con agua, tal como formamida, dioxano o dietil formamida para obtener la sal del disolvente orgánico soluble y después fue mezclado con 1'5 a 2 veces de áciloxi-halo-metil y la mezcla fue reaccionada a 0-35° C durante 3-6 horas.

Después de la reacción, un disolvente orgánico inmisible con el agua preferiblemente, tal como etil-acetato, éter o benceno es mezclado con el producto de reacción y el precipitado es filtrado; el ácido orgánico no reaccionado y la sal son retirados de la capa de agua por adición de agua.

En la capa de solvente orgánico, sólomente es disuelto el éter de este invento, de acuerdo con lo cual el aislamiento y purificación de este compuesto se realiza fácilmente.

En la capa de solvente orgánico, se añade cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido cítrico o ácido oxálico para obtener un precipitado de sal orgánica o inorgánica no tóxica, preferiblemente sal de hidrocioruro, que es relativamente poco soluble en agua.

Los ácidos halo-fusáricos tales como ácido 10, 11-dihalo fusárico y ácido 10-monohalo-fusárico y sus sales, ésteres y amidas, tienen un notable efecto de inhibición de dopamina -beta-hidroxilasa.

Por ejemplo, el ácido 10, 11-dihalo-fusárico y el ácido 10-monohalo-fusárico tienen aproximadamente un poder de inhibición de dopamina -beta-hidroxilasa diez veces superior al del ácido fusárico, y de acuerdo con esto es útil como medicamento.

Los resultados de inhibición de dopamina -beta-hidroxilasa por el ácido 10, 11-dibromo-fusárico, el ácido 10, 11-dicloro-fusárico, el ácido 10-monobromo-fusárico y el ácido 10-monoyodo-fusárico están colocados en la siguiente tabla.

403 199

-7-



1 Acido 10,11-dibromo-fusárico

Concentración (Mol.)	Inhibición de dopamina-beta-hidroxilasa (%)	
	ácido 10,11-dibromo-fusárico	ácido fusárico
2×10^{-9}	15 %	0 %
2×10^{-8}	47 %	4 %
2×10^{-7}	91 %	37 %
2×10^{-6}	100 %	87 %

10 Acido 10,11-dicloro-fusárico

Concentración (Mol.)	Inhibición de dopamina-beta-hidroxilasa (%)	
	ácido 10,11-dicloro-fusárico	ácido fusárico
2×10^{-9}	2 %	0 %
2×10^{-8}	68 %	2 %
2×10^{-7}	93 %	77 %
2×10^{-6}	98 %	93 %

15 Acido 10-monobromo-fusárico

Concentración (Mol.)	Inhibición de dopamina-beta-hidroxilasa (%)	
	ácido 10-monobromo-fusárico	ácido fusárico
2×10^{-9}	9 %	0 %
2×10^{-8}	59 %	26 %
2×10^{-7}	95 %	81 %
2×10^{-6}	100 %	100 %

25 Acido 10-monoyodo-fusárico

Concentración (Mol.)	Inhibición de dopamina-beta-hidroxilasa (%)	
	ácido 10-monoyodo-fusárico	ácido fusárico
2×10^{-9}	5 %	0 %
2×10^{-8}	74 %	26 %
2×10^{-7}	94 %	81 %
2×10^{-6}	100 %	100 %

30



1 De acuerdo con los resultados del test de toxicidad en ratones por la administración intraperitoneal, LD₅₀ de ácido 10,11-dibromo-fusárico fue 120 mg/kg mientras que LD₅₀ de ácido fusárico fue 80 mg/kg.

5 El ácido 10,11-dibromo-fusárico tiene menor toxicidad que el ácido fusárico.

10 El ácido dehidrofusárico usado para este invento puede ser preparado por la reacción química mostrada en chem. Listy volumen 62, páginas 1206-1219 en 1.968 y también puede ser preparado por cultivo de micro-organismo como se muestra en Yabuta T. Kambe, Hayashi T.J. Agr. Chem. Soc. Japon, volumen 10, página 1059 en 1.934.

15 El grupo de ácido dehidrofusárico preparado por el cultivo contiene aproximadamente 10 a 50 % de ácido fusárico y puede ser utilizado como material de partida sin purificar.

Es preferible usar ácido dehidrofusárico puro, purificado por cromatografía de intercambio de iones; cromatografía fraccional, etc.

