

ESPAÑA

ES	11	NÚMERO	463408	10	A1
	21	FECHA DE PRESENTACION	20.OCT.1977		

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

60	PRIORIDADES:	62	FECHA	63	PAIS
61	NÚMERO				
	P 26 16 479.4		14-4-76		Rep. Fed. A1.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07C/A61K, A01N		Nº 457.745

64	TITULO DE LA INVENCION
	"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS FLUORACIL-RESORCINAS SUSTITUIDAS"

71	SOLICITANTE (S)
	DR. KARL THOMAE GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG
	Case 5/675 Div. II

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Biberach an der Riss, República Federal Alemana

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Rolf Brickl, Dr. Hans Eberhardt, Dr. Karl-Richard Appel, Dr. Uwe Lechner y Dr. Walter Merk.

73	TITULAR (ES)

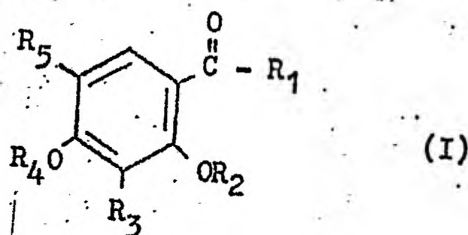
74	REPRESENTANTE
	D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 66.905)

20. JUN 1978

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

1 El presente invento concierne a nuevas fluoracil-
-resorcinas, sustituidas, de la fórmula general I,



10 a un procedimiento para su preparación, así como a medica-
mentos, cosméticos y pesticidas, que contienen estas sustan-
cias activas.

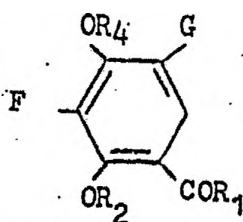
En la fórmula general I antedicha

R_1 significa un grupo alcoholo perfluorado con 1 a 8 áto-
mos de carbono o el grupo 2,2,3,3-tetrafluorociclobutilo;

15 R_2 y R_4 , que pueden ser iguales o distintos entre sí, sig-
nifican un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de cadena
recta o ramificado con 1 a 10 átomos de carbono, un grupo
acilo alifático con 2 a 18 átomos de carbono, el grupo ben-
zilo, saliciloilo o fenilacetilo;

20 R_3 y R_5 , que pueden ser iguales o distintos entre sí, signi-
fican grupos alcoholo con 3 a 18 átomos de carbono, átomos
de halógeno, el grupo nitro o el grupo para-toluenosulfoni-
lo, el grupo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclo-
dodecilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, bencilo o
25 metiltio,

o un grupo de la fórmula general



1 en la que o bien F significa el grupo $-\text{CH}_2-$ ó $-\text{S}-$, si G re-
 presenta el grupo R_5 , o bien F es el grupo R_3 , si G repre-
 senta el grupo $-\text{CH}_2-$ ó $-\text{S}-$, y R_1 , R_2 y R_4 son como arriba
 se han definido;

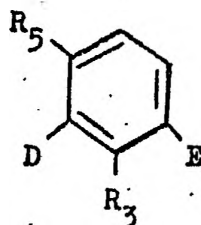
5 R_3 significa además el grupo hidroxil, metoxil, metilo o cian-
 no;

R_5 significa también un grupo metilo;

pero también uno de los dos radicales R_3 y R_5 puede signi-
 ficar un átomo de hidrógeno o el grupo etilo, si entonces
 10 el otro de estos radicales R_3 y R_5 tiene los significados
 restantes arriba indicados con excepción del de un átomo
 de hidrógeno, o si R_1 tiene los significados arriba indica-
 dos con excepción del de un grupo trifluorometilo, o si R_2
 y R_4 poseen los significados arriba indicados con excepción
 15 del de un átomo de hidrógeno o de un grupo metilo.

Las fluoracilresorcinas sustituidas de la fórmu-
 la general I pueden ser preparadas del siguiente modo: por
 transposición de perfluoroacilresorcinas de la fórmula ge-
 neral II

20



25 en la que los radicales R_3 y R_5 son como se han definido
 arriba y D significa el grupo OR_4 , si E representa el gru-
 po $-\text{O}-\text{COR}_1$, o D es el grupo $-\text{O}-\text{COR}_1$, si entonces E repre-
 senta el grupo $-\text{OR}_2$, estando definidos en estos grupos R_1 ,
 R_2 y R_4 como arriba se describe, o eventualmente ambos ra-
 30 dicales D y E significan un grupo $-\text{O}-\text{COR}_1$.

1 La transposición se efectúa en presencia de un ácido de Lewis como catalizador, eventualmente en presencia de un disolvente, a temperaturas entre 0 y 150°C.

5 Como ácidos de Lewis son apropiados, entre otros especialmente cloruro de zinc anhidro, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de zinc en presencia de un hidrácido halogenado, además por ejemplo cloruro de hierro trivalente y cloruro de estaño tetravalente. Como disolventes entran en consideración, por ejemplo, éteres o hidrocarburos aromáticos tales como clorobenceno, nitrobenceno, tolueno, diclorobenceno o xileno y oxiclорuro de fósforo.

10 A través de la transposición de un compuesto de la fórmula II se forma un compuesto de la fórmula general I en el que al menos uno de los radicales R_2 y R_4 representa un átomo de hidrógeno.

15 Los compuestos de la fórmula general I obtenidos de acuerdo con el procedimiento precedentemente mencionado, en que R_2 y/o R_4 son átomos de hidrógeno, pueden ser transformados en caso deseado a continuación por eterificación, por ejemplo con halogenuros de alcohol, o por esterificación, por ejemplo con halogenuros de ácidos o anhídridos de ácidos, en compuestos de la fórmula general I, en que R_2 y/o R_4 poseen los restantes significados arriba indicados.

