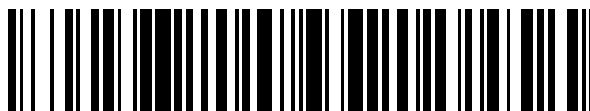


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 952**

51 Int. Cl.:

C07C 41/16 (2006.01)

C07C 43/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.04.2008 PCT/IT2008/000293**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2009 WO09133575**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.04.2008 E 08763845 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2294044**

54 Título: **Fluoroalquiloxi alcanos, proceso para su producción y usos de los mismos**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.11.2016

73 Titular/es:
**AL.CHI.MI.A. S.R.L. (100.0%)
Viale Austria 14
35020 Ponte S. Nicolò (Padova)**

72 Inventor/es:
**CONTE, LINO;
ZAGGIA, ALESSANDRO;
BECCARO, MAURO;
BETTINI, ENRICO y
SIGNORI, PAOLO**

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 588 952 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Fluoroalquiloxi alcanos, proceso para su producción y usos de los mismos

La presente invención se refiere a fluoroalquiloxi alcanos, a su proceso de síntesis y al uso de los mismos para aplicaciones médicas, en particular como líquidos en tratamientos oftálmicos.

- 5 Se conoce el uso de perfluorocarbonos líquidos en oftalmología, p.ej. como líquidos de taponamiento en operaciones para el tratamiento del desprendimiento de retina o como sustitutos del cuerpo vítreo (véase, por ejemplo, la solicitud de patente EP 0 089 232 A2).

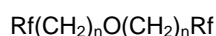
10 Gracias a su densidad elevada (en general superior a 1,6 g/cm³) y a su tensión superficial extremadamente baja (inferior a 25 mN/m), los perfluorocarbonos líquidos permiten una extensión completa y una recolocación correcta de la retina para favorecer la readhesión de la misma. Los perfluorocarbonos son productos temporalmente inertes químicamente y fisiológicamente biocompatibles, si están completamente fluorados. De hecho, la presencia de grupos -CHF-CF₂-, si los hay, puede dar lugar a una deshidrofluoración con la formación de HF, lo que da como resultado la reducción subsiguiente de la biocompatibilidad. Además, después de terminar su acción como líquidos de taponamiento durante la cirugía, los perfluorocarbonos no se pueden dejar en contacto con la retina durante 15 mucho tiempo, ya que la densidad elevada puede dar lugar, con el tiempo, a fenómenos de adelgazamiento de la retina inferior. Por lo tanto, se recomienda el uso de perfluorocarbonos solamente de manera intraquirúrgica. Si se dejan en el ojo también tras la cirugía, de todas formas se deberían eliminar y sustituirlos con un líquido de taponamiento permanente, tal como un aceite de silicona.

20 Se conoce el uso de aceites de silicona (en particular polidimetilsiloxano) como líquidos de taponamiento durante la cirugía oftálmica. Estos productos, sin embargo, tienen ciertas limitaciones relacionadas en particular con el hecho de que los aceites de silicona tienen una densidad demasiado baja, normalmente de alrededor de 0,97 g/cm³, y así es menor que la densidad del agua, y no pueden asegurar una presión suficiente en la retina, especialmente en la retina inferior, ya que tienden a desplazarse a la superficie del medio acuoso que constituye el cuerpo vítreo.

25 Recientemente se han propuesto otros compuestos fluorados como líquidos que se pueden usar en las aplicaciones oftálmicas.

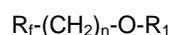
30 Por ejemplo, la patente US 6.262.126 B1 describe alcanos parcialmente fluorados con fórmula R_FR_H o R_FR_HR_F, en la que R_F es un grupo perfluoroalquilo lineal o ramificado y R_H es un grupo alquilo saturado lineal o ramificado. El número de átomos de carbono en el resto perfluorado puede variar de 1 a 20, mientras que para el resto alquilo el número de átomos de carbono es normalmente de 3 a 20. Estos productos se obtienen mediante la reacción de yoduros de perfluoroalquilo con alquenos o α,ω-dienos, con eliminación de HI, y la hidrogenación posterior en presencia de un catalizador de platino o mediante la reacción con hidruro de tributilestano. Estos productos tienen una densidad en general de 1,1 a 1,7 g/cm³, y así es inferior a la densidad de los perfluoroalcanos. Debido a que tienen una cierta solubilidad en los compuestos no fluorados, se pueden usar como líquidos de taponamiento en una mezcla con aceites de silicona, con el objetivo de obtener una densidad ligeramente mayor que la del agua.