20 El ácido 10,11-dihalo-fusárico y el ácido 10-monohalo fusárico preparados por los procesos de este invento pueden ser convertidos en varias sales, ésteres y amidas de ácido halo-fusárico, que son usados como una medicina, por un proceso convencional.

25 Los típicos derivados de ácido 10,11-dihalo-fusárico y ácido 10-monohalo-fusárico incluyen sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio; sales de dibenzil-etil-enediamina procaina; ésteres de metilo, etilo, acetoximetilo, etoximetilo, fenaciloximetilo, benzoiloximetilo, pivaloiloximetilo y aciloximetilo; monoetilamida y dietilamida.

Prueba farmacéutica:

30 Una comparación del efecto antihipertensivo del ácido dibromo-fusárico o ácido fusárico, se obtuvo por la simple administración de una dosis de 50 mg./kg. (ácido bromofusárico 0'15 moles/kg.; ácido fu-

403 199

-9-



1 sárico 0'28 moles/kg.).

La administración de otro ácido halo-fusárico, producido, en vivo, la disminución de la presión sanguínea y el cambio de los niveles de los contenidos de aminas biogénicas.

5 El nivel de norepinefrina endógena en el corazón de la rata y en la glándula adrenal, subsiguiente a una simple administración oral de ácido bromo-fusárico, cae gradualmente, alcanzando su valor inferior a las seis horas. El cambio del nivel del tejido vuelve al valor de control después de doce horas.

10 Sin embargo el máximo agotamiento de la norepinefrina del tejido, siguiente a la administración de ácido fusárico, fue observado después de tres horas y volvió al nivel normal después de nueve horas.

15 Otro resultado experimental muestra que el ácido bromo-fusárico es efectivo en la misma extensión para reducir la presión sanguínea con media dosis de ácido fusárico en base molar y el efecto del agotamiento de la norepinefrina o efecto antihipertensivo del ácido bromo-fusárico es más duradero que el del ácido fusárico.

20 En el cerebro de la rata, una dosis de 50 mg/kg. de ácido bromo-fusárico obtuvo una reducción del 30% en el contenido de norepinefrina, un aumento del 25% en dopamina y un aumento del 40% en serotonina.

25 Este cambio del contenido de aminas biogénicas en el cerebro sugiere que el ácido halo-fusárico es adecuado para ser aplicado para alcoholismo crónico, parkinsonismo y enfermedades mentales tales como esquizofrenia o psicosis maniaco-depresivas.

30 Habiendo descrito generalmente el invento, una mayor y más completa comprensión puede ser alcanzada con referencia a diversos ejemplos específicos que se insertan a continuación:



1

E J E M P L O I

10 gramos de ácido dehidro-fusárico fueron disueltos en 200 cm³ de cloroformo y se añadió bromo gota a gota a la solución, mientras que se agitaba hasta que el color de la solución cambió a color rojo amarillento y la solución fue después agitada durante 10 minutos.

5

La mezcla de reacción fue secada bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en 500 cm³ de agua caliente.

Una pequeña cantidad de material insoluble fue filtrada, y el filtrado obtenido fue expuesto durante toda la noche para obtener 9' 6 gramos de cristales amarillos descoloridos. Los cristales fueron recristalizados de agua caliente para obtener 10,11-dibromo - fusárico.

10

Las propiedades físico-químicas del compuesto fueron las siguientes:

15

Cristales incolores en forma de agujas.

Punto de fusión 105 a 106 ° C.

Reacción Beilstein positiva.

Análisis elemental (C₁₀H₁₁O₂NBr₂)

20

	C	H	N	Br
Valores calculados	35'64 %	3'29 %	4'16 %	47'42 %
Valores analizados	35'60 %	3'33 %	4'30 %	46'92 %

Espectro de absorción ultravioleta: λ máxima de metanol
269 milimicras,

25

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 159

Espectro de absorción infrarroja: figura 1.

Solubilidad: soluble en alcohol, acetona, cloroformo, benceno, etilacetato y agua caliente.

Insoluble en agua fría, éter y éter de petróleo.

30

E J E M P L O II

40 gramos de crudo de ácido dehidro - fusárico (conte-

403 199

-11-



1 niendo 24 grs. de ácido dehidrofusárico) fueron disueltos en 400 cm³ de
cloroformo y la reacción de adición fue conducida de acuerdo con el pro
ceso del ejemplo I, para obtener 28'5 gramos de ácido 10,11-dibromo-fusá
rico en cristales en forma de agujas con un punto de fusión de 104°C a
5 105°C y λ máxima en metanol 269 milimicras, $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 161, y reacción de Beils
tein positiva.

