



ESPAÑA

CONCEDIDA

PATENTE DE INVENCION

19 ES	21	22	10 A1
NÚMERO		463409	
FECHA DE PRESENTACION		20-October-1.977	

50 PRIORIDADES:	31 NÚMERO	32 FECHA	33 PAIS
	P 26 16 479.4	14.4.76	R.F.A.

41 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C / A61K, A01N	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)

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
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-66.906)

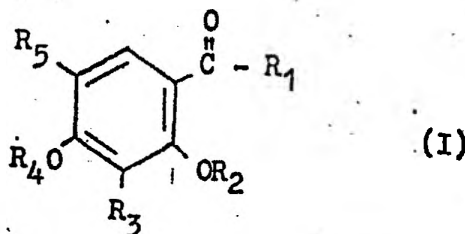
UNE A-4 MOD. 3106
MCS/.

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.

UTILICÉSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

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

5



10

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

En la fórmula general I antedicha

15

R_1 significa un grupo alcoholo perfluorado con 1 a 8 áto-
mos de carbono o el grupo 2,2,3,3-tetrafluorociclobutilo;
 R_2 y R_4 , que pueden ser iguales o distintos entre sí, sig-
nifican un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo de cade-
na recta o ramificado con 1 a 10 átomos de carbono, un --
grupo acilo alifático con 2 a 18 átomos de carbono, el --
grupo benzóilo, saliciloilo o fenilacetilo;

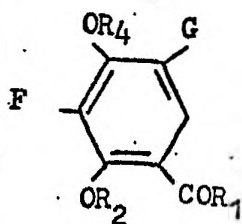
20

R_3 y R_5 , que pueden ser iguales o distintos entre sí, sig-
nifican grupos alcoholo con 3 a 18 átomos de carbono, el
grupo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclodode-
cilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, bencilo o me-
tiltio,

25

o un grupo de la fórmula general

30

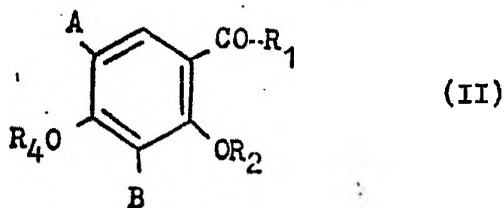


1 - en la que o bien F significa el grupo $-\text{CH}_2-$ ó $-\text{S}-$, si G -
 representa el grupo R_5 , o bien F es el grupo R_3 , si G re-
 presenta el grupo $-\text{CH}_2-$ ó $-\text{S}-$, y R_1 , R_2 y R_4 son como - -
 arriba se han definido;

5 R_3 significa además el grupo hidroxilo, metoxi, metilo o --
 ciano;

R_5 significa también un grupo metilo; pero debiendo signi-
 ficar al menos uno de los dos radicales R_3 y R_5 un átomo
 de halógeno, el grupo nitro o el grupo para-toluenosulfo-
 10 nilo, pero también uno de los dos radicales R_3 y R_5 puede
 significar un átomo de hidrógeno o el grupo etilo, si en-
 tonces el otro de estos radicales representa un átomo de
 halógeno, el grupo nitro o el grupo para-toluenosulfonilo.

15 Las fluoracilresorcinas sustituidas de la fórmula ge-
 neral I pueden ser preparadas del siguiente modo:
 por reacción de las perfluoracil-resorcinas de la fórmula
 general II



20 en la que R_1 , R_2 y R_4 son como arriba se han definido; A
 25 y/o B significan un átomo de hidrógeno, pudiendo poseer -
 el otro de estos radicales eventualmente ya los significa-
 dos de R_3 o R_5 , con compuestos de la fórmula general III



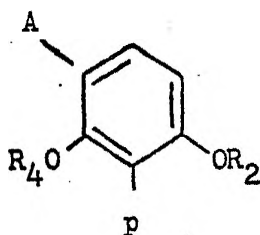
30

1 - en la que R_7 significa un átomo de halógeno, el grupo ni-
tro o el grupo sulfonilo y Z significa un átomo de halóge-
no o el grupo hidroxilo. Las reacciones se efectúan en di-
solventes apropiados a temperaturas entre -20° y $+150^{\circ}\text{C}$.

