

407304

29



PATENTE DE INVENCION

ICI CASE PH 24352/25219-SPAIN.

NO. DE COSB 35/14//061K 30/69

Int. Cl.²: C07D

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE BORO

407304

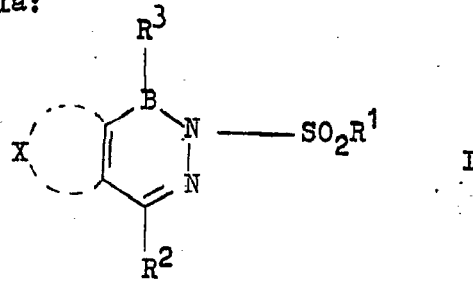
Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa, residente en Imperial Chemical House, Millbank, Londres, S.W.1., Inglaterra.

Esta invención se relaciona con un procedimiento para preparar nuevos compuestos heterocíclicos y, en particular, para preparar nuevos derivados de boro que poseen valiosas propiedades antibacteriales.

5. De acuerdo con la invención se proporciona un



derivado de boro de fórmula:



- en la que X es un radical vinilenoxi (-O.CH=CH- ó -CH=CH.O-), que lleva opcionalmente, como sustituyente sobre el átomo de carbono adyacente al oxígeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo, alqueniilo, alcoxi, alquiltio o aralquilo de 1 a 8 átomos de carbono; R¹ es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical arilo o aralquilo de hasta 10 átomos de carbono, que está insustituído o que puede llevar
5. de 1 a 3 sustituyentes elegidos entre átomos de halógeno, radicales amino y nitro y radicales alquilo, alcoxi, alquiltio y alcancilamino de 1 a 3 átomos de carbono, o es un radical heterocíclico opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o por un radical alquilo, alcoxi o alquiltio
10. de 1 a 3 átomos de carbono, y R² y R³, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, un radical arilo de hasta 10 átomos de carbono opcionalmente
15. sustituido como más arriba se ha definido, o un radical heterocíclico opcionalmente sustituido como anteriormente se ha definido, o R³ es un radical heterocíclico-oxi, en donde el radical heterocíclico está opcionalmente sustituido como más arriba se ha indicado.
20. Un sustituyente adecuado de átomo de halógeno en el radical X, es, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo, yodo o fluor, y los sustituyentes alquilo, alqueniilo, alcoxi,
- 25.

407304

- 3 -



alquiltio o aralquilo, adecuados, en el radical X, son, por ejemplo, los radicales metilo, propilo, hexilo, alilo, metoxi, etoxi, metiltio o bencilo. Un sustituyente preferido es el radical metilo.

5. Un valor adecuado para R^1 cuando éste representa un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, es, por ejemplo, el radical metilo, etilo, o isopropilo, particularmente el radical metilo.

10. Un valor adecuado para R^1 , R^2 o R^3 cuando éstos representan un radical arilo, es, por ejemplo, un radical fenilo o naftilo y un valor adecuado para R^1 cuando éste representa un radical aralquilo es, por ejemplo, el radical bencilo.

15. Un valor adecuado para un sustituyente halógeno en R^1 cuando éste representa un radical arilo o aralquilo sustituido, o en R^2 o R^3 cuando éstos representan un radical arilo, es, por ejemplo, un átomo de cloro, bromo, yodo o fluor. De este modo, los valores particulares son los radicales aminofenilo, nitrofenilo, clorofenilo, bromofenilo, yodofenilo, fluorfenilo o cloronaftilo, por ejemplo, los radicales 4-nitrofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo o 4-cloronaftilo.

20. Un valor adecuado para un sustituyente alquilo, alcoxi, alquiltio o alcanoilamino en R^1 , cuando éste representa un radical arilo o aralquilo, es, por ejemplo, un radical metilo, propilo, metoxi, etoxi, metiltio o acetamido. Así, un valor particular para R^1 es un radical tolilo, metoxifenilo o acetamidofenilo, por ejemplo, el radical 4-tolilo, 4-metoxifenilo o 4-acetamidofenilo.