35 La solicitud de patente internacional WO 2005/117850 describe éteres parcialmente fluorados y el uso de los mismos como agentes de taponamiento en una mezcla con una silicona líquida o un perfluorocarbono líquido. Estos éteres parcialmente fluorados tienen una densidad relativa de 1,1 a 1,5 y la fórmula siguiente:



40 en la que R_f es un grupo C1-C4 orgánico saturado, monovalente, fluorado, y n es 3 o 4. Se prefiere en particular éter decafluoro-di-n-pentílico (DFPE). Preferiblemente, la mezcla comprende del 10 al 20% de DFPE y del 80 al 90% de aceite de silicona.

45 La patente de EE.UU. 6.060.626 describe un compuesto que contiene flúor que tiene funciones que corresponden a las del flúor, que es estable en diversas condiciones, con una compatibilidad excelente con otros disolventes, y utilizable como disolventes, cosméticos, detergentes, emulsionantes, agentes de acabado de superficies, lubricantes, así como lubricantes o aceites en el campo de los semiconductores/electrónica. Tales compuestos de éter que contienen flúor se representan mediante la fórmula general



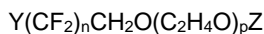
en la que R_f representa un grupo perfluoroalquilo o fluoroalquilo C1-20 lineal o ramificado, R₁ representa un grupo alquilo C3-9 lineal o ramificado o un grupo cicloalquilo C3-9, y n es un número de 1 a 8.

50 Dichos compuestos se obtienen haciendo reaccionar un compuesto hidroxilo que contiene flúor con un compuesto carbonilo en una atmósfera de hidrógeno o en gas hidrógeno. También se describe un proceso similar en el documento JP 10 175899.

La solicitud internacional EP 02/03958 describe una formulación de aerosol farmacéutico destinada a la inhalación que contiene una sustancia activa, un propelente de aerosol, una molécula fluorada polar y un excipiente.

C.H. Depuy et al: "Gas-phase SN2 and E2 reactions of alkyl halides", J. Am. Chem. Soc., vol. 112, 1990, páginas 8650-8655, describe la síntesis en fase gaseosa de $C_2F_5CH_2OR$ (R es Me, Et, Pr, ⁱPr, ^tBu) partiendo de $C_2F_5CH_2OH$.

5 Selve Calude et al: "Synthesis of monodisperse perfluoroalkyl oxyethylene surfactants with methoxy capping: surfactants of high chemical inertness", Journal of the Chemical Society, Letchworth, GB, 1 de enero de 1990, páginas 911-912, describe la preparación de algunas moléculas lineales que tienen la estructura general



(Y es F o H y Z es H o Me) mediante el uso de la condensación de Williamson con KOH sólido, un disolvente y un reactivo de transferencia de fases.

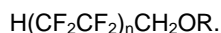
10 M.B. Smith, J. March: "March's advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th Edition", 2001, Wiley-Interscience, Nueva York, EE.UU., revela una descripción general de la Reacción de Williamson. Según esta, el método normal para llevarla a cabo implica el tratamiento del haluro con un ión alcóxido o arilóxido preparado a partir de un alcohol o fenol, pero también es posible mezclar el haluro y el alcohol o fenol directamente con CS_2CO_3 en acetonitrilo o con KOH sólido en Me_2SO .

15 En Chu et al: "New fluorous/organic biphasic systems achieved by solvent tuning", Tetrahedron, Elsevier Science Publishers, Amsterdam. NL, vol. 63, nº 39, 16 de agosto de 2007, páginas 9890-9895, se han llevado a cabo ensayos de miscibilidad entre sesenta pares de disolventes fluorados y orgánicos, y se han identificado varios sistemas bifásicos basados en disolventes de hidrofluoroéteres.

