



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 C 49/825
C 07 C 49/84
C 07 C 69/017



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11)

630 880

(21) Gesuchsnummer: 3408/81

(62) Teilgesuch von: 4513/77

(22) Anmeldungsdatum: 12.04.1977

(30) Priorität(en): 14.04.1976 DE 2616479

(24) Patent erteilt: 15.07.1982

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 15.07.1982

(73) Inhaber:
Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter
Haftung, Biberach/Riss (DE)

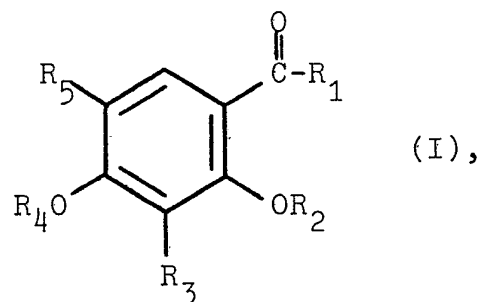
(72) Erfinder:
Dr. Rolf Brickl, Biberach 1 (DE)
Dr. Hans Eberhardt, Biberach 1 (DE)
Dr. Karl-Richard Appel, Biberach 1 (DE)
Dr. Uwe Lechner, Ummendorf (DE)
Dr. Walter Merk, Biberach 1 (DE)

(74) Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Fluoracylresorcine.

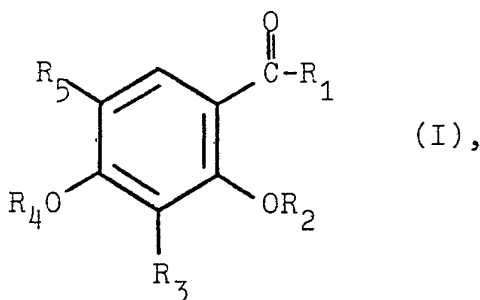
(57) Neue substituierte Fluoracylresorcine der Formel I werden durch Umsetzung der entsprechenden in 1-Stellung unsubstituierten Resorcine mit Perfluorcarbon-säurenitrilen der Formel R_1-CN hergestellt. Die Umsetzung erfolgt in einem organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen $-80^{\circ}C$ und der Siedetemperatur des Lösungsmittels und in Anwesenheit von Lewis-Säuren als Katalysatoren. Die Symbole in den Formeln haben die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung.

Die Verbindungen der Formel I haben wertvolle pharmakologische und/oder pestizide Eigenschaften. Sie sind insbesondere wirksam gegen Bakterien, Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze und phytopathogene Pilze, sie wirken hemmend auf verschiedene Schlüsselenzyme des Kohlenhydratstoffwechsels und auf Zellkulturen.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Fluoracylresorcine der Formel I



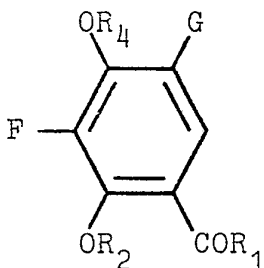
worin

R₁ eine perfluorierte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder die 2,2,3,3-Tetrafluorocyclobutylgruppe;

R₂ und R₄, die gleich oder voneinander verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine aliphatische Acylgruppe mit 2 bis 18 Kohlenstoffatomen, die Benzoyl-, Salicyloyl- oder Phenylacetylgruppe;

R₃ und R₅, die gleich oder voneinander verschieden sein können, Alkylgruppen mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen, Halogenatome, die Nitrogruppe oder die p-Toluolsulfonylgruppe, die Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclo-dodecyl-, Methylcyclohexyl-, Dimethylcyclohexyl-, Benzyl- oder Methylthiogruppe;

oder eine Gruppe der Formel

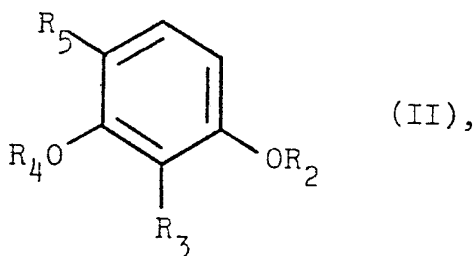


in der

entweder F die Gruppe -CH₂- oder -S- bedeutet, sofern G die Gruppe R₅ darstellt oder F die Gruppe R₃ ist, sofern G die Gruppe -CH₂- oder -S- darstellt und R₁, R₂ und R₄ wie oben definiert sind;

R₃ ausserdem die Hydroxy-, Methoxy-, Methyl- oder Cyangruppe;

R₅ auch eine Methylgruppe bedeuten, es kann aber auch einer der beiden Reste R₃ und R₅ ein Wasserstoffatom oder die Äthylgruppe bedeuten, sofern dann der andere dieser Reste R₃ und R₅ die übrigen oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der eines Wasserstoffatoms innehat oder sofern R₁ die oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der einer Trifluormethylgruppe besitzt oder sofern R₂ und R₄ die oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der eines Wasserstoffatoms oder einer Methylgruppe besitzen, dadurch gekennzeichnet, dass man Resorcine oder deren Derivate der Formel II



in der R₂ bis R₅ wie oben definiert sind, mit Perfluorcarbon-säurenitrilen der Formel III



in der R₁ die oben genannten Bedeutungen besitzt, in einem organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen -80 °C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels und in

Anwesenheit von Lewis-Säuren als Katalysatoren umgesetzt.

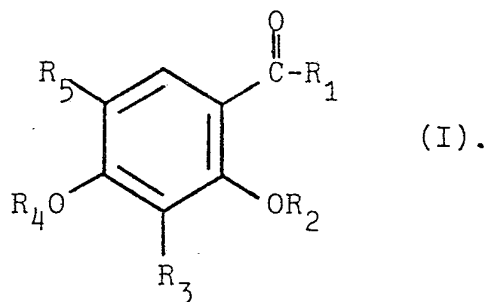
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Fluoracylresorcine der Formel I, in der R₂ und/oder R₄ Wasserstoff bedeuten, entsprechend veräthert.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Fluoracylresorcine der Formel I, in der R₂ und/oder R₄ Wasserstoff bedeuten, entsprechend verestert.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lewis-Säuren wasserfreies Aluminiumchlorid, Eisen(III)chlorid, Zinkchlorid, Bortrifluorid bzw. dessen Ätherate, Zinn(IV)chlorid, Antimontri- oder -pentahalogenide, Phosphortri- oder -pentahalogenide, Phosphorpentoxid oder anorganische Säuren, wie Salzsäure, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Polyphosphorsäure oder Chlorsulfonsäure, oder starke organische Säuren, wie p-Toluolsulfonsäure, verwendet.