E J E M P L O III

10 10 gramos de ácido dehidro-fusárico (conteniendo 6 grs.
de ácido dehidro-fusárico) fueron disueltos en 500 cm³ de cloroformo, y
15'6 ml. de solución de cloroformo conteniendo gas de cloro (conteniendo
2 grs. de Cl₂) se añadieron gota a gota a la solución a 10°C mientras se
agitaba.

La mezcla de reacción fue secada bajo presión reducida
y el residuo (aceite) fue disuelto en una mezcla de 100 cm³ de metanol y
15 100 cm³ de agua, y el pH de la solución fue ajustado a 3'5 por adición de
hidróxido sódico.

La solución fue concentrada bajo presión reducida para
obtener aproximadamente 50 cm³ y fue enfriada con hielo para obtener un
precipitado amarillo. El precipitado fue filtrado y lavado con agua y se
20 secado bajo presión reducida para obtener 5'56 grs. de polvo amarillo.

El polvo fue purificado a través de un empaquetado en
columna de 500 grs. de gel de sílice por una cromatografía de columna.

El revelador fue una mezcla de éter isopropil y metanol,
y el revelado fue conducido por aumento de la concentración de metanol en
25 etapas de 1 a 10% en orden.

La fracción (fracción n°271-340), que fue revelada y
eluida por 5 % de revelador de metanol, fue recogida y secada bajo pre-
sión reducida. El residuo (sólido) fue recrystalizado de una mezcla de
benceno y éter para obtener 1'4 grs. de ácido 10,11-dicloro-fusárico.

30 Las propiedades físico-químicas del compuesto fueron



1 las siguientes:

Punto de fusión 119 a 120°

Reacción Beilstein positiva.

Análisis elemental: (C₁₀H₁₁O₂NCl₂)

	C	H	N	Cl
5 Valor calculado	48'41 %	4'47 %	5'65 %	28'58 %
Valor analizado	49'28 %	4'57 %	5'93 %	27'93 %

Espectro de absorción ultravioleta: λ máxima en metanol 269 milimicras, $E_{1\%}^{1\text{cm}} = 228$

10 Espectro de absorción infrarrojo: $\nu_{\text{C=O}}$ (grupo carboxil 1.710 cm^{-1}).

Solubilidad: Soluble en alcohol, acetona, cloroformo, benceno, etilacetato y agua caliente.

Insoluble en agua fría, éter y éter de petróleo.

15

E J E M P L O IV

3 gramos de ácido 10,11-dibromo-fusárico, preparado en el ejemplo II, fueron disueltos en 30 cm^3 de ClH-2 N, y 20 cm^3 de solución acuosa de cloruro de calcio de 10 % fueron añadidos, y la mezcla fue agitada durante 10 minutos. El pH de la solución fue ajustado a 6 con hidróxido de sodio 3 normal y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos.

20

El precipitado fue filtrado y lavado con agua y fue secado en vacío, resultando 3 gramos de polvo blanco de 10,11-dibromo-fusarato de calcio (monohidrato).

25

Las características y propiedades físico-químicas del compuesto fueron las siguientes:

Reacción Beilstein positiva.

Espectro de absorción ultravioleta: λ máxima en metanol

$E_{1\%}^{1\text{cm}} = 148$

30

270 milimicras.

403 199

-14-



1 y fue secado en vacío para obtener 2'8 gramos de polvo blanco de 10,11-dicloro-fusarato de calcio (monohidrato).

Las propiedades físico-químicas del compuesto fueron las siguientes:

5 Reacción Beilstein positiva.

Espectro de la absorción ultravioleta: λ máxima en me
 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 202

tanol 270 milimicras.

10 Solubilidad: soluble en metanol y ácido hidroclicrico diluido.

Escasamente soluble en acetona, agua, cloroformo, etil acetato y benceno.

E J E M P L O VII

15 10 gramos de ácido dehidrofusárico fueron disueltos en un litro de cloroformo. Gas de bromuro de hidrógeno, que fue generado por reacción de 60 gramos de fenol con 20 cm³ de bromo, fue inyectado dentro de la solución enfriada con hielo durante 30 minutos para la reacción de adición. A la mezcla de reacción se añadieron 700 cm³ de agua y el pH se ajustó a 3'5 y la solución fue agitada y extraída con cloroformo.