20 El documento WO 96/40834 describe composiciones que comprenden un hidrofluoroéter o fluoroéter de la fórmula $C_aF_bH_{2a+2-b}O_c$ en la que a = 3 a 6, b = 1 a 14 y c = 1 o 2; un hidrofluorocarbono o fluorocarbono acíclico de la fórmula $C_dF_eH_{2d+2-e}$ en la que d = 4 a 6 y e = 1 a 14; un hidrofluorocarbono o fluorocarbono cíclico de la fórmula $C_mF_nH_{2m-n}$ en la que m = 4 a 6 y n = 1 a 12; un fluoroalcohol de la fórmula $C_rF_sH_{2r+1-s}OH$ en la que r = 4 a 6 y s = 1 a 13; o perfluoro-n-metilmorfolina. Se sabe que dichas composiciones son útiles como refrigerantes, agentes de limpieza, propelentes de aerosoles, medios de transferencia térmica, dieléctricos gaseosos, agentes extintores de incendios, agentes de expansión para polímeros tales como poliolefinas y poliuretanos, y como fluidos de trabajo para ciclos de potencia.

30 El documento WO 97/39081 describe composiciones de 1,1,2,2,3,3,4,4-octafluorobutano y un compuesto de la fórmula seleccionada del grupo que consiste en un hidrofluorocarbono o fluorocarbono lineal o cíclico de 4-6 carbonos, un fluoroéter de 3-5 carbonos, un alcohol fluorado, perfluoro-n-metilmorfolina, y un éter. Se dice que estas composiciones, que pueden ser azeotrópicas o similares a azeótropos, son utilizables como refrigerantes, en compresores de turbina pequeña de alta velocidad. También se dice que son utilizables como refrigerantes, agentes de limpieza, agentes de expansión para poliolefinas y poliuretanos, propelentes de aerosoles, medios de transferencia térmica, dieléctricos gaseosos, agentes extintores de incendios, fluidos de trabajo para ciclos de potencia, medios de polimerización, fluidos de eliminación de partículas, fluidos portadores, agentes abrasivos de pulimento, agentes de secado por desplazamiento o como anestésicos.

35 Finalmente, Bazhin D N et al: "Synthesis of Polyfluorinated Ethers", Russian Journal of Applied Chemistry, nauka/Interperiodica, MO, vol. 78, nº 10, 1 de octubre de 2005, páginas 1646-1650, describe diferentes procesos para la producción de compuestos definidos mediante la fórmula



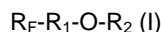
40 Según ello, para la producción de tales compuestos no es adecuada la reacción clásica de Williamson, aunque se pueden obtener los mejores resultados por medio de un proceso que comprende dos etapas subsiguientes. En la primera etapa, se preparan derivados de tosilo de los alcoholes; en la segunda etapa estos derivados de tosilo se hacen reaccionar con alcoholes teloméricos en condiciones de catálisis de transferencia de fases.

45 El solicitante ha afrontado el problema de hallar líquidos con una biocompatibilidad elevada, un grado elevado de pureza y valores adecuados de densidad de forma que se puedan usar como líquidos en tratamientos oftálmicos, en particular como líquidos de taponamiento durante operaciones quirúrgicas de la retina, que sean capaces de ejercer una presión suficiente durante dicha operación para permitir una recolocación correcta y una adhesión suficiente de la retina a los componentes oculares adyacentes, y que se pueda retener al mismo tiempo dentro de la estructura del ojo durante un periodo de tiempo indeterminado sin dañar la propia retina.

50 El solicitante ha descubierto que este y otros objetivos de la invención se pueden alcanzar por medio de fluoroalquiloxi alcanos como se define más adelante en la presente memoria, que cumplen las necesidades anteriores y tienen una solubilidad elevada en líquidos sin fluorar, en particular en aceites de silicona, para permitir la preparación de mezclas en un amplio intervalo de concentraciones, que son estables a las temperaturas de trabajo, como se describe mejor a continuación, sin mostrar una separación de fases.