20 Los compuestos de partida de la fórmula general II, en donde D ó E significan el grupo $-O-COR_1$, se obtienen por esterificación de los correspondientes compuestos, en los que D ó E representan grupos hidroxil, según métodos en sí conocidos.

25 Se ha encontrado, con sorpresa, que los compues-

1 tos de la fórmula general I poseen valiosas propiedades
farmacológicas y/o pesticidas: son especialmente activos
contra bacterias, dermatofitos, levaduras, mohos y hongos
fitopatógenos, actúan inhibitoriamente sobre distintas en-
5 zimas clave del metabolismo de carbohidratos y sobre culti-
vos de células, deceleran procesos de división celular ace-
lerados por ellas en y sobre la piel. Sobre todo, son apro-
piados para el tratamiento de acné, caspa, infecciones cu-
táneas bacterianas, micosis, psoriasis, ictiosis, estados
10 cutáneos hiperqueratóticos para combatir hongos originarios
del suelo y de las semillas en el cultivo de plantas así
como en calidad de herbicidas, por ejemplo actúan selecti-
vamente contra avena loca. Distintos compuestos de la fór-
mula general I son también activos como antihelmínticos.

15 Así, por ejemplo, las siguientes sustancias cono-
cidas

	2,4-dihidroxi-trifluoracetofenona	= A,
	5-etil-2,4-dihidroxi-trifluoracetofenona	= B,
	3-etil-2,4-dihidroxi-trifluoracetofenona	= C,
20	2,4-dimetoxi-trifluoracetofenona	= D,
	fueron ensayadas comparativamente con respecto a las nuevas sustancias	
	2,4-dihidroxi-5-n-hexil-trifluoracetofenona	= E,
	2,4-dihidroxi-3-isobutil-trifluoracetofenona	= F,
25	2,4-dihidroxi-5-isopentil-trifluoracetofenona	= G,
	2,4-dihidroxi-3-(4'-metil)-ciclohexil-trifluorace- tofenona	= H,
	2,4-dihidroxi-5-(3',5'-dimetil)-ciclohexil-tri- fluoracetofenona	= I,
	2,4-dihidroxi-5-n-nonil-trifluoracetofenona	= J,
30	2,4-dihidroxi-3-isohehexil-trifluoracetofenona	= K,

1	2,4-dihidroxi-3-ciclododecil-trifluoracetofenona	= L,
	2,4-dihidroxi-3-isodecil-trifluoracetofenona	= M,
	2,4-dihidroxi-3-ciclopentil-trifluoracetofenona	= N,
	2,4-dihidroxi-3-cicloheptil-trifluoracetofenona	= O,
5	2,4-dihidroxi-3-isopropil-trifluoracetofenona	= P,
	Metilen-bis-(2,6-dihidroxi-3-isopropil-5-trifluoracetil)-benceno	= Q,
	Metilen-bis-(2,6-dihidroxi-3-etil-5-trifluoracetil)-benceno	= R,
	Metilen-bis(2,4-dihidroxi-3-metil-5-trifluoracetil)-benceno	= S,
10	2,4-dihidroxi-3-metil-trifluoracetofenona	= T,
	2,4-dihidroxi-5-cloro-trifluoracetofenona	= U,
	2,4-dihidroxi-3-metil-pentafluoropropiofenona	= V,
	2,4-dihidroxi-5-n-decil-trifluoracetofenona	= W,
	2,4-dihidroxi-3-n-pentil-trifluoracetofenona	= X,
15	2,4-dihidroxi-3-n-propil-trifluoracetofenona	= Y,
	Metilen-bis(2,4-dihidroxi-3-isopropil-5-trifluoracetil)-benceno	= Z,

20 en cuanto a sus efectos inhibitorios contra bacterias y hongos, en cuanto a sus efectos inhibitorios sobre cultivos celulares y sus efectos inhibitorios sobre las actividades enzimáticas.

25 El efecto inhibitorios sobre bacterias y hongos fue ensayado de acuerdo con el ensayo de diluciones en serie y el ensayo de difusión a través de agar (ensayo de agujero). Como bacterias se emplearon: Staphylococcus aureus SG 511, Streptococcus Aronson, Streptococcus pyogenes AT CC 86 68; como hongos: Candida Albicans AT CC 10231, Trichophyton mentagrophytes AT CC 9129 y Aspergillus niger.

30

Ensayo de diluciones en serie

=====

1 Medios nutricios1. Caldo de extracto de carne: para St. aureus SG 511

Receta: Peptona 10 g
 Extracto de carne Oxoid 8 g
 5 Sal común 3 g
 Fosfato de sodio secundario (Na_2HPO_4) 2 g
 hasta 1.000 ml de agua destilada (pH 7,2-7,4)
 Esterilización: 15 minutos a 120°C en autoclave.

10 2. Caldo de glucosa: para Sc. Aronson y Streptococcus pyogenes

Receta como en el caldo de extracto de carne.
 Después de la esterilización, añadir 1% de la glucosa como solución estéril al 50%.

15 3. Caldo de Sabouraud: para C. alb., Trich. mnt., A. niger

Receta: Peptona de caseína 10 g
 Glucosa 40 g
 Sal común 1 g
 Fosfato de sodio secundario (Na_2HPO_4) 1 g
 hasta 1.000 ml de agua destilada
 20 Esterilización: 5 - 10 minutos a 120°C, no se
 ajusta un pH

Ajuste de la densidad de bacterias

La edad de los cultivos primarios es, en el caso
 de bacterias, de 24 horas y, en el caso de hongos, de 14
 25 días. El ajuste de la suspensión de bacterias se efectúa
 en el fotómetro "Eppendorf" (tubo de ensayo \varnothing 14 mm, fil-
 tro 546 nm) después de suspensión comparativa de sulfato
 de bario (= enturbiamiento de una suspensión de sulfato de
 bario de 3,0 ml de solución al 1% de cloruro de bario y 97
 30 ml de ácido sulfúrico al 1%). Después del ajuste, las bac-

1 -terias son diluidas adicionalmente con sal común a 1:1000, y los hongos son empleados sin diluir.