5 Como disolventes para la reacción con halógenos (R_7 y Z son
halógenos) son apropiados por ejemplo de modo especial
éteres, tales como dietiléter o dioxano o también ácido -
acético glacial, y para la reacción con ácido nítrico y -
ácido sulfúrico los ácidos o sus mezclas pueden servir al
10 mismo tiempo como disolventes.

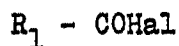
Los compuestos de la fórmula general I obtenidos de
acuerdo con el procedimiento precedentemente mencionado,
en que R_2 y/o R_4 son átomos de hidrógeno, pueden ser trans-
formados en caso deseado a continuación por eterificación,
15 por ejemplo con halogenuros de alcohol, o por esterifica-
ción, por 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 indica-
dos.

20 Los compuestos de partida de la fórmula general II ---
son en su mayor parte conocidos de la bibliografía o pue-
den ser preparadas con ayuda de procedimientos conocidos
de la bibliografía, por ejemplo por acilación, en presen-
cia de un catalizador de Friedel-Crafts, de compuestos de
25 la fórmula general IV



(IV)

1 -por ejemplo mediante halogenuros de ácido de la fórmula -
general



5 Se ha encontrado, con sorpresa, que los compuestos -
de la fórmula general I poseen valiosas propiedades farma-
cológicas y/o pesticidas: son especialmente activos con--
tra bacterias, dermatofitos, levaduras, mohos y hongos fi-
topatógenos, actúan inhibitoriamente sobre distintas enzi-
10 mas 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 --
apropiados para el tratamiento de acné, caspa, infecciones
cutáneas bacterianas, micosis, psoriasis, ictiosis, esta-
15 dos cutáneos hiperqueratóticos para combatir hongos origi-
narios del suelo y de las semillas en el cultivo de plan-
tas así como en calidad de herbicidas, por ejemplo actúan
selectivamente contra avena loca. Distintos compuestos -
de la fórmula general I son también activos como antihel-
20 mínticos.

Así, por ejemplo, las siguientes sustancias conoci--
das

	2,4-dihidroxi-trifluoracetofenona	= A,
	5-etil-2,4-dihidroxi-trifluoracetofenona	= B,
25	3-etil-2,4-dihidroxi-trifluoracetofenona	= C,
	2,4-dimetoxi-trifluoracetofenona	= D,

fueron ensayadas comparativamente con respecto a la nueva
sustancia en cuanto a sus efectos inhibitorios contra hon-
gos.

30 El efecto inhibitorio sobre hongos fue ensayado de -

1 acuerdo con el ensayo de diluciones en serie y el ensayo de difusión a través de agar (ensayo de agujero). Como hongos se emplearon: *Candida Albicans* AT CC 10231, *Trichophyton mentagrophytes* AT CC 9129 y *Aspergillus niger*.

5 Ensayo de diluciones en serie
=====

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

Receta: Peptona de caseína 10 g

Glucosa 40 g

10 Sal común 1 g

Fosfato de sodio secundario (Na_2HPO_4) 1 g

hasta 1.000 ml de agua destilada

Esterilización: 5-10 minutos a 120°C, no se ajusta un pH

15 Ajuste de la densidad de bacterias

La edad de los cultivos primarios es, en el caso de hongos, de 14 días. El ajuste de la suspensión de bacterias se efectúa en el fotómetro "Eppendorf" (tubo de ensayo \varnothing 14 mm, filtro 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 ml de ácido sulfúrico al 1%). Después del ajuste, los hongos son empleados sin diluir.

20 Preparación previa de la concentración de sustancia

25 40 mg de la sustancia son incorporados por pesada en matraces de medición de 10 ml y son completados con disolvente hasta la marca (corresponde a una dilución de - - 1:250 = 4.000 $\mu\text{g}/\text{ml}$). La serie de diluciones adicionales ajustada con agua destilada o con el correspondiente -

30 disolvente y se preparan las siguientes concentraciones -

1 -de sustancia: 1.000; 250; 62,5 µg/ml.