55 Según un primer aspecto, la presente invención, por lo tanto, se refiere a fluoroalquiloxi alcanos como se definen en la reivindicación 1, que tienen la fórmula (I):

ES 2 588 952 T3



en la que:

R_F es un grupo perfluoroalquilo lineal, que tiene 4 o 6 átomos de carbono;

R_1 es un grupo alquileo no fluorado lineal, que tiene 2 átomos de carbono;

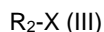
5 R_2 es un grupo alquilo no fluorado lineal, que tiene 3 átomos de carbono.

Preferiblemente, los fluoroalquiloxi alcanos que tienen la fórmula (I) tienen una densidad que puede variar de 1,2 a 1,5 g/cm³, medida a 20 °C.

Según un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un proceso para preparar un fluoroalquiloxi alcano que tiene la fórmula (I), que comprende hacer reaccionar un alcohol fluorado que tiene la fórmula (II):



en la que R_F y R_1 son como se definieron anteriormente, con un haluro de alquilo que tiene la fórmula (III):



en la que R_2 es como se definió anteriormente y X es un halógeno seleccionado de Br y I, preferiblemente Br.

15 Preferiblemente, la reacción se lleva a cabo a un pH básico, por ejemplo añadiendo una disolución acuosa de una base fuerte, tal como NaOH o KOH, o una amina terciaria, p.ej. trietilamina, en un disolvente que comprende agua y al menos un disolvente orgánico parcialmente soluble en agua, que es capaz de solubilizar al menos parcialmente el alcohol fluorado que tiene la fórmula (II). Los ejemplos de disolventes orgánicos adecuados son: acetona, N,N-dimetil formamida, N-metil pirrolidona, tetrahidrofurano.

20 Para favorecer la reacción entre el alcohol fluorado que tiene la fórmula (II), que es al menos parcialmente soluble en el medio acuoso, y el haluro de alquilo que tiene la fórmula (III), que es básicamente insoluble en el medio acuoso, se añade a la mezcla de reacción al menos un catalizador de transferencia de fases, p.ej. una sal de amonio cuaternario, en particular una sal de tetraalquil amonio o una sal de benciltrialquil amonio, p.ej. cloruro de benciltrietil amonio.

25 La reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 25 °C a 100 °C, preferiblemente de 40 °C a 70 °C, en general durante un periodo de tiempo de 2 a 40 horas, preferiblemente de 4 a 10 horas.

Al final de la reacción, después de separar la fase acuosa, se puede purificar la fase orgánica, p.ej. mediante destilación. De manera alternativa o además de la destilación, se puede purificar el producto final mediante el paso a través de una columna cromatográfica que contiene, por ejemplo, sílice o alúmina.

30 Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una mezcla de al menos un fluoroalquiloxi alcano que tiene la fórmula (I) y al menos un aceite de silicona.

Preferiblemente, la mezcla anteriormente mencionada comprende del 10% al 95% en peso, más preferiblemente del 20% al 80% en peso, de al menos un fluoroalquiloxi alcano que tiene la fórmula (I), y del 5% al 90% en peso, más preferiblemente del 20 al 80% en peso, de al menos un aceite de silicona.

35 Preferiblemente, dicho al menos un aceite de silicona tiene una viscosidad de 100 a 100.000 cS (centistokes), medida a 20 °C. Preferiblemente, dicho aceite de silicona es un polidimetilsiloxano.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un fluoroalquiloxi alcano que tiene la fórmula (I) para el uso como medicamento, en particular en oftalmología.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un fluoroalquiloxi alcano que tiene la fórmula (I) para el uso como un líquido de taponamiento en una operación para el tratamiento del desprendimiento de retina.

40 Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un fluoroalquiloxi alcano que tiene la fórmula (I) para el uso como un sustituto del cuerpo vítreo. Este uso puede ser permanente o temporal, normalmente durante al menos 12 meses.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un fluoroalquiloxi alcano que tiene la fórmula (I) para el uso como un agente para la oxigenación de tejidos biológicos.

45 Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un fluoroalquiloxi alcano que tiene la fórmula (I) como un vehículo farmacológico.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una mezcla de al menos un fluoroalquiloxi alcano que

tiene la fórmula (I) y al menos un aceite de silicona para el uso como un medicamento en oftalmología.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una mezcla de al menos un fluoroalquiloxi alcano que tiene la fórmula (I) y al menos un aceite de silicona para el uso como un líquido de taponamiento en una operación para el tratamiento del desprendimiento de retina.