Preparación previa de la concentración de sustancia

5 40 mg de la sustancia son incorporados por pesada en matraces de medición de 10 ml y son completados con disolventes hasta la marca (corresponde a una dilución de 1:250 = 4.000 µg/ml). La serie de diluciones adicional es ajustada con agua destilada o con el correspondiente disolvente y se preparan las siguientes concentraciones de sustancia: 1.000; 250; 62,5 µg/ml.

Realización del ensayo

15 Los tubitos son cargados con 4,9 ml del correspondiente medio nutricio líquido. A cada tubito se añaden luego 0,1 ml de la dilución de sustancia arriba preparada, de manera tal que se presentan las concentraciones finales mencionadas. Finalmente, cada tubito es inoculado con 0,1 ml de la suspensión de bacterias ajustada. El control con disolvente se ha de realizar siempre al mismo tiempo.

20 Incubación

Las bacterias son incubadas durante 18-20 horas a 37°C y los hongos son incubados durante 7 días a 27°C.

Evaluación

25 La lectura se efectúa macroscópicamente con indicación de la concentración límite (=concentración más baja que todavía es activa de modo microbiostático).

Ensayo de difusión en agar.

Medios nutricios

30 1. Agar de extracto de carne: para St. aureus SG 511

1 luyen adicionalmente *St. aureus* SG 511, a 1:1000 y *Sc. Pyo-*
genes y Aronson a 1:100 con solución de sal común. Los hongos son empleados sin diluir.

5 Preparación previa de las concentraciones de sustancia

40 mg de la sustancia son incorporados por pesada en matraces de medición de 10 ml y son completados con el disolvente hasta la marca (corresponde a una dilución de 1:250 = 4.000 µg/ml).

10 Las diluciones a las concentraciones a ensayar se efectúan con agua destilada o con el correspondiente disolvente.

Realización del ensayo

15 En cubetas de Petri estériles de 8 cm de diámetro se vierten 19 ml de medio nutricio y se secan previamente. A continuación las placas de agar son cargadas con 4 ml de agar de siembra. 100 ml de agar de siembra contienen 1,25 ml de suspensión de bacterias, una placa de agar contiene por consiguiente 0,05 ml de suspensión de bacterias. Después de solidificación del agar se troquelan 5 agujeros de 5 mm de diámetro en las placas y se llenan con 0,05 ml de la solución de sustancia correspondientemente concentrada. Ha de realizarse al mismo tiempo siempre un control con disolvente.

25 Incubación.

Las bacterias son cultivadas durante 18-20 horas a 37°C y los hongos son cultivados durante 7 días a 27°C.

Evaluación.

30 Se mide el diámetro del halo de inhibición en mm (deducido el diámetro de agujeros). Si en lugar de una zo-

1 na libre de crecimiento sólo se puede registrar un crecimiento sólo claramente disminuido, estos valores son puestos entre paréntesis.

5 Ensayo de diluciones en serie en el caso de Corynebacterium acnes y Pityrosporum ovale

En el caso de Corynebacterium acnes: caldo de tipo glicolato en el caso de Pityrosporum ovale: caldo de Littmann, en cada caso 5 ml por tubito.

Densidad de bacterias

10 Una suspensión de bacterias en solución al 0,9% de sal común, ajustada en el fotómetro "Eppendorf" con ayuda de una suspensión comparativa con sulfato de bario en el caso de Corynebacterium acnes en una dilución de 1:100, y en el caso de Pityrosporum ovale sin diluir. De las suspensiones se utilizaron en cada caso 0,1 ml por cada tubito de ensayo. Para las sustancias sirvió dimetilsulfóxido como disolvente.

20 La suspensión con Corynebacterium acnes fue cultivada durante 48 horas a 37°C y la suspensión de Pityrosporum ovale fue cultivada durante 7 días a 27°C. La lectura se efectuó por evaluación macroscópica del crecimiento de bacterias y registro de las concentraciones límites.

Ensayo de difusión en agar en el caso de Pityrosporum ovale CBS 1878

25 Suelo nutricio

Agar de Littmann, 23 ml por cada cubeta de Petri diámetro de las cubetas 100 mm.

Densidad de bacterias

30 Suspensión de bacterias en solución al 0,9% de sal común, ajustada en el fotómetro "Eppendorf" con ayuda

1 de una suspensión comparativa de sulfato de bario, de ésta
se utilizaron en cada caso 0,05 ml por placa. Las sustancias
de ensayo habían sido disueltas en dimetilsulfóxido. El
tiempo de incubación fue de 7 días a 27°C; se midió el diá-
5 metro de los halos de inhibición en mm, se utilizaron 0,05
ml de solución de sustancia por agujero troquelado de 6 mm
de diámetro.

Los valores encontrados en estos ensayos compara-
tivos están contenidos en las siguientes Tablas 1 y 2.