Realización del ensayo

5 Los tubitos son cargados con 4,9 ml del correspon---
diente 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 fina--
les 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
10 tiempo.

Incubación

Los hongos son incubados durante 7 días a 27°C.

Evaluación

15 La lectura se efectúa macroscópicamente con indica--
ción de la concentración límite (=concentración más baja
que todavía es activa de modo microbiostático).

Ensayo de difusión en agar.

=====

Medio nutricio

20 Agar de Sabouraud: para *C. albicans*, *Trich. ment.*, *A. ni-*
ger

Receta: Peptona de caseína	10 g
Glucosa	40 g
Sal común	1 g
25 Fosfato de sodio secundario (Na_2HPO_4)	1 g
Pronagar	15 g

hasta 1.000 ml de agua destilada

Esterilización: 5-10 minutos a 120°C. Un pH no es
ajustado.

30

1 Ajuste de la densidad de bacterias

La edad de los cultivos primarios es en el caso de -
hongos de 14 días.

5 El ajuste de la suspensión de bacterias se efectúa -
en el fotómetro "Eppendorf" (tubo de ensayo ϕ 14 mm, fil-
tro 546 nm) después de suspensión comparativa con 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 ml de ácido sulfúrico al 1%). Los hongos son emplea
10 dos sin diluir.

Preparación previa de las concentraciones de sustan-
cia

15 40 mg de la sustancia son incorporados por pesada en
matraces de medición de 10 ml y son completados con el di
solvente hasta la marca (corresponde a una dilución de -
1:250 = 4.000 μ g/ml).

Las diluciones a las concentraciones a ensayar se --
efectúan con agua destilada o con el correspondiente disol
vente.

20 Realización del ensayo

25 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. Des
pués 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 concentra
30 da. Ha de realizarse al mismo tiempo siempre un control -

1 con disolvente.

Incubación.

Los hongos son cultivados durante 7 días a 27°C.

Evaluación.

5 Se mide el diámetro del halo de inhibición en mm (deducido el diámetro de agujeros). Si en lugar de una zona libre de crecimiento sólo se puede registrar un crecimiento sólo claramente disminuído, estos valores son puestos entre paréntesis.

10 Ensayo de diluciones en serie en el caso Pityrosporum ovale

Medio nutricio

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

15 Densidad de bacterias

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 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 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.

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

Suelo nutricio

30 Agar de Littmann, 23 ml por cada cubeta de Petri, --

1 diámetro de las cubetas 100 mm.

Densidad de bacterias

5 Suspensión de bacterias en solución al 0,9% de sal -
común, ajustada en el fotómetro "Eppendorf" con ayuda de
una suspensión comparativa de sulfato de bario, de ésta -
se utilizaron en cada caso 0,05 ml por placa. Las sustan-
cias de ensayo habían sido disueltas en dimetilsulfóxido.
El tiempo de incubación fue de 7 días a 27°C; se midió el
diámetro de los halos de inhibición en mm, se utilizaron
10 0,05 ml de solución de sustancia por agujero troquelado -
de 6 mm de diámetro.

Los valores encontrados en estos ensayos comparativos
están contenidos en la siguiente Tabla.

15 Efecto sobre levaduras, dermatofitos, mohos y Pityros
porum ovale:

Valores de CHM en µg/ml

Sus- tan- cia	Candida albicans		Trichophy- ton 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.
20 A	1000	80	250	20	250	20	1000	80
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
25 U	1000	20	250	5	250	20	1000	10

30 Los compuestos mencionados son químicamente estables,
muestran elevados grados lipofílicos (coeficiente de repar-
to n-octanol/agua >1.000) y pueden ser incorporados bien -
en pomadas, cremas, tinturas, aerosoles, polvos para espol-

1 -vorear, que son apropiados para administración por vía tó
pica.