- 5 Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una mezcla de al menos un fluoroalquiloxi alcano que tiene la fórmula (I) y al menos un aceite de silicona para el uso como un sustituto del cuerpo vítreo.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un fluoroalquiloxi alcano que tiene la fórmula (I) para producir un medicamento para el uso en oftalmología.

- 10 Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un fluoroalquiloxi alcano que tiene la fórmula (I) para producir un líquido de taponamiento para el uso en una operación para el tratamiento del desprendimiento de retina.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un fluoroalquiloxi alcano que tiene la fórmula (I) para producir un sustituto del cuerpo vítreo.

- 15 Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de una mezcla de al menos un fluoroalquiloxi alcano que tiene la fórmula (I) y al menos un aceite de silicona para producir un medicamento para el uso en oftalmología.

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de una mezcla de al menos un fluoroalquiloxi alcano que tiene la fórmula (I) y al menos un aceite de silicona para producir un líquido de taponamiento para el uso en una operación para el tratamiento del desprendimiento de retina.

- 20 Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de una mezcla de al menos un fluoroalquiloxi alcano que tiene la fórmula (I) y al menos un aceite de silicona para producir un sustituto del cuerpo vítreo.

La presente invención se describirá a continuación con más detalle por medio de algunos ejemplos prácticos, que se proporcionan como simples ejemplos no limitantes.

EJEMPLO 1

- 25 A una mezcla, mantenida con agitación, de $C_6F_{13}CH_2CH_2OH$ (252 g, 0,687 moles), tetrahidrofurano (350 ml) y ciclohexano (300 ml) a 25 °C, se le añadió gota a gota una disolución acuosa de NaOH (400 ml, 50%). Después de agitar durante 2 horas, se añadió cloruro de benciltriethyl amonio (25 g, 0,11 moles) como catalizador de transferencia de fases, y después 1-bromopropano (170 g, 1,38 moles). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación a 40 °C durante 40 horas, y después a 70 °C durante 8 horas. La mezcla resultante se vertió en agua y la fase orgánica así
30 obtenida se lavó dos veces con agua. Después de eliminar la fracción que tenía un punto de ebullición bajo, el producto bruto se trató con 2,4-diisocianato de tolueno, para eliminar el alcohol fluorado sin reaccionar, y después se sometió a destilación a presión reducida, por lo que se obtuvieron 200 g de $C_6F_{13}CH_2CH_2O(CH_2)_2CH_3$ (rendimiento del 71%, punto de ebullición 174 °C, n_D^{20} 1,3245). Los datos espectrográficos confirman la estructura obtenida: GC/MS m/z a 405 (M-H)⁺, 377 (M-CH₂CH₃)⁺, 73 (-CH₂OCH₂CH₂CH₃)⁺, 43 (-CH₂CH₂CH₃)⁺; para los datos de RMN véanse las Tablas 1-2.
35

EJEMPLO 2

- A una mezcla, mantenida con agitación, de $C_4F_9CH_2CH_2OH$ (200 g, 0,757 moles), tetrahidrofurano (350 ml) y ciclohexano (300 ml) a 25 °C, se le añadió gota a gota una disolución acuosa de NaOH (400 ml, 50%). Después de agitar durante 2 horas, se añadió cloruro de benciltriethyl amonio (25 g, 0,11 moles) como catalizador de transferencia de fases, y después 1-bromopropano (170 g, 1,38 moles). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación a 40 °C durante 40 horas, y después a 70 °C durante 8 horas. La mezcla resultante se vertió en agua y la fase orgánica así
40 obtenida se lavó dos veces con agua. Después de eliminar la fracción que tenía un punto de ebullición bajo, el producto bruto se sometió a destilación a presión reducida, por lo que se obtuvieron 200 g de $C_4F_9CH_2CH_2O(CH_2)_2CH_3$ (rendimiento del 86%, temp. de ebullición 147 °C, n_D^{20} 1,3255). Los datos espectrográficos confirman la estructura obtenida: GC/MS m/z a 305 (M-H)⁺, 377 (M-CH₂CH₃)⁺, 73 (-CH₂OCH₂CH₂CH₃)⁺, 43 (-CH₂CH₂CH₃)⁺; para los datos de RMN véanse las Tablas 1-2.
45