10

Tabla 1

Efecto sobre bacterias gram-positivas y *Coryne-
bacterium acnes*:

15

20

25

30

1

Valores de CHM en $\mu\text{g/ml}$

Sus- tan- cia	Staphylococcus aureus SG 511		Streptococcus Aronson		Streptococcus pyogenes		Coryne- bacterium acnes	
	E.A.	E.D.S.	E.A.	E.D.S.	E.A.	E.D.S.	E.D.S.	
5	A	1000	80	1000	80	n.e.	n.e.	80
	B	250	20	250	20	250	20	20
	C	62,5	5	62,5	5	62,5	1,25	1,25
	D	>4000	>80	>4000	>80	>4000	>80	>80
10	E	$\leq 15,6$	1,25	$\leq 15,6$	0,31	$\leq 15,6$	0,31	0,08
	F	62,5	0,08	$\leq 15,6$	1,25	$\leq 15,6$	1,25	0,31
	G	$\leq 15,6$	0,31	$\leq 15,6$	1,25	$\leq 15,6$	0,31	1,25
	H	$\leq 15,6$	0,31	$\leq 15,6$	1,25	$\leq 15,6$	0,31	1,25
	I	$\leq 15,6$	0,31	$\leq 15,6$	0,08	$\leq 15,6$	0,31	0,08
15	J	$\leq 15,6$	5(1,25)	$\leq 15,6$	5	$\leq 15,6$	1,25(0,08)	0,02
	K	$\leq 15,6$	1,25	$\leq 15,6$	1,25	$\leq 15,6$	0,31	0,08
	L	62,5	0,31	$\leq 15,6$	0,31	62,5	0,08	1,25(0,31)
	M	250	1,25	$\leq 15,6$	20(1,25)	$\leq 15,6$	1,25	0,31
	N	$\leq 15,6$	1,25	$\leq 15,6$	1,25	62,5	0,31	0,31
20	O	$\leq 15,6$	0,31	$\leq 15,6$	0,31	$\leq 15,6$	0,08	1,25(0,31)
	P	62,5	1,25	$\leq 15,6$	1,25	62,5	1,25	5(1,25)
	Q	$\leq 15,6$	0,08	$\leq 15,6$	1,25	$\leq 15,6$	0,001	0,02
	R	$\leq 15,6$	0,08	$\leq 15,6$	0,31	$\leq 15,6$	0,005	0,005
	S	$\leq 15,6$	1,25	$\leq 15,6$	1,25	$\leq 15,6$	1,25	0,31

25

Los valores entre paréntesis indican que con esta concentración se presenta disminución del crecimiento;

n.e = no ensayado; CHM = concentración inhibitoria mínima,

E.A. = ensayo de agujero; E.D.S. = ensayo de dilución en serie.

30

3107

1 Tabla 2

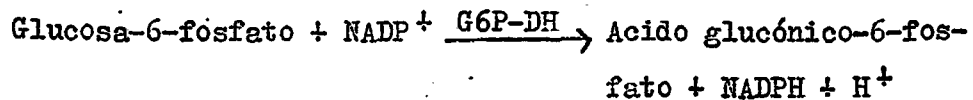
Efecto sobre levaduras, dermatofitos, mohos y
Pityrosporum ovale:

5 Valores de CHM en µg/ml

Sus- tan- cia	Candida albicans		Trichophyton mentagro- phytes		Aspergillus niger		Pityrosporum ovale	
	E.A.	E.D.S.	E.A.	E.D.S.	E.A.	E.D.S.	E.A.	E.D.S.
A	1000	80	250	20	250	20	1000	80
10 B	1000	20	250	5	250	20	1000	80
C	1000	20	62,5	1,25	1000	5	1000	>80
D	>4000	>80	>4000	>80	>4000	>80	>4000	>80
U	1000	20	250	5	250	20	1000	10
15 V	4000	80	250	20	>4000	>80	4000	20
F	250	20	≤ 15,6	1,25	250	20	250	80
H	1000	(80)	≤ 15,6	1,25	62,5	(80)	1000	>80
W	1000	(20)	≤ 15,6	1,25	250	5	250	80

20 Medición de la inhibición de la glucosa-6-fosfa-
todeshidrogenasa

Se observó el equilibrio:



25 (NADP = nicotinamido-adenin-dinucleótido-fosfato, G6P-DH =
= ácido glucónico-6-fosfato-deshidrogenasa).

La velocidad de formación de NADPH es una medida
de la actividad enzimática; puede ser vigilada con ayuda
del aumento de la extinción a 340, 334 o 366 nm por unidad
de tiempo.

30

Metodología

1 0,025 ml de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (fir
ma Boehringer Mannheim) son completados a 10 ml con agua
destilada (solución I). 100 mg de nicotinamido-adenin-dinu-
5 cleótido-fosfato son disueltos en 13 ml de agua destilada
(solución II). 47,2 mg de glucosa-6-fosfato se disuelven
en 10 ml más de agua destilada (solución III). Junto a ella
se prepara una solución tampón (solución IV) del siguiente
modo:

10 0,28 g de clorhidrato de trietanolamina y 1,461 g de sal
disódica de ácido etilendiaminotetraacético son disueltos
en 1 litro de agua destilada y ajustados a pH 7,6 con lejía
de sosa. La sustancia a investigar es disuelta en dimetil-
formamida o etanol (solución V). Concentraciones ensayadas:
15 50; 25; 12,5; 6,25; 3,125; 1,56 y 0,78 µg/ml.

Determinación de la inhibición inmediata

0,1 ml de solución I, 0,1 ml de solución II, 2,67
ml de solución IV y 0,03 ml de solución V son mezclados y
se mantienen durante 5 minutos a 25°C. Luego se añaden 0,1
20 ml de solución III, se mezclan a fondo y se determina por
fotometría espectral durante 3 minutos la variación de ex-
tinción a 366 nm.

Determinación de la inhibición de incubación

0,1 ml de solución I, 0,1 ml de solución II, 2,67
25 ml de solución IV y 0,03 ml de solución V son mezclados y
mantenidos a 37°C durante 60 minutos. Luego se añaden 0,1
ml de solución III, se mezcla a fondo y se mide por fotome-
tría espectral durante 3 minutos la variación de extinción
a 366 nm.