5 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:

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

15 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 investiga--
ción de la segregación, son resorbidos sólo en una peque
ña 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 débil
mente sensibilizadoras de algunas resorcinas desaparecen
por la introducción del grupo trifluoroacetilo. Dado que
resorcinas, tales como por ejemplo hexilresorcina, provo
can alergias en hombres en algunos casos, esto constituye
25 una esencial ventaja.

30 La causa exacta de la formación de escamas es todavía
desconocida hasta ahora. No obstante, en el caso de esca
mas tiene lugar una hiperqueratosis, es decir los procesos
de división celular en la epidermis se desarrollan de ma-

1 -nera 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
5 peña un papel en la génesis de las escamas.

La Tabla muestra que, los compuestos arriba menciona-
dos manifiestan un intenso efecto contra *Pit. ovale*.

Las micosis de la piel van ganando crecientemente im
portancia. Dado que con frecuencia no se puede llevar a -
10 cabo una detección de agentes patógenos, es especialmente
ventajosa la administración de antimicóticos ampliamente
activos contra levaduras.

Los siguientes ejemplos deben explicar el invento to
davía con mayor detalle.

15 Ejemplo 1

a) 2,4-dihidroxi-3-metil-5-cloro-trifluoracetofenona

A 220 g de 2,4-dihidroxi-3-metil-trifluoracetofenona
en 3 litros de cloruro de etileno se añaden 150 ml de clo
ruro de sulfurilo y se agita durante 3 horas. Luego se -
20 incorporan con enfriamiento 300 ml de agua, para descompo
ner cloruro de sulfurilo en exceso. Tras separar la fase
acuosa se lava posteriormente durante 3 veces más con 150
ml de agua. La fase en cloruro de etileno es secada con
25 sulfato de sodio y concentrada a aproximadamente 20% en -
volumen. En este caso precipitan 150 g de 2,4-dihidroxi-
-3-metil-5-cloro-trifluoracetofenona prácticamente pura.
Después de concentrar totalmente, el residuo remanente es
recristalizado en cloruro de metileno/heptano = 1:1.

30 Rendimiento total: 196 g (76% de la teoría), punto -
de fusión 96°C.

1 Análogamente a este procedimiento se prepararon, con
cloruro de sulfurilo, sin disolvente :

5 a) 2,4-dihidroxi-3,5-dicloro-trifluoracetofenona a -
partir de 2,4-dihidroxi-trifluoracetofenona, punto de fu-
sión 101°C;

b) 2,4-dihidroxi-3-cloro-5-n-hexil-trifluoracetofeno-
na a partir de 2,4-dihidroxi-5-n-hexil-trifluoracetofeno-
na, punto de fusión: 40°C;

10 b) 2,4-dihidroxi-3,5-dicloro-trifluoracetofenona
En una solución de 2 g de 2,4-dihidroxi-trifluoraceto-
fenona en 30 ml de ácido acético glacial se introduce clo-
ro gaseoso durante 5 minutos. Después de largo tiempo pre-
cipita una sustancia que es separada por filtración. Se
15 obtiene más completamente la sustancia si se añade agua,
entonces la sustancia precipitada puede ser filtrada con
succión en forma pura.

Rendimiento: 2 g (72% de la teoría), punto de fusión
99°C.

20 De manera análoga, pero con cloroformo en calidad de
disolvente, se obtiene el producto final antedicho con --
rendimiento y pureza comparables.

c) 2,4-dihidroxi-3-cloro-trifluoracetofenona

25 En una solución de 2 g de 2,4-dihidroxi-trifluorace-
tofenona en 10 ml de cloroformo se añaden 0,7 g de cloro,
disueltos en cloroformo. En tal caso se forma 3-cloro-
-2,4-dihidroxi-trifluoracetofenona con un rendimiento de
95%. Punto de fusión 111°C. Al continuar añadiendo clo-
ro resulta entonces el compuesto 3,5-diclorado mencionado
30 bajo b).