25. Un valor adecuado para un sustituyente alquilo, alcoxi, alquiltio o alcanoilamino en R^1 , cuando éste representa un radical arilo o aralquilo, es, por ejemplo, un radical metilo, propilo, metoxi, etoxi, metiltio o acetamido. Así, un valor particular para R^1 es un radical tolilo, metoxifenilo o acetamidofenilo, por ejemplo, el radical 4-tolilo, 4-metoxifenilo o 4-acetamidofenilo.

30. Un valor adecuado para R^1 , cuando éste representa un radical arilo o aralquilo, es, por ejemplo, un radical fenilo o naftilo y un valor adecuado para R^1 cuando éste representa un radical aralquilo es, por ejemplo, el radical bencilo.

407304

- 4 -



un radical arilo o aralquilo que lleva más de un tipo de sustituyente, es, por ejemplo, un radical nitroclorofenilo o metoxiclorofenilo, por ejemplo, el radical 4-cloro-3-nitrofenilo ó 4-cloro-2,5-dimetoxifenilo.

5. Un valor adecuado para R^2 ó R^3 , cuando éstos representan un radical alcoxi es, por ejemplo, el radical metoxi o butoxi, un valor adecuado cuando representan un radical alquilo, es, por ejemplo, el radical metilo, y un valor adecuado cuando representan un radical arilo, es, por ejemplo, el radical fenilo.

10. Un radical heterocíclico apropiado es, por ejemplo, un radical monocíclico o bicíclico que contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, en un solo anillo, por ejemplo, un radical tienilo, furilo, piridilo, pirimidinilo, morfolino, benzotienilo, benzofurilo o quinolilo. Un valor preferido para R^1 cuando éste representa un radical heterocíclico, es, por ejemplo, un radical tienilo, tal como 2-tienilo, o un radical morfolino.

15. Los sustituyentes de átomo de halógeno adecuados en dichos radicales heterocíclicos, son los átomos de cloro, bromo y yodo, y los sustituyentes alquilo, alcoxi y alquiltio adecuados son, por ejemplo, los radicales metilo, etoxi y metiltio.

20. Un valor adecuado para R^3 , cuando éste representa un radical heterocíclico-oxi, es un radical quinoliloxi, por ejemplo, el radical 8-quinoliloxi.

25. Un grupo preferido de derivados de boro obtenidos mediante la invención, comprende los compuestos que son derivados de furo[3,2-d]-[1,2,3]diazaborina.

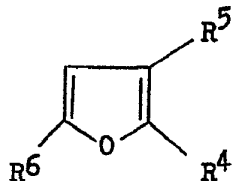
30. Los derivados de furodiazaborina obtenidos según



- la invención, que son los preferidos, a causa de su elevada actividad antibacterial, incluyen: 2-bencenosulfonil-1,2-dihidro-1-hidroxifuro[3,2-d][1,2,3]diazaborina, 1,2-dihidro-1-hidroxil-2-(tolueno-4-sulfonil)furo[3,2-d][1,2,3]diazaborina,
5. 1,2-dihidro-1-hidroxil-2-(4-metoxibencenosulfonil)furo[3,2-d][1,2,3]diazaborina, 2-(4-clorobencenosulfonil)-1,2-dihidro-1-hidroxifuro[3,2-d][1,2,3]diazaborina, 2-(3,4-diclorobencenosulfonil)-1,2-dihidro-1-hidroxifuro[3,2-d][1,2,3]diazaborina, 1,2-dihidro-1-hidroxil-2-(4-nitrobencenosulfonil)furo[3,2-d][1,2,3]diazaborina,
10. 1,2-dihidro-1-hidroxil-4-metil-2-(tolueno-4-sulfonil)furo[3,2-d][1,2,3]diazaborina, 1,2-dihidro-1-hidroxil-6-metil-2-(tolueno-4-sulfonil)furo[3,2-d][1,2,3]diazaborina, y 1,2-dihidro-1-hidroxil-2-(tiofen-2-sulfonil)furo[3,2-d][1,2,3]diazaborina.
- 15.

El procedimiento de la presente invención para la obtención de un derivado de furodiazaborina, comprende:

- a) para aquellos compuestos en donde R^3 es hidroxil o alcoxi, la reacción de un derivado de ácido furilborónico de fórmula:
- 20.