30

Los valores inhibitorios son calculados a partir

3107

1 de los valores promedios de tres mediciones (como variación
de extinción por minuto) en comparación con testigos, en
los cuales como solución inhibidora se añade el disolvente
puro. Luego, a partir de los valores inhibitorios para las
5 distintas concentraciones se calcula la DE_{50} de acuerdo
con el método de Reed y Muench.

La siguiente tabla contiene los valores determi-
nados de este modo.

Tabla 3

Inhibición de G6PDH

Sustancia	DE_{50} [$\mu\text{g/ml}$]	
	Inhibición inmediata	Inhibición de incubación
A	> 50	33
B	34,5	30
C	37,5	20
D	> 50	> 50
E	24,1	22,3
F	37,7	27,7
J	8,5	3,62
L	4,0	3,25
M	2,8	2,9
N	10,6	6,5
O	10,2	6,9
P	14,8	9,9
Z	0,58	0,13

Medición de la inhibición de cultivos celularesMetodología:

Un cultivo celular HeLa es destripsinado y es ajustado en medio de preparación reciente a un número de células de 150.000 células/ml. La sustancia es disuelta siempre en la misma cantidad de dimetilsulfóxido y luego se diluye adicionalmente con medio de crecimiento. En placas de microvaloración se cargan en cada caso 0,1 ml de las diluciones de sustancia por cavidad y luego se añaden a esto 0,2 ml de suspensión celular (por cada dilución 4 cavidades). Se establecen varios controles de crecimiento, que en lugar de 0,1 ml de dilución de sustancia contienen 0,1 ml de medio de crecimiento. Después de cuidadoso mezclado a fondo los cultivos se incuban bajo protección con CO₂ gaseoso al 5% durante 3 días a 37°C. La lectura se efectúa en comparación con el testigo de crecimiento densamente crecido. Los resultados de lectura se indican como porcentaje de disminución del crecimiento y de fenómenos de degeneración en comparación con el testigo de crecimiento. A partir de ello se determina la concentración límite y se calcula la DE₅₀ de acuerdo con Reed y Muench. Los datos se refieren a ug de sustancia por ml de medio total. Los resultados están contenidos en la siguiente tabla.

25

30

3107

1

Tabla 4

Sustancia	Concentración límite µg/ml	DE ₅₀ µg/ml	
5	A	3,13	12,5
	B	6,25	9,75
	D	25	90,1
	-----		-----
	E	0,78	5,81
10	V	≤ 0,78	1,5
	F	0,78	7,7
	G	0,78	5,8
	H	≤ 0,78	4,2
	K	0,78	2,27
15	N	3,13	5,32
	P	1,56	3,52
	S	≤ 0,78	3,8

20 Los compuestos mencionados son químicamente estables, muestran elevados grados lipofílicos (coeficiente de reparto n-octanol/agua > 1.000) y pueden ser incorporados bien en pomadas, cremas, tinturas, aerosoles, polvos para espolvorear, que son apropiados para administración por vía tópica.

25 Son especialmente ventajosas la buena compatibilidad cutánea (una crema, que contenía 10% de compuesto E, fue tolerada durante 24 horas sin irritación con oclusión) y por pequeña toxicidad:

30 La toxicidad aguda fue determinada en el ratón. Se determinó la DL₅₀, es decir la dosis después de cuya ad-

1 -ministración murieron en el espacio de 14 días 50% de los animales.

DE₅₀ en el ratón:

5	compuesto E	peroral	> 3.200 mg/kg
		subcutánea	> 4.000 mg/kg
		intraperitoneal	82 mg/kg
	compuesto Q	peroral	> 4.000 mg/kg
		subcutánea	> 2.000 mg/kg
		intraperitoneal	400 mg/kg

10 En la exploración farmacológica general, que permite obtener conclusiones sobre una influencia en funciones corporales esenciales, tales como por ejemplo circulación/
/corazón o sistema nervioso central, no se manifestó ningún efecto digno de mención. No se pueden esperar por lo tanto,
15 en el caso de administración por vía local, efectos secundarios sistémicos.

A causa del elevado grado lipofílico con simultánea presencia de grupos polares, los compuestos penetran bien en la piel, pero tal como se pudo mostrar por investigación de la segregación, son resorbidos sólo en una pequeña parte.
20

En las investigaciones en cuanto a compatibilidad con la piel y a sensibilización, que se llevan a cabo en cobayas, se puso de manifiesto que las propiedades débilmente sensibilizadoras de algunas resorcinas desaparecen por
25 la introducción del grupo trifluoroacético. Dado que resorcinas, tales como por ejemplo hexilresorcina, provocan alergias en hombres en algunos casos, esto constituye una esencial ventaja.

30 Una terapia eficaz del acné es posible en el mo-

1 mento actual sólo por vía sistémica con antibióticos fuer-
tes (tetraciclinas, eritromicina), por vía local con agen-
tes de descamación tales como ácido de vitamina A y peróxi-
do de benzoilo. La administración de antibióticos en el ca-
5 so de una enfermedad que en ningún caso amenaza a la vida
plantea problemas en principio a causa de la formación de
resistencia, y en el caso de agentes de descamación ha de
contarse siempre con una considerable irritación de la piel.

En el caso de la terapia del acné con antibióti-
10 cos se disminuyen las bacterias gram-positivas importantes
en el acné, sobre todo la *Corynebacterium acnes*, lo cual
tiene como consecuencia en el sebo una reducción de conte-
nido de ácidos grasos libres, que son separados por estas
bacterias a partir de triglicéridos.

15 Tal como lo muestra la Tabla 1, los compuestos
arriba mencionados son fuertemente activos contra *Corynebac-*
terium acnes. Además se pudo mostrar que después de adminis-
tración por vía local es posible una considerable reducción
de contenido de ácidos grasos libres. Por lo tanto, es posi-
20 ble una terapia por vía local, que en su efecto es compara-
ble con la terapia por vía oral de antibióticos.