EJEMPLO 3

- Se prepararon los mismos fluoroalquiloxi alcanos como en los Ejemplos 1-2 siguiendo un procedimiento alternativo. Una mezcla que comprendía 0,1 moles de alcohol fluorado, 60 ml de N-metil-2-pirrolidona, 0,2 moles de 1-bromoalcano, y 60 ml de una disolución acuosa del 45% de KOH se calentó con agitación durante 5 horas a 50 °C, y después a 70 °C durante 2 horas para completar la reacción. La mezcla de reacción bruta se filtró para eliminar el KBr formado, y después se diluyó en 20 ml de agua; la fase orgánica así obtenida comprendió el fluoroalquiloxi alcano deseado (rendimiento: 80%).
50

Por lo que respecta a los datos de RMN, éstos se obtuvieron en acetona-d6. Los índices que identifican los diversos átomos carbono se asignan como se describió anteriormente para el producto $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$:

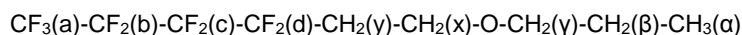


TABLA 1

(DATOS DE ^{19}F RMN)

| Producto | $\text{CF}_3(\text{a})$ | $\text{CF}_2(\text{b})$ | $\text{CF}_2(\text{c})$ | $\text{CF}_2(\text{d})$ | $\text{CF}_2(\text{e})$ | $\text{CF}_2(\text{f})$ |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ | -84,2 t (3F) | -128,9 m (2F) | -127,3 m (2F) | -116,2 m (2F) | - | - |
| $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ | -83,9 t (3F) | -129,1 m (2F) | -126,3 m (2F) | -125,6 m (2F) | -124,6 m (2F) | -116,0 m (2F) |

TABLA 2

(DATOS DE ^1H RMN)

| Producto | $\text{CH}_3(\text{a})$ | $\text{CH}_2(\text{b})$ | $\text{CH}_2(\text{y})$ | $\text{CH}_2(\text{d})$ | $\text{CH}_2(\text{e})$ | $\text{CH}_2(\text{x})$ | $\text{CH}_2(\text{y})$ |
|--|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ | 0,90 t(3H) | 1,56 tq(2H) | 3,41 t(2H) | - | - | 3,73 t(2H) | 2,49 ttt(2H) |
| $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CF}_2)_2\text{CH}_3$ | 0,90 t(3H) | 1,55 tq(2H) | 3,42 t(2H) | - | - | 3,74 t(2H) | 2,50 ttt(2H) |

EJEMPLO 4

- 10 Se prepararon diversas mezclas que comprendieron un fluoroalquiloxi alcano obtenido según el Ejemplo 2 y un aceite de silicona que tenía una viscosidad de 1.000 cS (a 20 °C).

La Tabla 3 contiene las cantidades de fluoroalquiloxi alcano en las diversas mezclas (expresadas como % en peso respecto del peso total de la mezcla), y el resultado en cuanto a la claridad de la disolución a temperaturas diferentes.

15

TABLA 3

| Producto | 20% | 33% | 43% | 50% | 60% | 90% |
|--|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ | n.d. | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |

++: la mezcla está clara después de agitar a temperatura ambiente

EJEMPLO 5

Se prepararon diversas mezclas que comprendieron un fluoroalquiloxi alcano obtenido según el Ejemplo 2 y un aceite de silicona que tenía una viscosidad de 5.000 cS (a 20 °C).

- 20 La Tabla 4 contiene las cantidades de fluoroalquiloxi alcano en las diversas mezclas (expresadas como % en peso respecto del peso total de la mezcla), y el resultado en cuanto a la claridad de la disolución a temperaturas diferentes.