20 La capa de cloroformo fue lavada con agua y deshidratada con sulfato sódico, y fue secada bajo presión reducida. El residuo secado fue disuelto en una pequeña cantidad de n-butanol y se añadió una gran cantidad de éter isopropil y se cristalizó obteniéndose 2'0 gramos de cristales blancos. El cristal fue recrystalizado de agua caliente para obtener el ácido 10-monobromo-fusárico puro.

Las propiedades físico-químicas del compuesto fueron las siguientes:

Cristales incoloros en forma de agujas.

Punto de fusión 112 a 113° C.

30 Reacción Beilstein positiva.

403 199

-15-



1

Análisis elemental ($C_{10}H_{12}O_2NBr$)

	C	H	N	Br
Valor calculado	46'53 %	4'69 %	5'43 %	30'96 %
Valor analizado	46'51 %	4'95 %	5'43 %	28'52 %

5

Espectro de absorción ultravioleta: λ máxima en metanol
 $E_{1\%}^{1\text{cm}}$ 214

269 milimicras.

Espectro de absorción infrarroja: figura 2.

10 Solubilidad: soluble en alcohol, acetona, cloroformo, benceno, etil-acetato y agua caliente.

Insoluble en agua fría, éter, n-exano y éter de petróleo.

E J E M P L O VIII

15 10 gramos de crudo de ácido dehidrofusárico (conteniendo 6 grs. de ácido dehidro-fusárico) fueron disueltos en 50 cm³ de ácido fosfórico del 95 %. Una cantidad de 16'6 gramos de yoduro potásico se añadió a la solución y la mezcla fue reaccionada a 80°C durante 5 horas.

La mezcla de reacción fue enfriada y se añadieron 150 cm³ de agua, ajustándose el pH a 3'5, y se extrajo por 2 veces con 200 cm³ de cloroformo.

El extracto de cloroformo fue lavado con 100 cm³ de solución acuosa de sulfito de sodio de 10 %, y posteriormente lavado con agua saturada con cloruro de sodio, y fue deshidratado con sulfato de magnesio, y el cloroformo fue destilado bajo presión reducida.

25 El residuo fue cristalizado de agua caliente para obtener 3'67 gramos de cristales en forma de placa.

El cristal fue recrystalizado de agua caliente por 3 veces obteniéndose ácido 10-monoyodo-fusárico puro.

30 Las propiedades físico-químicas del compuesto fueron las siguientes:



1 Cristales en forma de placa.

Punto de fusión 114 a 115°C.

Análisis elemental (C₁₀H₁₂O₂N₁)

	C	H	N
5 Valor calculado	39'40%	4'00 %	4'60 %
Valor analizado	39'58%	3'96 %	4'65 %

Espectro de absorción ultravioleta: λ máxima en meta-
 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 196
 nol 269 milimicras.

10 Espectro de absorción infrarroja: figura 3.

Solubilidad: Soluble en alcohol, acetona, cloroformo, benceno, etil-acetato y agua caliente.

Insoluble en agua fría, éter y éter de petróleo.

Espectro de resonancia nuclear magnética (CDCl₃).

15 δ 1'9 - 2'0	3H doblete	(CH ₃ -CHS -)
δ 1'9 - 2'3	2H cuartete	(-CHX-CH ₂ -CH ₂ -)
δ 2'7 - 3'1	2H triplete	(-CH ₂ -CH ₂ -piridina)
δ 3'7 - 4'3	1H sextete	(CH ₃ -CHX-CH ₂ -)
δ 7'5 - 8'6	3H	(H aromático)
20 δ 10'3	1H monoletete	(H carboxílico)

E J E M P L O IX

Una cantidad de 1'14 gramos del ácido 10-monobromo-fu-
 sárico, preparado en el ejemplo VII, fue disuelta en 15 cm³ de ClH-2 N
 y se añadieron 10 cm³ de cloruro cálcico del 10 % a la solución que fue
 25 agitada durante 10 minutos, ajustándose su pH a 6'6 con hidróxido sódico
 3 normal y fue agitado a temperatura ambiente durante 60 minutos.

El precipitado blanco fue filtrado y lavado con agua
 y secado en vacío para obtener 1'05 gramos de polvo blanco de 10-monobro-
 mo-fusarato cálcico monohidrato.

30 Las propiedades físicas y químicas del compuesto fue-

403 199

-17-



1 ron las siguientes:

Reacción Beilstein positiva.

Espectro de absorción ultravioleta: λ máxima en metanol

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 193

5 270 milimicras.