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel Äther, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Chlorbenzol, Nitrobenzol, Xylol, Toluol, oder Phosphoroxychlorid verwendet und die Umsetzung bei Temperaturen zwischen -20 und +80 °C durchführt.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Fluoracylresorcine der Formel I



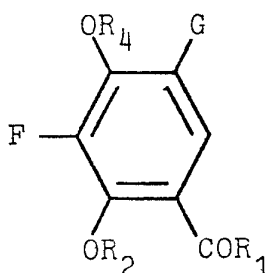
In der obigen Formel I bedeuten

R₁ eine perfluorierte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder die 2,2,3,3-Tetrafluorocyclobutylgruppe;

R₂ und R₄, die gleich oder voneinander verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine aliphatische Acylgruppe mit 2 bis 18 Kohlenstoffatomen, die Benzoyl-, Salicyloyl- oder Phenylacetylgruppe;

R₃ und R₅, die gleich oder voneinander verschieden sein können, Alkylgruppen mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen, Halogenatome, die Nitrogruppe oder die p-Toluolsulfonylgruppe, die Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclo-dodecyl-, Methylcyclohexyl-, Dimethylcyclohexyl-, Benzyl- oder Methylthiogruppe;

oder eine Gruppe der Formel



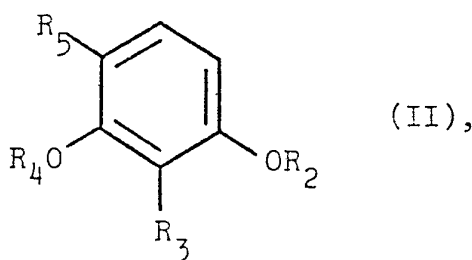
in der

entweder F die Gruppe $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{S}-$ bedeutet, sofern G die Gruppe R_5 darstellt oder F die Gruppe R_3 ist, sofern G die Gruppe $-\text{CH}_2-$ oder $-\text{S}-$ darstellt und R_1 , R_2 und R_4 wie oben definiert sind;

R_3 ausserdem die Hydroxy-, Methoxy-, Methyl- oder Cyangruppe;

R_5 auch eine Methylgruppe, es kann aber auch einer der beiden Reste R_3 und R_5 ein Wasserstoffatom oder die Äthylgruppe bedeuten, sofern dann der andere dieser Reste R_3 und R_5 die übrigen oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der eines Wasserstoffatoms innehat oder sofern R_1 die oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der einer Trifluormethylgruppe besitzt oder sofern R_2 und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der eines Wasserstoffatoms oder einer Methylgruppe besitzen.

Die substituierten Fluoracylresorcine der Formel I werden durch Umsetzung von Resorcinen und deren Derivaten der Formel II



unter den Bedingungen der Ketonsynthese nach Hösch mit Perfluorcarbonsäurenitrilen der Formel III



wobei in den Formeln II und III die Reste R_1 bis R_5 wie eingangs erwähnt definiert sind, hergestellt.

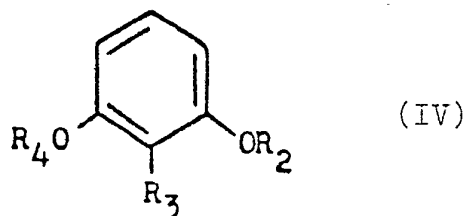
Die Umsetzung erfolgt bei Temperaturen zwischen -80°C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels in Anwesenheit von Lewis-Säuren als Katalysatoren und einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise bei -20 bis $+80^\circ\text{C}$.

Als Lewis-Säuren eignen sich unter anderem wasserfreies Aluminiumchlorid, Zinkchlorid besonders in Gegenwart von Chlorwasserstoffsäure, ferner Eisen(III)chlorid und Zinn(IV)chlorid, Titan-tetrachlorid, Chromtrichlorid, Bortrifluorid, p-Toluolsulfonsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure oder Fluorwasserstoffsäure. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise Äther, Chlorbenzol, Nitrobenzol oder Xylol und Phosphoroxychlorid in Betracht.

Die nach dem vorstehend genannten Verfahren gewonnenen Verbindungen der Formel I, in der R_2 und/oder R_4 Wasserstoffatome sind, lassen sich gewünschtenfalls anschliessend durch Veräthern, z. B. mit Alkylhalogeniden, oder durch Verestern, z. B. mit Säurehalogeniden oder

Säureanhydriden, in Verbindungen der Formel I überführen, in der R_2 und/oder R_4 die übrigen oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II sind meistens literaturbekannt oder lassen sich in Anlehnung an literaturbekannte Verfahren herstellen, beispielsweise durch Acylierung von an sich bekannten Verbindungen der Formel IV



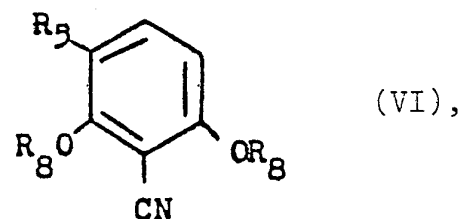
mit Verbindungen der Formel V



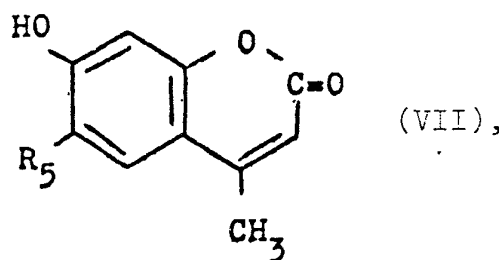
in der Y wie oben definiert ist und R_5' die für R_5 angegebene Bedeutung eines gegebenenfalls auch substituierten Alkylrestes, der aber um ein $-\text{CH}_2-$ -Gruppe verkürzt ist, besitzt. Die dabei entstehenden Acylverbindungen werden anschliessend katalytisch mit Wasserstoff zu den entsprechenden in 5-Stellung alkylierten Verbindungen der Formel II reduziert.

Andererseits lassen sich die Ausgangsstoffe der Formel II, in der R_5 ein Halogenatom bedeutet, durch Halogenierung von Verbindungen der Formel IV gewinnen.