La causa exacta de la formación de escamas es to-
davía desconocida hasta ahora. No obstante, en el caso de
escamas tiene lugar una hiperqueratosis, es decir los proce-
25 sos de división celular en la epidermis se desarrollan de
manera acelerada; además de ello se perturba la queratiniza-
ción. De acuerdo con las afirmaciones de algunos autores,
por ejemplo R.A. Gosse, R.W. Wanderwyck, J. Soc. Cosmet.
Chem. 20, 603 (1969), la levadura *Pityrosporum ovale* desem-
30 peña un papel en la génesis de las escamas.

1 La Tabla 2 muestra que algunos de los compuestos
arriba mencionados manifiestan un intenso efecto contra
Pit. ovale.

5 De las Tablas 3 y 4 puede verse que este y otros
compuestos pueden decelerar procesos de división celular
que transcurren de modo acelerado. Con compuestos, que mani-
fiestan buena actividad en las Tablas 2, 3 y 4, es posible
por lo tanto una terapia de la caspa.

10 Una terapia eficaz de la psoriasis es posible en
el momento actual por vía tópica sólo con Dithranol, prepa-
rados de alquitrán y corticoides de elevada actividad, por
vía sistémica con antimetabolitos tales como Methothrexat,
corticosteroides y citostáticos. Además de ello se utilizan
también el tratamiento físico con luz ultravioleta, la irra-
15 diación con rayos X y la administración combinada de psora-
lenos (por vía sistémica y local) y luz ultravioleta. Todos
estos métodos de tratamiento o bien son complicados o están
acompañados de considerables efectos secundarios. Por lo
tanto, una terapia por vía local eficaz y sencilla es espe-
20 cialmente ventajosa. Las Tablas 3 y 4 muestran que algunos
de los compuestos arriba mencionados pueden ser empleados
para la terapia de psoriasis.

Las micosis de la piel van ganando crecientemente
importancia. Dado que con frecuencia no se puede llevar a
25 cabo una detección de agentes patógenos, es especialmente
ventajosa la administración de antimicóticos ampliamente ac-
tivos contra dermatofitos, levaduras y bacterias.

Las Tablas 1 y 2 muestran que los compuestos arri-
ba mencionados son intensamente activos contra estos agen-
30 tes patógenos. Por lo tanto, pueden ser empleados para la

1 -terapia de micosis e infecciones cutáneas bacterianas.

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento todavía con mayor detalle.

5 Ejemplo 1

2,4-dihidróxi-5-n-hexil-trifluoracetofenona

2 g de monoéster de ácido trifluoracético de 4-n-hexil-resorcina son calentados a 120°C durante 30 minutos con 3 g de cloruro de aluminio anhidro en 20 ml de nitroben-
10 ceno. Para la descomposición de la mezcla de reacción, la misma es vertida con agitación sobre 100 g de hielo, la fase orgánica es separada, y la fase acuosa es lavada posteriormente tres veces cada vez con 50 ml de cloruro de etile-
no. Las fases orgánicas reunidas son lavadas con 100 ml de
15 agua, secadas con cloruro de calcio y el residuo remanente después de la concentración es recristalizado en heptano o éter de petróleo.

Punto de fusión 90°C, rendimiento 1,4 g (47% de la teoría). Sin utilización de un disolvente se obtiene de
20 acuerdo con este procedimiento un rendimiento de 1,1 g (38% de la teoría).

Análogamente al procedimiento del Ejemplo se prepararon además los siguientes compuestos:

25 2,4-dihidróxi-3-metil-trifluoracetofenona, punto de fusión 101°C

2,4-dihidróxi-3-isopropil-trifluoracetofenona, punto de fusión 145°C

2,4-dihidróxi-3-isobutil-trifluoracetofenona, punto de fusión 114°C

30 2,4-dihidróxi-3-(4-metil)-ciclohexil-trifluorace-

- 1 tofenona, punto de fusión 143°C
2,4-dihidroxi-5-n-heptil-trifluoroacetofenona, pun
to de fusión 85°C
2,4-dihidroxi-3-isohexil-trifluoroacetofenona, pun
5 to de fusión 97°C
2,4-dihidroxi-3-n-pentil-trifluoroacetofenona, pun
to de fusión 105°C
2,4-dihidroxi-5-n-pentil-trifluoroacetofenona, pun
to de fusión 95°C
10 2,4-dihidroxi-5-n-propil-trifluoroacetofenona, pun
to de fusión 93°C
2,4-dihidroxi-3-n-propil-trifluoroacetofenona, pun
to de fusión 112°C
2,4-dihidroxi-5-n-octil-trifluoroacetofenona, pun-
15 to de fusión 85°C
2,4-dihidroxi-5-n-nonil-trifluoroacetofenona, pun-
to de fusión 86°C
2,4-dihidroxi-3-isopentil-trifluoroacetofenona,
punto de fusión 101°C
20 2,4-dihidroxi-5-ter.-butil-trifluoroacetofenona,
punto de fusión 158°C.

Ejemplo 2

- 25 Monoacetato de 2,4-dihidroxi-3-metil-trifluoroace-
tofenona
4,4 g (0,02 moles) de 2,4-dihidroxi-3-metil-tri-
fluoroacetofenona son disueltos en 25 ml de benceno y con
agitación se añaden 3,2 g (0,04 moles) de cloruro de aceti-
lo y 3,6 g (0,045 moles) de piridina. Después de agitar du-
30 rante 2 horas a la temperatura ambiente se vierte en agua y

1 la solución en benceno se separa. Esta es lavada con 50 ml
de agua y secada con sulfato de sodio. Tras la concentra-
ción en el evaporador rotatorio se recristaliza en n-hexa-
no. Punto de fusión 49-50°C, rendimiento 4,5 g (86,5% de
5 la teoría).