Contenido de agua 3'3 % (por el método de Karl Fisher; valor calculado 3'15 % en $C_{20}H_{22}O_4N_2Br_2CaH_2O$)

Contenido en calcio 7'1 % (valor calculado 7'0 %).

Solubilidad: soluble en metanol y ácido hidroclicórico

10 diluido.

Escasamente soluble en agua, acetona, cloroformo y

benceno.

E J E M P L O X

15 Una cantidad de 1'37 gramos de ácido 10-monoyodo-fusárico preparado de acuerdo con el ejemplo VIII, fue disuelta en 15 cm³ de HCl-2N y se añadieron a la solución, cloruro cálcico del 10 %, agitándose durante 10 minutos, se ajustó el pH a 7'2 con hidróxido sódico 3 normal y se agitó a temperatura ambiente durante 80 minutos.

20 El precipitado blanco fue filtrado y lavado con agua y secado en vacío para obtener 1'2 gramos de polvo blanco de 10-monoyodo-fusarato cálcico monohidrato.

Las propiedades físico-químicas del compuesto fueron las siguientes:

25 Contenido de agua 2'9 % (Método de Karl Fisher; valor calculado 2'62 % en $C_{20}H_{22}O_4N_2I_2CaH_2O$).

Contenido de calcio 6 % (valor calculado 5'84 %).

Espectro de absorción ultravioleta: λ máximo en metanol

$E_{1\text{cm}}^{1\%}$ 160

30 270 milimicras.

Solubilidad: soluble en metanol y ácido hidroclicórico

403 199

-18-



1 diluido.

Escasamente soluble en agua, acetona, cloroformo, etil acetato y benceno.

5 REFERENCIA I

Preparación de éster acetoximetil de ácido fusárico

Una cantidad de 7'2 gramos de ácido fusárico fue disuelta en 40 ml. de dimetil-formamida y se añadió 8'7 gramos de clorometil acetato y 7'8 ml de trietil-amina y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas.

10 El precipitado de la sal trietil-amina fue filtrado, y el filtrado fue adicionado con 120 ml de etil-acetato y 40 ml de agua y el pH fue ajustado a 9'0 con hidrocloreuro sódico de 20 %.

15 El ácido y la dimetil-formamida fueron retirados del agua restante y el producto fue lavado con agua y fue secado con sulfato magnésico anhidro y concentrado para obtener 5'5 gramos de producto oleaginoso.

20 Una cantidad de 3'5 gramos de este producto oleaginoso fue disuelta en 20 ml de ClH-3N y fue concentrada y secada bajo presión reducida.

Las propiedades físico-químicas del compuesto fueron las siguientes:

Punto de fusión 138 a 141° C.

Espectro de absorción infrarroja.

25 IRv KBr (cm⁻¹): 2 900, 2 500, 2 000, 1 740,
max. 1 600, 1 550, 1 400, 1 200, 1 120

Análisis elemental (C₁₃H₁₈O₄NCl)

	C	H	N	Cl
Valor calculado	54'23 %	6'30 %	4'84 %	12'32 %
Valor analizado	54'19 %	6'31 %	4'85 %	12'30 %

30 REFERENCIA II

Preparación de éster pivaloiloximetil de ácido fusárico

403 199

-19-



1

Una cantidad de 3'59 gramos de ácido fusárico fue disuelta en 20 ml de dimetil-formamida y se añadieron 6'0 gramos de clorometil-pivalato y 3'9 ml de trietil-amina, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas.

5

El precipitado de sal trietil-amina fue filtrado y lavado con 60 ml de etil-acetato y dos veces de 20 ml de agua, para retirar el ácido no reaccionado y la dimetil-formamida del agua restante.

10

El etil-acetato resultante fue deshidratado y concentrado para obtener 6'4 gramos de un producto oleaginoso.

Una cantidad de 2'3 gramos del producto oleaginoso fue disuelta en 15 ml de éter y fue adicionada con 6'7 ml de una mezcla de ácido hidroclicórico e isopropil alcohol de 4'3 % de peso en volumen, y fue agitada a temperatura ambiente durante 30 minutos.

15

Entonces, la solución de éter fue concentrada y secada y fue lavada con éter de petróleo, y recristalizada de isopropil alcohol y éter de petróleo.

Las propiedades físico-químicas del compuesto fueron las siguientes:

20

Punto de fusión 95 a 98° C.