1 d) 2,4-dihidroxi-3-cloro-trifluoracetofenona

3 g (0,015 moles) de 2,4-dihidroxi-trifluoracetofenona, 2 g (0,015 moles) de N-clorosuccinimida y 50 ml de tetraclorometano son calentados a reflujo conjuntamente durante 10 horas. La carga es vertida sobre agua y la fase orgánica es separada; esta última es secada sobre sulfato de sodio y filtrada con succión. El residuo es recristalizado en n-heptano.

Punto de fusión 110°C; rendimiento: 50% de la teoría.

10 e) 3 g (0,015 moles) de 2,4-dihidroxi-trifluoracetofenona son disueltos en 25 ml de tetracloruro de carbono y mezclados con una solución de 2,2 g (0,02 moles) de hipoclorito de butilo terciario en 100 ml de tetracloruro de carbono. Se deja reposar durante 1 hora, la solución se concentra y el residuo se recristaliza en n-hexano.

15 Punto de fusión 110°C; rendimiento: 90% (de la teoría).

De manera análoga se prepararon:

2,4-dihidroxi-3-cloro-5-isopropil-trifluoracetofenona, punto de fusión 35°C;

2,4-dihidroxi-3-cloro-5-ter.-butil-trifluoracetofenona, punto de fusión 40°C;

2,4-dihidroxi-3-isopropil-5-cloro-trifluoracetofenona, punto de fusión: 42°C;

25 2,4-dihidroxi-3-metil-5-cloro-trifluoracetofenona, punto de fusión: 96°C.

Ejemplo 2

2,4-dihidroxi-3,5-dibromo-trifluoracetofenona

30 A una solución de 4 g de 2,4-dihidroxi-trifluoracetofenona en 5 ml de ácido acético glacial se añaden gota a gota

1 2 ml de bromo. Después de 1 a 2 días se separa por cris-
talización a partir de esta solución una sustancia, que -
es separada por filtración y recristalizada en hexano/hep-
tano = 1:1. Se obtienen 3,6 g de 2,4-dihidroxi-3,5-dibro-
5 mo-trifluoracetofenona; punto de fusión 81°C, rendimiento:
49% de la teoría.

Análogamente se preparó:

10 2,4-dihidroxi-3-bromo-5-n-hexil-trifluoracetofenona
a partir de 2,4-dihidroxi-5-n-hexil-trifluoracetofenona,
punto de fusión 39°C, rendimiento 43% de la teoría.

Ejemplo 3

2,4-dihidroxi-5-para-toluenosulfoniloxi-trifluorace-
tofenona

15 5 g de 2,4-dihidroxi-trifluoracetofenona, 10 g de --
cloruro de ácido para-toluenosulfónico, 10 g de cloruro -
de hierro trivalente (anhidro) en 10 ml de oxiclорuro de
fósforo son calentados a 120°C durante 10 horas. A conti-
nuación se añaden 100 ml de agua y se filtra con succión.
El residuo de filtración para la eliminación de ácido pa-
20 ra-toluenosulfónico es sometido a una destilación con va-
por de agua y a continuación es recristalizado en éter de
petróleo.

Punto de fusión: 145°C, rendimiento: 3,6 g (40% de -
la teoría).

25 Ejemplo 4

2,4-dihidroxi-3-para-toluenosulfonil-trifluoracetofe-
nona

30 Análogamente al Ejemplo 3, pero con cloruro de alumi-
nio en calidad de catalizador, se obtienen 2 g de compues-
to antedicho con un rendimiento de 22%. Punto de fusión

1. 127°C.

Ejemplo 5

2,4-dihidroxi-3-metil-5-nitro-trifluoracetofenona

5 A 4,5 g de 2,4-dihidroxi-3-metil-trifluoracetofenona en 20 ml de ácido acético glacial se añaden gota a gota, enfriando con hielo, 6 ml de ácido nítrico al 26%. Tras 20 horas se vierte sobre agua y se separa por filtración, y el residuo es recristalizado en heptano. Se obtienen -
10 1,1 g de 2,4-dihidroxi-3-metil-5-nitro-trifluoracetofenona (21% de la teoría). Punto de fusión: 104°C.