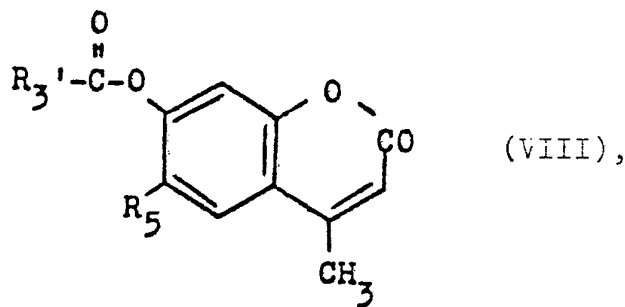
Die Verbindungen der Formeln II und IV können, sofern R_3 ein Alkylrest ist, auch aus an sich bekannten Verbindungen der Formel VI



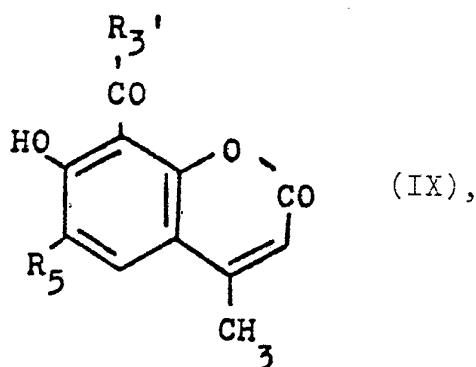
in der R_5 wie oben definiert ist und R_8 eine Alkylgruppe bedeutet, durch Umsetzung mit einer aliphatischen Grignard-Verbindung der Formel $\text{R}_3'-\text{MgHal}$ erhalten werden (R_3' bedeutet eine Alkylgruppe, die gegenüber der für R_3 beanspruchten Alkylgruppe um eine $-\text{CH}_2-$ -Gruppe verkürzt ist). Anschliessend wird durch Hydrolyse die entsprechende in 3-Stellung eine aliphatische Acylgruppe aufweisende Verbindung freigesetzt, mit wasserfreiem Aluminiumchlorid werden die Reste R_8 gegebenenfalls abgespalten, und die aliphatische Acylgruppe zum Rest R_3 , der die Bedeutung einer Alkylgruppe besitzt, reduziert. Will man Verbindungen der Formel II, in der R_2 und R_4 Wasserstoffatome bedeuten, erhalten, so geht man von entsprechend substituierten 4-Methyl-7-hydroxy-cumarinen der Formel VII aus



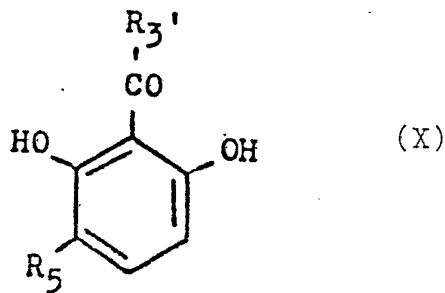
in der R_5 wie oben definiert ist, verestert diese mit einer Carbonsäure oder ihrem Derivat der Formel $R_3'-COX$, in der R_3' und X die weiter oben beschriebenen Bedeutungen besitzen, zu einer Verbindung der Formel VIII



die anschliessend mittels wasserfreiem Aluminiumchlorid zu der entsprechenden Verbindung der Formel IX umgelagert wird



wobei sich hieraus durch Erhitzen mit Natronlauge und anschliessende Hydrolyse mit Schwefelsäure ein Keton der Formel X



bildet, welches katalytisch zu einer Verbindung der Formel II reduziert wird (vgl. Organic Synthesis Coll. Vol. 3, 281 ff), z.B. mit amalgamiertem Zink und Salzsäure. Die so gewonnenen Verbindungen lassen sich gewünschtenfalls anschliessend beispielsweise durch Verätherung oder Veresterungen in entsprechende Verbindungen der Formel II überführen, in der R_2 und R_4 die übrigen Bedeutungen besitzen.

Es wurde überraschenderweise gefunden, dass die Verbindungen der Formel I wertvolle pharmakologische und/oder pestizide Eigenschaften besitzen: sie sind insbesondere wirksam gegen Bakterien, Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze und phytopathogene Pilze; sie wirken hemmend auf verschiedene Schlüsselenzyme des Kohlenhydratstoffwechsels und auf Zellkulturen, verlangsamen damit beschleunigte Zellteilungsvorgänge in und auf der Haut. Sie eignen sich deshalb zur Behandlung von Akne, Kopfschuppen, bakteriellen Hautinfektionen, Mykosen, Psoriasis, Ichthyosis, hyperkeratotischen Hautzuständen zur Bekämpfung

4

boden- und samenbürtiger Pilze im Pflanzenanbau sowie als Herbizide, z.B. selektiv gegen Flugschäfer. Verschiedene Verbindungen der Formel I sind auch anthelmintisch wirksam.

So wurden z.B. die folgenden bekannten Substanzen

- 5 2,4-Dihydroxy-trifluoracetophenon = A,
 5-Äthyl-2,4-dihydroxy-trifluoracetophenon = B,
 3-Äthyl-2,4-dihydroxy-trifluoracetophenon = C,
 2,4-Dimethoxy-trifluoracetophenon = D,
 10 gegenüber den neuen Substanzen
 2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon = E,
 2,4-Dihydroxy-3-iso-butyl-trifluoracetophenon = F,
 2,4-Dihydroxy-5-iso-pentyl-trifluoracetophenon = G,
 2,4-Dihydroxy-3-(4'-methyl)-cyclohexyl-trifluoracetophenon = H,
 15 2,4-Dihydroxy-5-(3',5'-dimethyl)-cyclohexyl-trifluoracetophenon = I,
 2,4-Dihydroxy-5-n-nonyl-trifluoracetophenon = J,
 2,4-Dihydroxy-3-iso-hexyl-trifluoracetophenon = K,
 20 2,4-Dihydroxy-3-cyclododecyl-trifluoracetophenon = L,
 2,4-Dihydroxy-3-isodecyl-trifluoracetophenon = M,
 2,4-Dihydroxy-3-cyclopentyl-trifluoracetophenon = N,
 25 2,4-Dihydroxy-3-cycloheptyl-trifluoracetophenon = O,
 2,4-Dihydroxy-3-isopropyl-trifluoracetophenon = P,
 Methylen-bis-(2,6-dihydroxy-3-isopropyl-5-trifluoracetyl)-benzol = Q,
 30 Methylen-bis-(2,6-dihydroxy-3-äthyl-5-trifluoracetyl)-benzol = R,
 Methylen-bis-(2,4-dihydroxy-3-methyl-5-trifluoracetyl)-benzol = S,
 2,4-Dihydroxy-3-methyl-trifluoracetophenon = T,
 35 2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon = U,
 2,4-Dihydroxy-3-methyl-pentafluoropropiophenon = V,
 2,4-Dihydroxy-5-n-decyl-trifluoracetophenon = W,
 2,4-Dihydroxy-3-n-pentyl-trifluoracetophenon = X,
 2,4-Dihydroxy-3-n-propyl-trifluoracetophenon = Y,
 40 Methylen-bis-(2,4-dihydroxy-3-isopropyl-5-trifluoracetyl)-benzol = Z,

auf ihre Hemmwirkungen gegen Bakterien und Pilze, auf ihre Hemmwirkungen auf Zellkulturen und ihre Hemmwirkungen auf die Enzymaktivitäten vergleichend getestet.