De manera análoga, se prepararon:

Monoacetato de 2,4-dihidroxi-5-cloro-trifluorace-
tofenona a partir de 2,4-dihidroxi-5-cloro-trifluoraceto-
fenona y cloruro de acetilo; punto de fusión 80-83°C, rendi-
10 miento 71,5% de la teoría.

Monoestearato de 2,4-dihidroxi-5-cloro-trifluora-
cetofenona a partir de 2,4-dihidroxi-5-cloro-trifluoraceto-
fenona y cloruro de estearoilo; punto de fusión 51°C; rendi-
miento 40% de la teoría.

15 Monoundecilenato de 2,4-dihidroxi-3-metil-trifluor-
acetofenona a partir de 2,4-dihidroxi-3-metil-trifluorace-
tofenona y cloruro de ácido 11-undecilénico. Este compuesto
fue purificado por destilación. Punto de ebullición 0,07 :
165°C, rendimiento 64% de la teoría.

20 Monoundecilinato de 2,4-dihidroxi-5-cloro-trifluor-
acetofenona a partir de 2,4-dihidroxi-5-cloro-trifluorace-
tofenona y cloruro de ácido 11-undecilénico. Este compuesto
fue purificado por destilación. Punto de ebullición 0,07 :
168°C, rendimiento 65% de la teoría.

25 Monoacetato de 2,4-dihidroxi-5-hexil-trifluorace-
tofenona a partir de 2,4-dihidroxi-5-hexil-trifluoraceto-
fenona y cloruro de acetilo. Punto de fusión 30°C. Rendimien-
to: 83% de la teoría.

30 Monoestearato de 2,4-dihidroxi-5-hexil-trifluor-
acetofenona a partir de 2,4-dihidroxi-5-hexil-trifluorace-

1 tofenona y cloruro de estearoilo. Rendimiento: 77% de la teoría.

Difenilacetato de 2,4-dihidroxi-3-metil-trifluoracetofenona a partir de cloruro de fenilacetilo y 2,4-dihidroxi-3-metil-trifluoracetofenona, punto de fusión: 65°C, rendimiento 90% de la teoría.

Ejemplo 3

10 Mezcla de un monosalicilato y un disalicilato de 2,4-dihidroxi-3-metiltrifluoracetofenona

32 g de salicilato de sodio y 2,2 g de 2,4-dihidroxi-3-metiltrifluoracetofenona son disueltos en 20 ml de benceno, se añaden 3,2 g de oxiclорuro de fósforo y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. Para la descomposición del oxiclорuro de fósforo se vierte luego sobre 150 g de hielo, la solución en benceno se separa, y nuevamente se extrae la fase acuosa con 50 ml de benceno. Las soluciones en benceno reunidas son lavadas con 100 ml de agua, se cadas con sulfato de sodio y concentradas. El residuo es 20 recristalizado en metanol al 75%.

Punto de fusión 94-98°C, rendimiento: 40% de la teoría.

De acuerdo con los espectros UV, IR y RMN se trata de una mezcla de monosalicilato y de disalicilato.

25

Ejemplo 4

a) 2-hidroxi-4-deciloxi-trifluoracetofenona y 2,4-dideciloxi-trifluoracetofenona

30

10,3 g (0,05 moles) de 2,4-dihidroxi-trifluoracetofenona son calentados a reflujo durante 5 horas con 7 g

3107

1 (0,05 moles) de carbonato de potasio (secado), 26,8 g (0,1 moles) de yoduro de decilo y 100 ml de acetona. La acetona es concentrada después de ello en el evaporador rotatorio y al residuo se añaden 100 ml de agua. Con 100 ml de acetato de etilo se extrae por agitación y esta solución es se-
5 cada con sulfato de sodio. Después de la concentración en el evaporador rotatorio, la mezcla de monoéter y diéter es destilada. En la fracción previa se obtiene a punto de ebullición $0,1 = 80^{\circ}\text{C}$ el yoduro de decilo no reaccionado. Después de ello los éteres son recristalizados en metanol.

10 Monoéter: punto de ebullición $0,1 = 150^{\circ}\text{C}$. Punto de fusión: $27-28^{\circ}\text{C}$, rendimiento 9,2 g (53,2% de la teoría).

Diéter: punto de ebullición $0,1 = 200^{\circ}\text{C}$, punto de fusión $37-38^{\circ}\text{C}$, rendimiento 5,6 g (23,0% de la teoría).

15 De manera análoga se prepararon:

2-hidroxi-4-butoxi-trifluoracetofenona a partir de 2,4-dihidroxi-trifluoracetofenona, punto de fusión 66°C , rendimiento 28,5% de la teoría.

20 2,4-dimetoxi-5-n-hexil-trifluoracetofenona a partir de 2,4-dihidroxi-5-n-hexil-trifluoracetofenona, punto de fusión 52°C , rendimiento 30,5% de la teoría.

b) 2,4-dimetoxi-trifluoracetofenona

25 3 g (0,015 moles) de 2,4-dihidroxitrifluoracetofenona son disueltos en 75 ml de cloruro de metileno, a esto se añaden 0,6 g (0,002 moles) de bromuro de tetrabutylamonio, una solución de 2 g (0,05 moles) de hidróxido de sodio en 75 ml de agua así como 5 g (0,04 moles) de sulfato de dimetilo. Después de 5 horas de agitación muy intensa se vierte en 100 ml de agua, se acidifica con ácido clorhídrico al 15%, la fase orgánica se separa y esta última es con-
30

1 centrada con sulfato de sodio después de secar. El residuo
es recristalizado en n-pentano. Punto de fusión 49°C; ren-
dimiento: 2 g (57% de la teoría).