Análogamente se prepararon:

a) a partir de 2,4-dihidroxi-trifluoracetofenona, la 2,4-dihidroxi-5-nitro-trifluoracetofenona, punto de fusión 81°C,

15 b) a partir de 2,4-dihidroxi-trifluoracetofenona, la 2,4-dihidroxi-3,5-dinitro-trifluoracetofenona, punto de fusión 68°C.

En este caso, para la nitración se utilizó una mezcla 1:1 de ácido nítrico al 65% y ácido sulfúrico concentrado.

20

Ejemplo 6

Monoacetato de 2,4-dihidroxi-5-cloro-trifluoracetofenona

25 4,4 g de 2,4-dihidroxi-5-cloro-trifluoracetofenona - son disueltos en 25 ml de benceno y con agitación se añaden 3,5 g de cloruro de acetilo y 3,9 g de piridina. Después de agitar durante 2 horas a la temperatura ambiente se vierte en agua y la solución en benceno se separa. Esta es lavada con 50 ml de agua y secada con sulfato de sodio. Tras la concentración en el evaporador rotatorio se
30 recristaliza en n-hexano. Punto de fusión 80-83°C, rendi

1 miento 71,5% de la teoría.

De manera análoga se prepararon:

5 Monoestearato de 2,4-dihidroxi-5-cloro-trifluoracetofenona a partir de 2,4-dihidroxi-5-cloro-trifluoracetofenona y cloruro de estearoilo; punto de fusión 51°C; rendimiento 40% de la teoría.

10 Monoundecilenato de 2,4-dihidroxi-5-cloro-trifluoracetofenona a partir de 2,4-dihidroxi-5-cloro-trifluoracetofenona y cloruro de ácido 11-undecilénico. Este compuesto fue purificado por destilación. Punto de ebullición 0,07: 168°C, rendimiento 65% de la teoría.

Ejemplo 7

15 a) 2-hidroxi-4-deciloxi-5-cloro-trifluoracetofenona y 2,4-dideciloxi-5-cloro-trifluoracetofenona

15 10,3 g de 2,4-dihidroxi-5-cloro-trifluoracetofenona son calentados a reflujo durante 5 horas con 8 g de carbonato de potasio (secado), 26,0 g 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 20 agitación y esta solución es secada 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°C 25 el yoduro de decilo no reaccionado. Después de ello los éteres son recristalizados en metanol.

Monoéter: rendimiento 50,2% de la teoría.

Diéter: rendimiento 20,0% de la teoría.

30 Los compuestos de la fórmula general I pueden ser incorporados en las formas de preparados farmacéuticos --

1 usuales. Como tales entran en consideración, por ejemplo,
aerosoles espumosos, aerosoles de espolvoreo, polvos para
espolvorear, aerosoles de inhalación (faríngeos), champús,
5 cremas, pomadas, tinturas, pastas o geles. La dosifica-
ción de las sustancias activas se encuentra entre 0,05 y
1%, preferiblemente entre 0,1 y 0,8% en peso.

10 Para la utilización en el campo de la protección de
plantas, los compuestos según el invento se transforman -
en las formulaciones usuales, particularmente en concen-
trados de solución o de emulsión, sustancias de espolvo-
reo, granulados, polvos para aplicación por rociado, pol-
vos desinfectantes y soluciones desinfectantes. El conte-
nido de sustancia activa en los caldos para rociado y las
15 sustancias de espolvoreo se encuentra entre 0,01 y aproxi-
madamente 3% en peso. Presentan concentraciones más ele-
vadas de sustancia activa las soluciones desinfectantes -
(aproximadamente 10 a 50% en peso) y los polvos desinfect-
tantes (aproximadamente 20 a 90% en peso) así como los --
concentrados (hasta aproximadamente 95% en peso).

20 Las sustancias desinfectantes se aplican por rocia-
do (solución desinfectante) o se mezclan con las semillas.
Dichas sustancias sirven para combatir ante todo las espe-
cies de hongos *Tilletia*, *Helminthosporium*, *Ustilago* y *Fusa-*
rium. Los otros compuestos de la fórmula I pueden utili-
zarse correspondientemente.