Die Hemmwirkung auf Bakterien und Pilze wurde nach dem Reihenverdünnungstest und dem Agardiffusionstest (Loch-Test) geprüft. Als Bakterien wurden eingesetzt: *Staphylococcus aureus* SG 511, *Streptococcus Aronson*, *Streptococcus pyogenes* AT CC 86 68; als Pilze: *Candida albicans* AT CC 10 231, *Trichophyton mentagrophytes* AT CC 9129 und *Aspergillus niger*.

55 Reihenverdünnungstest: Nährmedien

1. Fleischextraktbouillon: für *St. aureus* SG 511

Rezept: Pepton	10 g
Fleischextrakt Oxoid	8 g
Kochsalz	3 g
Sek. Na-Phosphat (Na_2HPO_4)	2 g
ad 1000 ml Aqua dest.	(pH 7.2-7.4)
Sterilisation: 15 Min. bei 120 °C im Autoklaven	

60 2. Glucosebouillon: für *Sc. Aronson* und *Streptococcus pyogenes*

Rezept wie bei Fleischextraktbouillon. Nach dem Sterilisieren 1% der Glucose als sterile 50%ige Lösung zusetzen.

3. Sabouraudbouillon: für *C. alb.*, *Trich. mnt.*, *A. niger*
 Rezept: Pepton aus Casein 10 g
 Glucose 40 g
 Kochsalz 1 g
 Sek. Na-Phosphat (Na_2HPO_4) 1 g
 ad 1000 ml Aqua dest.
 Sterilisation: 5–10 Min. bei 120 °C, ein pH wird nicht eingestellt.

Einstellung der Keimdichte

Das Alter der Primärkulturen beträgt bei Bakterien 24 h und bei Pilzen 14 Tage. Die Einstellung der Keimsuspension erfolgt am Photometer «Eppendorf» (Reagenzglas Ø 14 mm, Filter 546 nm) nach Bariumsulfat-Vergleichssuspension (= Trübung einer Bariumsulfat-Aufschwemmung von 3,0 ml 1%iger Bariumchloridlösung und 97 ml 1%iger Schwefelsäure). Nach der Einstellung werden die Bakterien 1 : 1000 mit Kochsalzlösung weiter verdünnt, die Pilze werden unverdünnt eingesetzt.

Vorbereitung der Substanzkonzentration

40 mg der Substanz werden in 10 ml-Messkolben eingewogen und mit dem Lösungsmittel bis zur Marke aufgefüllt (entspricht einer Verdünnung von 1 : 250 = 4000 µg/ml). Die weitere Verdünnungsreihe wird mit Aqua dest. oder dem jeweiligen Lösungsmittel eingestellt und folgende Substanzkonzentrationen hergestellt: 1000; 250; 62,5 µg/ml.

Durchführung des Testes

Die Röhrchen werden mit 4,9 ml des entsprechenden flüssigen Nährmediums beschickt. Jedem Röhrchen werden nun 0,1 ml der oben hergestellten Substanzverdünnung zugegeben, so dass die erwähnten Endkonzentrationen vorliegen. Schliesslich wird jedes Röhrchen mit 0,1 ml der eingestellten Keimsuspension beimpft. Eine Lösungsmittelkontrolle ist immer mitzuführen.

Bebrütung

Bakterien werden 18–20 Stunden bei 37 °C und Pilze 7 Tage bei 27 °C bebrütet.

Auswertung

Die Ablesung erfolgt makroskopisch unter Angabe der Grenzkonzentration (= niedrigste noch mikrobiologisch wirksame Konzentration).

Agardiffusionstest: Nährmedien

1. Fleischextraktagar: für *St. aureus* SG 511,

Rezept: Pepton 10 g
 Fleischextrakt Oxoid 8 g
 Kochsalz 3 g
 Sek. Na-Phosphat (Na_2HPO_4) 2 g
 Pronagar 15 g
 ad 1000 ml Aqua dest. (pH 7.2–7.4)
 Sterilisation: 15 Min. bei 120 °C im Autoklaven

2. Glucoseagar: für *Sc. Aronson* und *St. pyogenes*

Rezept wie bei Fleischextraktagar. Nach dem Sterilisieren 1% Glucoseagar als sterile 50%ige Lösung zusetzen.

3. Sabouraudagar: für *C. albicans*, *Trich. ment.*, *A. niger*

Rezept: Pepton aus Casein 10 g
 Glucose 40 g
 Kochsalz 1 g
 Sek. Na-Phosphat (Na_2HPO_4) 1 g
 Pronagar 15 g
 ad 1000 ml Aqua dest.
 Sterilisation: 5–10 Min. bei 120 °C. Ein pH wird nicht eingestellt.

Einstellung der Keimdichte

Das Alter der Primärkulturen beträgt bei Bakterien 24 Stunden und bei Pilzen 14 Tage.

Die Einstellung der Keimsuspension erfolgt am Photometer «Eppendorf» (Reagenzglas Ø 14 mm, Filter 546 nm) nach Bariumsulfat-Vergleichssuspension (= Trübung einer Bariumsulfat-Aufschwemmung von 3,0 ml 1%iger Bariumchloridlösung und 97 ml 1%iger Schwefelsäure). Nach der Einstellung werden *St. aureus* SG 511, 1 : 1000 und *Sc. pyogenes* und *Aronson* 1 : 100 mit Kochsalzlösung weiter verdünnt. Die Pilze werden unverdünnt eingesetzt.

Vorbereitung der Substanzkonzentrationen

40 mg der Substanz werden in 10 ml Messkolben eingewogen und mit dem Lösungsmittel bis zur Marke aufgefüllt (entspricht einer Verdünnung von 1 : 250 = 4000 µg/ml).

Die Verdünnungen auf die zu prüfenden Konzentrationen erfolgen mit Aqua dest. oder dem jeweiligen Lösungsmittel.