TABLA 4

| Producto | 20% | 33% | 43% | 50% | 60% | 90% |
|--|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ | n.d. | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |

++: la mezcla está clara después de agitar a temperatura ambiente

25 EJEMPLO 6

Se prepararon las siguientes mezclas (% en peso) que comprendían los fluoroalquiloxi alcanos obtenidos según el Ejemplo 2 con aceites de silicona que tenían diferentes valores de viscosidad:

ES 2 588 952 T3

TABLA 5

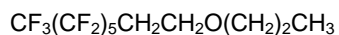
| | Mezcla 1 | Mezcla 2 |
|--|----------|----------|
| $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ | 90 | 90 |
| Aceite de silicona 1.000 cS (20 °C) | 10 | -- |
| Aceite de silicona 5.000 cS (20 °C) | -- | 10 |

Las mezclas anteriormente mencionadas se enfriaron a 4 °C. Después de enfriar, la Mezcla 1 permaneció perfectamente clara, mientras la Mezcla 2 mostró una separación de fases; después de agitar se observó opalescencia; después de llevarla a temperatura ambiente, la Mezcla 2 se aclaró después de agitar.

5 Estos ensayos muestran la elevada solubilidad de los fluoroalquiloxi alcanos según la presente invención con aceites de silicona en un amplio intervalo de concentraciones, temperaturas y viscosidades de dichos aceites.

REIVINDICACIONES

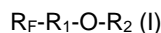
1. Un fluoroalquiloxi alcano que tiene la fórmula:



o

5 $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$.

2. Un proceso para preparar un fluoroalquiloxi alcano de la reivindicación 1, y el fluoroalquiloxi alcano tiene la fórmula (I):



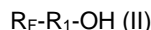
en la que:

10 R_F es un grupo perfluoroalquilo lineal, que tiene 4 o 6 átomos de carbono;

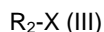
R_1 es un grupo alquilo no fluorado lineal, que tiene 2 átomos de carbono;

R_2 es un grupo alquilo no fluorado lineal, que tiene 3 átomos de carbono;

que comprende hacer reaccionar un alcohol fluorado que tiene la fórmula (II):



15 en la que R_F y R_1 son como se definieron anteriormente, con un haluro de alquilo que tiene la fórmula (III):



en la que R_2 es como se definió anteriormente y X es un halógeno seleccionado de Br y I, preferiblemente Br,

20 en el que la reacción se lleva a cabo a un pH básico en un disolvente que comprende agua y al menos un disolvente orgánico parcialmente soluble en agua, que es capaz de solubilizar al menos parcialmente el alcohol fluorado que tiene la fórmula (II).

3. El proceso según la reivindicación 2, que comprende además añadir a la mezcla de reacción al menos un catalizador de transferencia de fases.

4. El proceso según la reivindicación 2 o 3, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 25 °C a 100 °C, preferiblemente de 40 °C a 70 °C, durante un periodo de tiempo en general de 2 a 40 horas, preferiblemente de 4 a 10 horas.

5. Una mezcla de al menos un fluoroalquiloxi alcano según la reivindicación 1 y al menos un aceite de silicona.

6. La mezcla según la reivindicación 5, que comprende del 10% al 95% en peso, preferiblemente del 20% al 80% en peso, de al menos un fluoroalquiloxi alcano que tiene la fórmula (I), y del 5% al 90% en peso, preferiblemente del 20% al 80% en peso, de al menos un aceite de silicona.

30 7. La mezcla según la reivindicación 5 o 6, en la que dicho al menos un aceite de silicona tiene una viscosidad de 100 a 100.000 cS (centistokes), medida a 20 °C.

8. Un fluoroalquiloxi alcano según la reivindicación 1 para el uso como medicamento, en particular en oftalmología.

35 9. El fluoroalquiloxi alcano según la reivindicación 1 para el uso como un líquido de taponamiento en una operación para el tratamiento del desprendimiento de retina.

10. El fluoroalquiloxi alcano según la reivindicación 1 para el uso como un sustituto del cuerpo vítreo.

11. El fluoroalquiloxi alcano según la reivindicación 1 para el uso como agente para la oxigenación de tejidos biológicos.

12. El fluoroalquiloxi alcano según la reivindicación 1 para el uso como vehículo farmacológico.

40 13. La mezcla según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 para el uso como medicamento en oftalmología.

14. La mezcla según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 para el uso como un líquido de taponamiento en una operación para el tratamiento del desprendimiento de retina.

15. La mezcla según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 para el uso como un sustituto del cuerpo vítreo.