1

REIVINDICACIONES

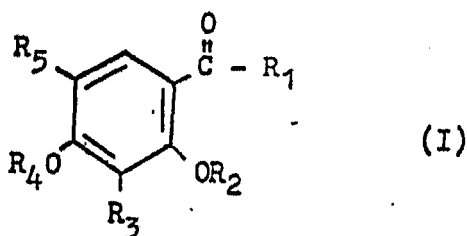
5

10

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:

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

15



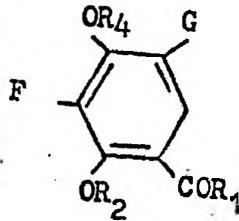
20

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 benzóilo, salicilóilo 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, el grupo ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclododecilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, bencilo o metiltio; o un grupo de la -

25

30

1 - fórmula general

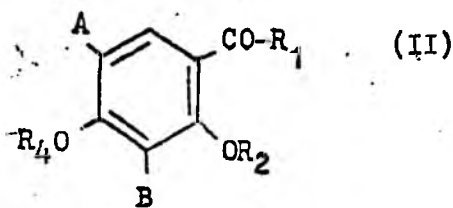


10

en la que o bien F significa el grupo $-\text{CH}_2-$ ó $-\text{S}-$, si G representa el grupo R_5 , o bien F es el grupo R_3 , si G representa el grupo $-\text{CH}_2-$ ó $-\text{S}-$, y R_1 , R_2 y R_4 son como -- arriba se han definido; R_3 significa además el grupo hidróxi, metoxi metilo o ciano; R_5 significa también un grupo metilo, pero debiendo representar al menos uno de los dos radicales R_3 y R_5 un átomo de halógeno, el grupo nitro o el grupo para-toluenosulfonilo pero también uno de los dos radicales R_3 y R_5 pueden significar un átomo de hidrógeno o el grupo etilo, si entonces el otro de estos radicales R_3 y R_5 representa un átomo de halógeno, el grupo nitro o el grupo para-toluenosulfonilo caracterizado -- porque se hacen reaccionar perfluoracilresorcinas de la fórmula general

15

20



30

en la que R_1 , R_2 y R_4 son como arriba se han definido, A y/o B significan un átomo de hidrógeno, pudiendo poseer --

1 -el otro de estos radicales eventualmente ya los significa-
dos de R_3 ó R_5 , con compuestos de la fórmula general



(III)

5
10
15 en la que R_7 significa un átomo de halógeno, el grupo ni-
tro o el grupo sulfonilo y Z significa un átomo de halóge-
no o el grupo hidroxilo, en disolventes a temperaturas en-
tre -20°C y 150°C ; y eventualmente de modo posterior fluo-
racilresorcinas de la fórmula general I, obtenidas de - -
acuerdo con este procedimiento, en las que R_2 y/o R_4 repre-
sentan átomos de hidrógeno, son eterificadas o esterifica-
das para formar las fluoracilresorcinas de la fórmula ge-
neral I, en las que R_2 y/o R_4 poseen los restantes signi-
ficados arriba indicados.

20 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracte-
rizado porque las reacciones se llevan a cabo con haló-
genos en éteres o ácido acético glacial, la reacción con
ácido nítrico o con ácido sulfúrico se lleva a cabo en es-
tos ácidos propiamente dichos o en mezclas de los mismos
como disolventes.

3ª.- Procedimiento para la preparación de nuevas - -
fluoracil-resorcinas sustituidas.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede
y con los fines que se han especificado.

1

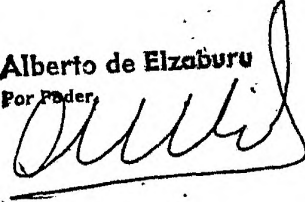
Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20. OCT. 1977.

P.A.

5

Alberto de Elzaburu
Por Poder



10

15

20

25

30

ARS

05107