Durchführung des Testes

In sterile Petrischalen von 8 cm Durchmesser werden 19 ml Nährmedium ausgegossen und vorgetrocknet. Anschliessend werden die Agarplatten mit 4 ml Saatagar beschickt. 100 ml Saatagar enthalten 1,25 ml Keimsuspension, eine Agarplatte enthält somit 0,05 ml Keimsuspension. Nach Erstarren des Agars werden 5 Löcher von 5 mm Durchmesser in die Platten gestanzt und mit 0,05 ml der entsprechend konzentrierten Substanzlösung gefüllt. Eine Lösungsmittelkontrolle ist immer mitzuführen.

Bebrütung

Bakterien werden 18–20 Stunden bei 37 °C und Pilze 7 Tage bei 27 °C bebrütet.

Auswertung

Gemessen wird der Durchmesser des Hemmhofes in mm (abzüglich des Lochdurchmessers). Wenn statt einer wachstumsfreien Zone nur deutlich vermindertes Wachstum zu verzeichnen ist, werden diese Werte in Klammern gesetzt.

Reihenverdünnungstest bei *Corynebacterium acnes* und *Pityrosporum ovale* Nährmedium:

Bei *Corynebacterium acnes*: Thioglykolat-Bouillon, bei *Pityrosporum ovale*: Littmann's Bouillon, jeweils 5 ml pro Röhrchen.

Keimdichte:

Keimsuspension in 0,9%iger Kochsalzlösung, eingestellt am Photometer «Eppendorf» anhand einer Bariumsulfat-Vergleichssuspension bei *Corynebacterium acnes* in einer Verdünnung von 1 : 100, bei *Pityrosporum ovale* unverdünnt. Von den Suspensionen wurden jeweils 0,1 ml pro Probierröhrchen verwendet. Für die Substanzen diente Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel.

Die Suspension mit *Corynebacterien acnes* wurde 48 Stunden bei 37 °C, die Suspension von *Pityrosporum ovale* 7 Tage bei 27 °C bebrütet. Die Ablesung erfolgte durch makroskopische Beurteilung des Keimwachstums und Registrierung der Grenzkonzentrationen.

Agardiffusionstest bei *Pityrosporum ovale* CBS 1878

Nährboden:

Littmann's Agar, 23 ml pro Petrischale, Schalendurchmesser 100 mm.

Keimdichte

Keimsuspension in 0,9%iger Kochsalzlösung, eingestellt im Photometer «Eppendorf» anhand einer Bariumsulfat-

Vergleichssuspension, hiervon wurden jeweils 0,05 ml pro Platte verwendet. Die Testsubstanzen waren in Dimethylsulfoxid gelöst. Die Bebrütungszeit betrug 7 Tage bei 27 °C; gemessen wurde der Hemmhofdurchmesser in mm, es wur-

den 0,05 ml Substanzlösung pro Stanzloch von 6 mm Durchmesser verwendet.

Die bei diesen Vergleichsversuchen gefundenen Werte sind in den nachfolgenden Tabellen 1 und 2 enthalten:

Tabelle 1
Wirkung auf grampositive Bakterien und *Corynebacterium acnes*:
MHK Werte in µg/ml

Substanz	Staphylococcus aureus SG 511		Streptococcus Aronson		Streptococcus pyogenes		Corynebacterium acnes
	L.T.	R.V.T.	L.T.	R.V.T.	L.T.	R.V.T.	R.V.T.
A	1000	80	1000	80	ng	ng	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
E	≤ 15,6	1,25	≤ 15,6	0,31	≤ 15,6	0,31	0,08
F	62,5	0,08	≤ 15,6	1,25	≤ 15,6	1,25	0,31
G	≤ 15,6	0,31	≤ 15,6	1,25	≤ 15,6	0,31	1,25
H	≤ 15,6	0,31	≤ 15,6	1,25	≤ 15,6	0,31	1,25
I	≤ 15,6	0,31	≤ 15,6	0,08	≤ 15,6	0,31	0,08
J	≤ 15,6	5 (1,25)	≤ 15,6	5	≤ 15,6	1,25 (0,08)	0,02
K	≤ 15,6	1,25	≤ 15,6	1,25	≤ 15,6	0,31	0,08
L	62,5	0,31	≤ 15,6	0,31	62,5	0,08	1,25 (0,31)
M	250	1,25	≤ 15,6	20 (1,25)	≤ 15,6	1,25	0,31
N	≤ 15,6	1,25	≤ 15,6	1,25	62,5	0,31	0,31
O	≤ 15,6	0,31	≤ 15,6	0,31	≤ 15,6	0,08	1,25 (0,31)
P	62,5	1,25	≤ 15,6	1,25	62,5	1,25	5 (1,25)
Q	≤ 15,6	0,08	≤ 15,6	1,25	≤ 15,6	0,001	0,02
R	≤ 15,6	0,08	≤ 15,6	0,31	≤ 15,6	0,005	0,005
S	≤ 15,6	1,25	≤ 15,6	1,25	≤ 15,6	1,25	0,31

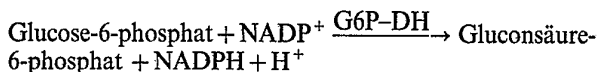
Werte in Klammern bedeuten, bei dieser Konzentration liegt Wachstumsminde- rung vor;

ng = nicht geprüft, MHK = minimale Hemmkonzentration, L.T. = Lochtest, R.V.T. = Reihenverdünnungstest.

Tabelle 2
Wirkung auf Hefen, Dermatophyten, Schimmelpilze und *Pityrosporum ovale*:
MHK Werte in µg/ml

Substanz	Candida albicans		Trichophyton mentagrophytes		Aspergillus niger		Pityrosporum ovale	
	L.T.	R.V.T.	L.T.	R.V.T.	L.T.	R.V.T.	L.T.	R.V.T.
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
U	1000	20	250	5	250	20	1000	10
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

Messung der Hemmung der
Glucose-6-phosphatdehydrogenase
Beobachtet wird das Gleichgewicht:



(NADP = Nikotinamid-adenin-dinukleotid-phosphat, G6P-DH = Gluconsäure-6-phosphat-dehydrogenase).

Die Bildungsgeschwindigkeit von NADPH ist ein Mass

60 für die Enzymaktivität; sie kann anhand der Extinktions-
zunahme bei 340, 334 oder 366 nm pro Zeiteinheit verfolgt
werden.