IRv KBr (cm⁻¹) : 2 950, 2 500, 2 060, 1 950, 1 750

max 1 600, 1 550, 1 480, 1 370, 1 250, 1 120.

Análisis elemental: (C₁₆H₂₄O₄NCl)

	C	H	N	Cl
Valor calculado	58'23 %	7'33 %	4'12 %	10'74 %
Valor analizado	58'20 %	7'34 %	4'13 %	10'71 %

25

E J E M P L O XI

Preparación de éster pivaloil-oximetil de ácido dibromo-fusárico.

30

Una cantidad de 1'5 gramos de ácido 5-(3,4-dibromo-butil)-2-picolínico (ácido dibromo-fusárico) fueron disueltos en 5 ml de dimetil-formamida y se añadió 1'5 gramos de éster pivaloil-oxi-cloro-metil



1 y 1 ml de trietilamina, y fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas para concentrarlo, de acuerdo con dicha Referencia I, para obtener 2'1 gramos de producto oleaginoso.

5 Una cantidad de 1'6 gramos de este producto oleaginoso fue adicionada con 3'3 ml de una mezcla de ácido hidroclicrico y alcohol isopropilo de 4'3 % de peso en volumen y se agitó durante 30 minutos.

10 La solución fue concentrada y secada, y fue cristalizada de éter y recristalizada de mezcla de alcohol isopropilo y éter para obtener el hidroclicloruro de éster pivaloil-oxi-metil de ácido dibromo-fusárico.

Las propiedades físico-químicas del compuesto fueron las siguientes:

Punto de fusión 92 a 98° C.

15 Análisis elemental: (C₁₆H₂₂O₄NClBr₂)

	C	H	N	Cl	Br
Valor calculado	39'40 %	4'54 %	2'87 %	7'27 %	32'77 %
Valor analizado	39'31 %	4'58 %	2'89 %	7'20 %	32'89 %

REFERENCIA III

20 Preparación de éster benzoximetil de ácido fusárico

Una cantidad de 3'6 gramos de ácido fusárico fue disuelta en 20 ml de dimetil-formamida, y se añadió 4'1 gramos de clorometil benzoato y 3'9 ml de trietil-amina, y se agitó el conjunto a temperatura ambiente durante 4 horas. El producto de reacción fue extraído y concentrado de acuerdo con el Ejemplo XI para obtener 5'4 gramos de producto oleaginoso.

25 Una cantidad de 2'5 gramos de este producto oleaginoso fue disuelta en 15 ml de éter y se añadió 6'7 ml de una mezcla de ácido hidroclicrico y alcohol isopropilo de 4'3 % de peso en volumen, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

30 El cristal precipitado fue filtrado para obtener el hi

403 199

-21-



1 drocloruro de éster benzo-oxi-metil de ácido fusárico.

Las propiedades físico-químicas del compuesto fueron las siguientes:

5 Punto de fusión 92 a 94° C.

Análisis elemental: (C₁₈H₂₀O₄NCl)

	C	H	N	Cl
Valor calculado	61'80 %	5'76 %	4'00 %	10'10 %
Valor analizado	61'70 %	5'80 %	4'03 %	10'31 %

10 E J E M P L O XII

Preparación de éster pivaloil oximetil de ácido 10,11-dibromo fusárico y su hidrocloreuro.

15 Una cantidad de 1'5 gramos de ácido 10,11-dibromo-fusárico fue disuelta en 5 ml de dimetil-formamida y adicionada con 1'5 gramos de clorometil pivalato y 1 ml de trietil-amina, y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado de hidrocloreuro de trietil-amina fue filtrado, y después el filtrado fue adicionado con 60 ml de etil-acetato y 40 ml de agua, y se ajustó el pH a 9 con hidróxido de sodio de 20 %.

20 El ácido 10,11-dibromo-fusárico no reaccionado, y la dimetil-formamida se retiraron del agua restante.

El etil-acetato restante fue separado, y el resto deshidratado fue separado y deshidratado con sulfato magnésico anhidro, y el disolvente fue destilado y retirado para obtenerse 2'1 gramos de producto oleaginoso.

25 El espectro de absorción infrarroja del compuesto fue
RI_v KBr (cm⁻¹) : 2 950, 2 865, 1 750, 1 675, 1 600, 1 480, 1 310,
max 1 220, 1 150, 1 100, 1 030, 980, 710.

El éster pivaloil-oxi-metil, de hidrocloreuro de ácido 10, 11-dibromo-fusárico obtenido de dicho éster tiene un punto de fusión de 92 a 98° C.