5 Los compuestos de la fórmula general I pueden
ser incorporados en las formas de preparados farmacéuticos
usuales. Como tales entran en consideración, por ejemplo,
aerosoles espumosos, aerosoles de espolvoreo, polvos para
espolvorear, aerosoles de inhalación (faríngeos), champús,
cremas, pomadas, tinturas, pastas o geles. La dosificación
10 de las sustancias activas se encuentra entre 0,05 y 1%,
preferiblemente entre 0,1 y 0,8% en peso.

Para la utilización en el campo de la protección
de plantas, los compuestos según el invento se transforman
en las formulaciones usuales, particularmente en concentra-
15 dos de solución o de emulsión, sustancias de espolvoreo,
granulados, polvos para aplicación por rociado, polvos de-
sinfectantes y soluciones desinfectantes. El contenido de
sustancia activa en los caldos para rociado y las sustan-
cias de espolvoreo se encuentra entre 0,01 y aproximadamen-
20 te 3% en peso. Presentan concentraciones más elevadas de
sustancia activa las soluciones desinfectantes (aproximada-
mente 10 a 50% en peso) y los polvos desinfectantes (apro-
ximadamente 20 a 90% en peso) así como los concentrados
(hasta aproximadamente 95% en peso).

25 Las sustancias desinfectantes se aplican por ro-
ciado (solución desinfectante) o se mezclan con las semi-
llas. Dichas sustancias sirven para combatir ante todo las
especies de hongos *Tilletia*, *Helminthosporium*, *Ustilago* y *Fu-*
sarium. Los otros compuestos de la fórmula I pueden utili-
zarse correspondientemente.
30

1

- REIVINDICACIONES -

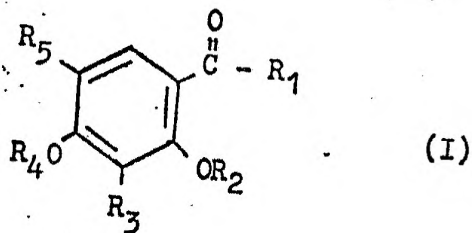
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas fluoracil-resorcinas sustituidas de la fórmula general I

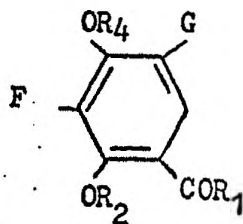
15



20

en la que R_1 significa un grupo alcoholo perfluorado con 1 a 8 átomos de carbono o el grupo 2,2,3,3-tetrafluorociclobutilo; R_2 y R_4 que pueden ser iguales o distintos entre sí, significan un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de cadena recta o ramificado con 1 a 10 átomos de carbono, un grupo acilo alifático con 2 a 18 átomos de carbono, el grupo benzoílo, saliciloílo o fenilacetilo; R_3 y R_5 que pueden ser iguales o distintos entre sí, significan grupos alcoholo con 3 a 18 átomos de carbono, átomos de halógeno, el grupo nitro o el grupo para-toluenosulfonilo, el grupo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclododecilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, bencilo o metiltio; o un grupo de la fórmula general

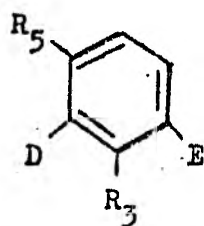
30



10 en la que o bien F significa el grupo -CH₂- ó -S-, si G representa el grupo R₅, o bien F es el grupo R₃, si G representa el grupo -CH₂- ó -S-, y R₁, R₂ y R₄ son como arriba se han definido; R₃ significa además el grupo hidroxilo, metoxi, metilo o ciano; R₅ significa también un grupo metilo; pero también uno de los dos radicales R₃ y R₅ pueden significar un átomo de hidrógeno o el grupo etilo, si entonces el otro de estos radicales R₃ y R₅ posee los restantes significados arriba indicados con excepción del de un átomo de hidrógeno o si R₁ posee los significados arriba indicados con excepción del de un grupo trifluorometilo o si R₂ y R₄ poseen los significados arriba indicados con excepción de los de un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, caracterizado porque se calientan a temperaturas entre 0° y 150°C en presencia de un ácido de Lewis como catalizador, perfluorocilresorcinas de la fórmula general II

15

20



30 en la que R₃ y R₅ son como arriba se han definido y D significa el grupo OR₄, si E representa el grupo -C-COR₁ o D significa el grupo -O-COR₁, si entonces E representa el grupo -OR₂ o ambos radicales D y E significan un grupo -O-COR₁,

1 estando definidos en estos grupos R_1 , R_2 y R_4 como arriba
se indica; y eventualmente se eterifican o esterifican a
continua⁵ción las fluoracilresorcinas de la fórmula general
I obtenidas, en las que R_2 y/o R_4 representan átomos de hi
drógeno, para formar las fluoracilresorcinas de la fórmula
general I, en las que R_2 y/o R_4 poseen los restantes signi-
ficados arriba indicados.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a,
caracterizado porque en calidad de ácidos de Lewis se uti-
lizan cloruro de aluminio anhidro, cloruro de zinc o cloru-
10 ro de hierro trivalente, en presencia de un ácido halohídri-
co o cloruro de estaño tetravalente.

3^a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1^a
y 2^a, caracterizado porque en calidad de disolventes se uti-
lizan éteres, hidrocarburos aromáticos tales como cloroben-
15 ceno, nitrobencono, tolueno, diclorobenceno, xileno u oxi-
cloruro de fósforo, y la reacción se lleva a cabo a tempe-
raturas entre 0 y 50°C.

4^a.- Procedimiento para la preparación de nuevas
20 fluoracil-resorcinas sustituidas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que ante-
cede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintinueve hojas escritas
a máquina por una sola cara.

25

Madrid, 20.OCT.1977

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Redo.
DNM 30

3107