Methodik:

65 0,025 ml Glucose-6-phosphat-dehydrogenase (Fa. Boeh-
ringer Mannheim) werden mit destilliertem Wasser auf 10 ml
aufgefüllt (Lösung I). 100 mg Nikotinamid-adenin-dinu-
kleotid-phosphat werden in 13 ml dest. Wasser gelöst (Lö-

sung II). 47,2 mg Glucose-6-phosphat löst man in weiteren 10 ml dest. Wasser (Lösung III). Nebenher wird eine Pufferlösung (Lösung IV) wie folgt bereitet:

0,28 g Triäthanolamin-hydrochlorid und 1,461 g Äthylendiamintetraessigsäure-dinatriumsalz werden in 1 Liter dest. Wasser gelöst und mit Natronlauge auf pH 7,6 eingestellt. Die zu untersuchende Substanz wird in Dimethylformamid oder Äthanol gelöst (Lösung V). Geprüfte Konzentrationen: 50; 25; 12,5; 6,25; 3,125; 1,56 und 0,78 µg/ml.

Bestimmung der Soforthemmung:

0,1 ml Lösung I, 0,1 ml Lösung II, 2,67 ml Lösung IV und 0,03 ml Lösung V werden vermischt und 5 Minuten auf 25 °C gehalten. Dann wird 0,1 ml Lösung III zugegeben, durchmischt und die Extinktionsänderung bei 366 nm über 3 Minuten spektralphotometrisch bestimmt.

Bestimmung der Inkubationshemmung:

0,1 ml Lösung I, 0,1 ml II, 2,67 ml Lösung IV und 0,03 ml Lösung V werden vermischt und 60 Minuten bei 37 °C gehalten. Dann wird 0,1 ml Lösung III zugegeben, durchmischt und die Extinktionsänderung bei 366 nm über 3 Minuten spektralphotometrisch gemessen.

Die Hemmwerte werden aus den Mittelwerten dreier Messungen (als Extinktionsänderung pro Minute) im Vergleich zu Kontrollen, bei denen als Inhibitorlösung das reine Lösungsmittel zugesetzt wird, berechnet. Dann wird aus den Hemmwerten für die unterschiedlichen Konzentrationen die ED₅₀ nach der Methode von Reed und Muench berechnet.

Die nachfolgende Tabelle enthält die so bestimmten Werte:

Tabelle 3
G6PDH-Hemmung

Substanz	ED ₅₀ [µg/ml] Soforthemmung	Inkubationshemmung
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	0,133

Messung der Hemmung von Zellkulturen:

Methodik:

HeLa-Zellkultur wird abtrypsiniert und in frischem Medium auf eine Zellzahl von 150 000 Zellen/ml eingestellt. Die Substanz wird stets in der gleichen Menge Dimethylsulfoxid angelöst und dann mit Wachstumsmedium weiter verdünnt. In Mikrotiterplatten werden je 0,1 ml der Substanzverdünungen pro Vertiefung eingefüllt und dann 0,2 ml Zellsuspension dazugegeben (pro Verdünnung 4 Vertiefungen). Es werden mehrere Wachstumskontrollen, die statt 0,1 ml Substanzverdünnung 0,1 ml Wachstumsmedium enthalten, angesetzt. Nach sorgfältigem Durchmischen werden die Kulturen 3 Tage bei 37 °C unter 5% CO₂-Begasung bebrütet.

Die Ablesung erfolgt im Vergleich zur dicht gewachsenen Wachstumskontrolle. Die Ableseergebnisse werden als Prozentsatz von Wachstumsausfall und Degenerationserscheinungen im Vergleich zur Wachstumskontrolle angegeben. Daraus wird die Grenzkonzentration ermittelt und die ED₅₀ nach Reed und Muench errechnet. Die Angaben beziehen sich auf µg Substanz pro ml Gesamtmedium.

Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle enthalten:

Tabelle 4

Substanz	Grenzkonzentration µg/ml	ED ₅₀ µg/ml
A	3,13	12,5
B	6,25	9,75
D	25	90,1
E	0,78	5,81
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
N	3,13	5,32
P	1,56	3,52
S	≤ 0,78	3,8

Die genannten Verbindungen sind chemisch stabil, zeigen hohe Lipophilie (Verteilungs-Koeffizient n-Octanol/Wasser > 1000) und lassen sich gut in Salben, Crèmes, Tinkturen, Sprays, Puder usw., die für topische Anwendung geeignet sind, einarbeiten.

Von besonderem Vorteil sind die gute Hautverträglichkeit (eine Crème, die 10% Verbindung E enthielt, wurde über 24 Stunden unter Okklusion reizlos vertragen) und geringe Toxizität:

Die akute Toxizität wurde an der Maus ermittelt. Bestimmt wurde die LD₅₀, d.h. die Dosis, nach deren Verabreichung innerhalb von 14 Tagen 50% der Tiere verstarben.

LD₅₀ an der Maus:

Verbindung E p.os.	> 3200 mg/kg
s.c.	> 4000 mg/kg
i.p.	82 mg/kg
Verbindung Q p.os.	> 4000 mg/kg
s.c.	> 2000 mg/kg
i.p.	400 mg/kg

Im allgemeinen pharmakologischen Screening, das auf eine Beeinflussung wesentlicher Körperfunktionen, wie beispielsweise Herz/Kreislauf oder Zentralnervensystem, schließen lässt, zeigten sich keine nennenswerten Wirkungen. Systemische Nebenwirkungen sind deshalb bei lokaler Anwendung nicht zu erwarten.

Wegen der hohen Lipophilie bei gleichzeitiger Anwesenheit polarer Gruppen penetrieren die Verbindungen gut in die Haut, werden aber, wie durch Untersuchung der Ausscheidung gezeigt werden konnte, nur zum geringen Teil resorbiert.

Bei Untersuchung auf Hautverträglichkeit und Sensibilisierung, die an Meerschweinchen durchgeführt werden, zeigte sich, dass die schwach sensibilisierenden Eigenschaften mancher Resorcine durch die Einführung der Trifluoracetyl-Gruppe verschwindet. Da Resorcine, wie z. B. Hexylresorcin

beim Menschen, in manchen Fällen Allergien hervorrufen, ist dies ein wesentlicher Vorteil.

Eine wirkungsvolle Therapie der Akne ist derzeit nur systemisch mit starken Antibiotika (Tetracycline, Erythromycin), lokal mit Schälmitteln, wie Vitamin-A-Säure und Benzoylperoxyd, möglich. Die Anwendung von Antibiotika bei einer keinesfalls lebensbedrohenden Krankheit ist wegen der Resistenzbildung prinzipiell problematisch, bei Anwendung von Schälmitteln ist stets mit erheblicher Hautreizung zu rechnen.