30 Análisis elemental: (C₁₆H₂₂O₄NClBr₂)

403 199



22

1

	C	H	N	Cl	Br
Valor calculado	39'31 %	4'53 %	2'89 %	7'20 %	32'89 %
Valor analizado	39'40 %	4'54 %	2'89 %	7'27 %	32'89 %

5

Descrita suficientemente la naturaleza del presente invento, así como su realización industrial, sólo cabe añadir que en su conjunto y partes constitutivas es posible introducir cambios de forma, materia y disposición sin salirse del cuadro del invento, en cuanto tales alteraciones no supongan variación sustancial del mismo.

10

El solicitante, al amparo de los Convenios Internacionales sobre Propiedad Industrial se reserva el derecho de extender la presente demanda a los países extranjeros, si fuera posible, reivindicando la misma prioridad de la presente solicitud.

15

Igualmente, el solicitante se reserva el derecho de solicitar los adecuados Certificados de Adición en la forma señalada por la Ley, al introducir en el presente invento cuantos perfeccionamientos se deriven del mismo.

NOTA

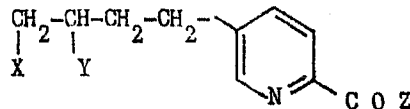
20

La Patente de Invención que se solicita por veinte años para España, de acuerdo con la vigente Legislación sobre Propiedad Industrial deberá recaer sobre "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ACIDOS FUSARICOS SUSTITUIDOS Y SUS DERIVADOS", en todo de acuerdo con las siguientes

REIVINDICACIONES

25

1ª.- Procedimiento de obtención de ácidos fusáricos sustituidos y sus derivados, caracterizado porque, teniendo tales cuerpos la fórmula



30

donde X representa un átomo de hidrógeno o halógeno, Y representa un átomo

403 199



-23-

1 mo de halógeno, Z representa un radical -OM o un radical amino y M repre
senta un átomo de hidrógeno o un residuo de sal o éster, tal procedimien
to comprende la reacción de ácido dehidrofusárico con halógeno o haluro
de hidrógeno, y si es preciso la conversión del radical carboxilo del áci
5 do halofusárico a la correspondiente sal, éster o amida.

2ª.- Procedimiento de obtención de ácidos fusáricos
sustituídos y sus derivados, en todo de acuerdo con la anterior reivindi
cación, caracterizado porque M representa un átomo de hidrógeno o un re
siduo de sal o éster seleccionado de un grupo compuesto de un átomo de so
10 dio, potasio, calcio, magnesio o aluminio, y residuos de sales de diben
ziletil-ene-diamina y procaína, radicales de metilo, etilo, acetoxi-meti
lo, etoximetilo, fenaciloximetilo, benzoiloximetilo, pivaloiloximetilo o
aciloximetilo, o Z representa un radical monometilamino o dimetilamino.

3ª.- Procedimiento de obtención de ácidos fusáricos
sustituídos y sus derivados, en todo de acuerdo con las anteriores reivin
dicaciones caracterizado porque para la obtención del ácido 10,11-dihalo
fusárico o de sus sales, ésteres o amidas se hace reaccionar ácido dehi
drofusárico con halógeno en un disolvente orgánico inerte.

4ª.- Procedimiento de obtención de ácidos fusáricos
sustituídos y sus derivados, en todo de acuerdo con las reivindicaciones
primera y segunda, caracterizado porque para obtención de ácido 10-monoha
lo-fusárico o sus sales, ésteres o amidas, se hace reaccionar ácido dehi
drofusárico con haluro de hidrógeno en agua o en disolvente orgánico
25 inerte.

5ª.- Procedimiento de obtención de ácidos fusáricos
sustituídos y sus derivados, en todo de acuerdo con las reivindicaciones
primera y segunda, caracterizado porque comprende la reacción de ácido
dehidro-fusárico con halógeno o haluro de hidrógeno en un disolvente iner
te para obtener ácido halo-fusárico y reaccionando el producto con una
30 sal metálica.

1

6^a.- Procedimiento de obtención de ácidos fusáricos sustituidos y sus derivados, en todo de acuerdo con las reivindicaciones primera y segunda, caracterizado porque se hace reaccionar ácido dehidro fusárico con halógeno o haluro de hidrógeno en un disolvente inerte para
5 obtener ácido halofusárico y se hace reaccionar el producto con un alcohol o un derivado alquilaluro bajo.