Bei der Akne-Therapie mit Antibiotika werden die bei der Akne wichtigen gram-positiven Bakterien, vor allem *Corynebacterium acnes*, vermindert, was eine Reduktion des Gehaltes an freien Fettsäuren, die durch diese Bakterien aus Triglyceriden abgespalten werden, im Sebum zur Folge hat.

Wie Tabelle 1 zeigt, sind die oben genannten Verbindungen stark gegen *Corynebacterium acnes* wirksam. Ausserdem konnte gezeigt werden, dass nach lokaler Anwendung eine erhebliche Reduktion des Gehaltes an freien Fettsäuren möglich ist. Es ist deshalb eine lokale Therapie, die in ihrer Wirkung der oralen Therapie mit Antibiotika vergleichbar ist, möglich.

Die genaue Ursache der Schuppenbildung ist bisher noch unbekannt. Man findet jedoch bei Schuppen eine Hyperkeratose, d.h. die Zellteilungsvorgänge in der Epidermis laufen beschleunigt ab; ausserdem ist die Verhornung gestört. Nach Aussage einiger Autoren, z.B. R. A. Gosse, R. W. VanderWyck, J. Soc. Cosmet. Chem. 20 (1969) 603, spielt die Hefe *Pityrosporum ovale* bei der Genese der Schuppen eine Rolle.

Tabelle 2 zeigt, dass einige der oben genannten Verbindungen eine starke Wirkung gegen *Pit. ovale* zeigen.

Aus Tabellen 3 und 4 ist ersichtlich, dass diese und andere Verbindungen beschleunigt ablaufende Zellteilungsvorgänge verlangsamen können. Mit Verbindungen, die in den Tabellen 2, 3 und 4 gute Wirksamkeit zeigen, ist deshalb eine Therapie der Kopfschuppen möglich.

Eine wirkungsvolle Therapie der Psoriasis ist derzeit topisch nur mit Dithranol, Teerpräparaten und hochwirksamen Corticoiden, systemisch mit Antimetaboliten, wie Methothrexat, Corticosteroiden und Cytostatika, möglich. Ausserdem werden noch die physikalische Behandlung mit UV-Licht, Röntgen-Bestrahlung und die kombinierte Anwendung von Psoralenen (systemisch oder lokal) und UV-Licht angewendet. Alle diese Behandlungsmethoden sind entweder umständlich oder von erheblichen Nebenwirkungen begleitet. Eine einfache wirkungsvolle lokale Therapie ist deshalb von besonderem Vorteil. Die Tabellen 3 und 4 zeigen, dass einige der obengenannten Verbindungen zur Psoriasis-Therapie eingesetzt werden können.

Mykosen der Haut gewinnen zunehmend an Bedeutung. Da ein Erreger-Nachweis oft nicht durchgeführt werden kann, ist die Anwendung von breit gegen Dermatophyten, Hefen und Bakterien wirksamen Antimykotica von besonderem Vorteil.

Die Tabellen 1 und 2 zeigen, dass die oben genannten Verbindungen gegen diese Erreger stark wirksam sind. Sie können deshalb zur Therapie von Mykosen und bakteriellen Hautinfektionen eingesetzt werden.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung noch näher erläutern.

Beispiel 1

2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon

Eine Lösung von 2 g 4-n-Hexylresorcin in 50 ml Äther, die 3 g wasserfreies Zinkchlorid enthält, wird mit Chlorwasserstoff bei -5°C gesättigt. Dann werden 1,5 g Trifluoracetonitril zugegeben und bei 0°C gerührt. Nach 24 Stunden

wird abfiltriert, der Rückstand mit Äther gewaschen und anschliessend in Wasser gelöst und auf dem Wasserbad erhitzt. Das sich hierbei bildende Öl wird mit Äther extrahiert, der Extrakt eingedampft und aus Petroläther umkristallisiert. Es werden 2 g 2,4-Dihydroxy-5-n-hexyltrifluoracetophenon erhalten. Dies entspricht einer Ausbeute von 69%; F. 90°C .

In analoger Weise werden 2 g 4-n-Hexylresorcin in 50 ml Äthylenchlorid mit 3 g Aluminiumchlorid und 1,5 g Trifluoracetonitril versetzt und nach 24 Stunden aufgearbeitet.

Ausbeute: 1,75 g (60% der Theorie). Verwendet man Toluol als Lösungsmittel, so erhält man eine Ausbeute von 20% der Theorie, bei Verwendung von Nitrobenzol ergibt sich eine Ausbeute von 15% der Theorie, bei Verwendung von Phosphoroxychlorid beträgt die Ausbeute 55% der Theorie.

In analoger Weise werden 2 g 4-n-Hexylresorcin in 50 ml Phosphoroxychlorid mit 3 g Eisen(III)chlorid und 1,5 g Trifluoracetonitril versetzt und nach 24 Stunden wie im Beispiel 18 aufgearbeitet. Ausbeute: 1,55 g (53% der Theorie). Verwendet man Phosphorpentachlorid als Katalysator, so erhält man eine Ausbeute von 15% der Theorie.

Analog wurden folgende Verbindungen hergestellt:

2,4-Dihydroxy-3-methyl-trifluoracetophenon aus 2-Methylresorcin Fp. 96°C ;

2,4-Dihydroxy-5-propyl-trifluoracetophenon aus 3-Propylresorcin Fp. 93°C ;

2,4-Dihydroxy-3-n-pentyl-trifluoracetophenon aus 2-n-Pentylresorcin Fp. 105°C ;

2,4-Dihydroxy-3-iso-propyl-trifluoracetophenon aus 2-iso-Propylresorcin Fp. 145°C ;

2,4-Dihydroxy-5-t-butyl-trifluoracetophenon aus 4-tert.-Butylresorcin Fp. 158°C ;

2,3-Dihydroxy-3-iso-butyl-trifluoracetophenon aus 2-iso-Butylresorcin Fp. 114°C ;

2,4-Dihydroxy-5-iso-butyl-trifluoracetophenon aus 4-iso-Butylresorcin Fp. 88°C .

Beispiel 2

2,4-Dihydroxy-3-methyl-trifluoracetophenon-monoacetat 4,4 g (0,02 Mol) 2,4-Dihydroxy-3-methyl-trifluoracetophenon werden in 25 ml Benzol gelöst und unter Rühren

3,2 g (0,04 Mol) Acetylchlorid und 3,6 g (0,045 Mol) Pyridin zugefügt. Nach 2 Stunden Rühren bei Zimmertemperatur wird in Wasser gegossen und die Benzollösung abgetrennt. Diese wird mit 50 ml Wasser ausgewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer wird aus n-Hexan umkristallisiert. F. $49-50^{\circ}\text{C}$, Ausbeute: 4,5 g (86,5% der Theorie)

In analoger Weise wurden hergestellt:

2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon-monoacetat aus 2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon und Acetylchlorid. F. $80-83^{\circ}\text{C}$, Ausbeute: 71,5% der Theorie

2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon-monostearat aus 2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon und Stearoylchlorid. F. 51°C , Ausbeute: 40% der Theorie

2,4-Dihydroxy-3-methyl-trifluoracetophenon-monoundecylenat

aus 2,4-Dihydroxy-3-methyl-trifluoracetophenon und 11-Undecylensäurechlorid. Diese Verbindung wurde durch Destillation gereinigt. $K_{p,0,07}$: 165°C , Ausbeute: 64% der Theorie

2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon-monoundecylenat aus

2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon und 11-Undecylensäurechlorid. Diese Verbindung wurde durch Destillation gereinigt. $K_{p,0,07}$: 168°C , Ausbeute: 65% der Theorie

2,4-Dihydroxy-5-hexyl-trifluoracetophenon-monoacetat aus 2,4-Dihydroxy-5-hexyl-trifluoracetophenon und Acetylchlorid Fp.: 30 °C, Ausbeute: 83% der Theorie
 2,4-Dihydroxy-5-hexyl-trifluoracetophenon-monostearat aus 2,4-Dihydroxy-5-hexyl-trifluoracetophenon und Stearoylchlorid. Ausbeute: 77% der Theorie
 2,4-Dihydroxy-3-methyl-trifluoracetophenon-di-phenylacetat aus Phenylacetylchlorid und 2,4-Dihydroxy-3-methyl-trifluoracetophenon. Fp. 65 °C, Ausbeute: 90% der Theorie.

Beispiel 3

Gemisch eines Mono- und Disalicylates von 2,4-Dihydroxy-3-methyl-trifluoracetophenon 32 g Natriumsalicylat und 2,2 g 2,4-Dihydroxy-3-methyl-trifluoracetophenon werden in 20 ml Benzol gelöst, 3,2 g Phosphoroxychlorid zugegeben und die Mischung zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Zum Zersetzen des Phosphoroxychlorids wird dann auf 150 g Eis gegossen, die benzolische Lösung abgetrennt und nochmals mit 50 ml Benzol die wässrige Phase extrahiert. Die vereinigten Benzollösungen werden mit 100 ml Wasser ausgewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird aus 75%igem Methanol umkristallisiert. Fp.: 94–98 °C, Ausbeute: 40% der Theorie
 Laut UV-, IR- und NMR-Spektren handelt es sich um eine Mischung von Mono- und Disalicylat.

Beispiel 4

a) 2-Hydroxy-4-decyloxy-trifluoracetophenon und 2,4-Didecyloxy-trifluoracetophenon 10,3 g (0,05 Mol) 2,4-Dihydroxy-trifluoracetophenon werden mit 7 g (0,05 Mol) Kaliumcarbonat (getrocknet), 26,8 g (0,1 Mol) Decyljodid und 100 ml Aceton 5 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Aceton wird danach am Rotationsverdampfer eingengt und zu dem Rückstand 100 ml Wasser gegeben. Mit 100 ml Essigester wird ausgeschüttelt und diese Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer wird das Gemisch aus Mono- und Diäther destilliert. Im Vorlauf wird bei $K_{p,1} = 80$ °C das nicht umgesetzte Decyljodid erhalten. Die Äther werden danach in Methanol umkristallisiert.

Monoäther: $K_{p,1} = 150$ °C, Fp. 27–28 °C, Ausbeute: 9,2 g (53,2% der Theorie)
 Diäther: $K_{p,1} = 200$ °C, Fp.: 37–38 °C, Ausbeute: 5,6 g (23,0% der Theorie)

5 In analoger Weise wurden hergestellt:

2-Hydroxy-4-butoxy-trifluoracetophenon aus 2,4-Dihydroxy-trifluoracetophenon F. 66°, Ausbeute: 28,5% der Theorie

2,4-Dimethoxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon 10 aus 2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon F. 52 °C, Ausbeute: 30,5% der Theorie

b) 2,4-Dimethoxy-trifluoracetophenon

3 g (0,015 Mol) 2,4-Dihydroxytrifluoracetophenon werden in 75 ml Methylenchlorid gelöst, dazu gibt man 0,6 g (0,002 Mol) Tetrabutylammoniumbromid, eine Lösung von 2 g (0,05 Mol) Natriumhydroxyd in 75 ml Wasser sowie 5 g (0,04 Mol) Dimethylsulfat. Nach 5 Stunden sehr kräftigem Rühren wird in 100 ml Wasser gegossen, mit 15%iger Salzsäure angesäuert, die organische Phase abgetrennt und letztere nach Trocknen mit Natriumsulfat eingengt. Der Rückstand wird aus n-Pentan umkristallisiert. Fp. 49 °C; Ausbeute: 2 g (57% der Theorie).

Die Verbindungen der Formel I lassen sich in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen einarbeiten. Als solche kommen beispielsweise Schaumaerosole, Puder-Sprays, Puder, Rachensprays, Shampoos, Crèmes, Salben, Tinkturen, Pasten oder Gelee in Betracht. Die Dosierung der Wirkstoffe liegt zwischen 0,05 und 1%, vorzugsweise 0,1 bis 0,8 Gew.-%.

Für den Einsatz im Pflanzenschutz werden die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen zu üblichen Formulierungen verarbeitet, insbesondere zu Lösungs- oder Emulsionskonzentraten, Stäubemitteln, Granulaten, Spritzpulvern, Beizpulvern und Beizlösungen. Der Wirkstoffgehalt in den Spritzbrühen und Stäubemitteln beträgt zwischen 0,01 und etwa 3 Gew.-%. Höhere Wirkstoffkonzentrationen weisen die Beizlösungen (etwa 10 bis 50 Gew.-%) und Beizpulver (etwa 20 bis 90 Gew.-%) sowie die Konzentrate (bis etwa 95 Gew.-%) auf.

Die Beizmittel werden aufgesprüht (Beizlösung) oder mit dem Saatgut vermischt. Sie dienen zur Bekämpfung vor allem der Pilzgattungen *Tilletia*, *Helmintosporium*, *Ustilago* und *Fusarium*. Die anderen Verbindungen der Formel I können entsprechend angewendet werden.