10

7^a.- Procedimiento de obtención de ácidos fusáricos sustituidos y sus derivados, en todo de acuerdo con las reivindicaciones primera y segunda, caracterizado porque se hace reaccionar ácido halofusárico con un aciloxi-halo-metil que tiene la siguiente fórmula:
Hal-CH₂OCO-R, donde R representa un radical de alquil bajo, fenil, aralquil, benzoil o ftenacil, y Hal representa un átomo de halógeno.

15

8^a.- "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE ACIDOS FUSARICOS SUSTITUIDOS Y SUS DERIVADOS".

Según queda sustancialmente descrito en la presente memoria descriptiva que consta de veinticuatro hojas mecanografiadas por una sola cara acompañadas de sus dibujos,

Madrid, a

20

El Agente Oficial

MIGUEL FERNANDEZ - LOAYZA PRIZON
P.P.

25

30



FIG. 1

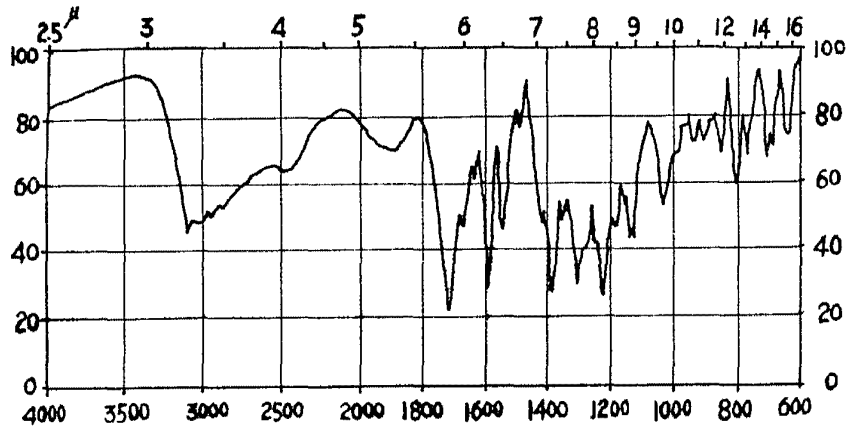


FIG. 2

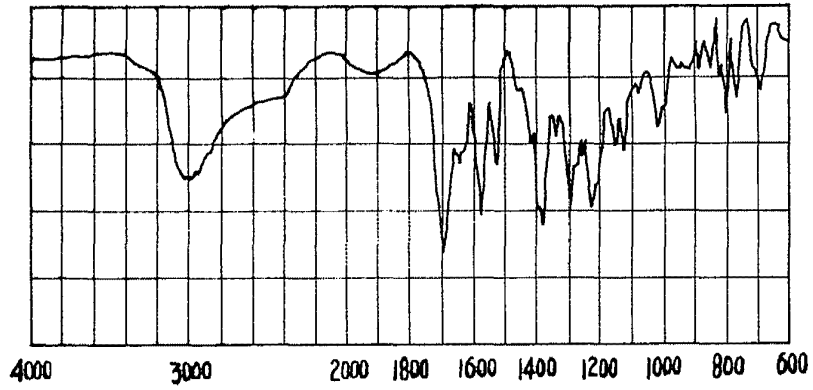
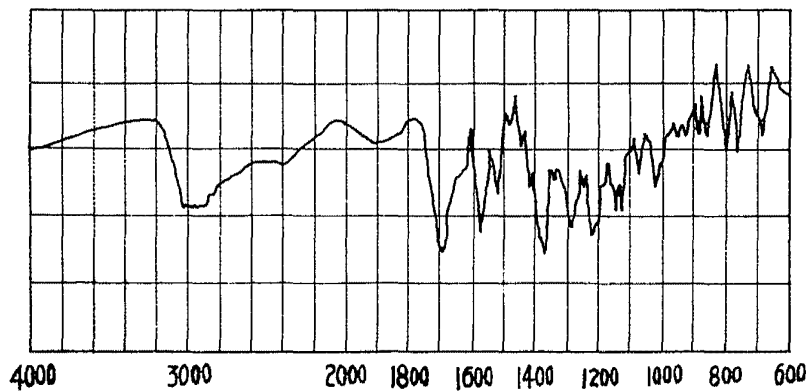


FIG. 3



Escala variable

Madrid 25 MAYO 1972

El Agente Oficial
MIGUEL FERRAZOZ - DOAYSA PINZON
S.P.