II

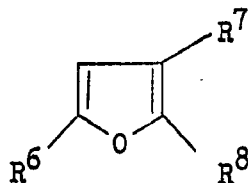
- en la que uno de los radicales R^4 y R^5 es un radical de fórmula $-COR^2$, en la que R^2 se define como anteriormente, y el otro radical es un radical de fórmula $-B(R^3)_2$ en la que R^3 se define como anteriormente, y R^6 es un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alquilo, alqueno, alcoxi, alquiltio o aralquilo de 1 a 8 átomos de carbono, con una sulfonohidrazida de fórmula $R^1SO_2.NH.NH_2$, en pre-
- 25.



sencia de un ácido; o

b) para aquellos compuestos en donde R^3 es hidroxilo o alcoxi, la ciclización de un derivado de furfurilidenedihidrazina de fórmula:

5.

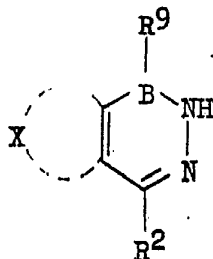


III

en la que R^6 se define como anteriormente, uno de los radicales R^7 y R^8 es un radical de fórmula $-CR^2:N.NHSO_2R^1$ en la que R^1 y R^2 se definen como anteriormente, y el otro es un radical de fórmula $-B(R^3)_2$, en la que R^3 se define como anteriormente, en presencia de un ácido; o

10.

c) la reacción de una furodiazaborina de fórmula:



IV

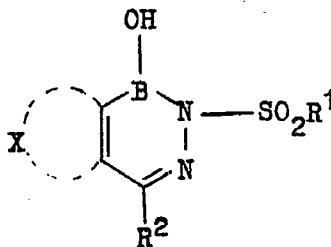
o una sal de metal alcalino de la misma, con un agente acilante derivado de un ácido sulfónico de fórmula $R^1SO_2.OH$,

15.

en donde R^1 , R^2 y X se definen como anteriormente, y R^9 tiene cualquiera de los significados anteriormente dados para R^3 a excepción de hidroxilo; o

d) para aquellos compuestos en donde R^3 es alcoxi o heterociclo-oxi, la reacción de un ácido furilborónico de fórmula:

20.



V

407304

- 7 -



con un alcohol o alcohol heterocíclico de fórmula R^3H , en donde R^1 , R^2 y X se definen como anteriormente, y R^3 es un radical alcoxi o heterocíclico-oxi como antes se ha definido.

- Debe aclararse que en el proceso a), el ácido
5. puede añadirse como tal a la mezcla de reacción, siendo un ácido adecuado, por ejemplo, un ácido sulfónico, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico, o el ácido puede ser generado in situ. Por ejemplo, en la condensación inicial de la sulfonhidrazida con el furan-aldehído o cetona, se elimina
10. un mol de agua, de modo que el ácido necesario para la reacción total puede generarse in situ a partir de un anhídrido de ácido, por ejemplo, anhídrido acético. Alternativamente, si la sulfonhidrazida se añade a la reacción en forma de una sal, por ejemplo, el hidrocioruro, el ácido necesario
15. puede generarse in situ mediante la adición de una sal de un ácido débil, por ejemplo, acetato sódico, con lo cual se produce ácido acético por doble descomposición entre acetato sódico y el hidrocioruro de sulfono hidrazida.

- Un agente acilante adecuado derivado de un ácido
20. sulfónico de fórmula $R^1SO_2.OH$, es, por ejemplo, el cloruro de ácido, es decir, un cloruro de sulfonilo o anhídrido de sulfonilo, por ejemplo, anhídrido p-toluenosulfónico.

- La reacción puede efectuarse en un diluyente o disolvente, por ejemplo, un disolvente hidrocarbonado tal
25. como benceno, tolueno o, para los procesos a) b) ó d), etanol, o una mezcla del mismo con benceno o tolueno, y a temperatura ambiente o superior, por ejemplo, a la temperatura de ebullición del disolvente empleado.

- El ácido furilborónico de fórmula II usado como
- 30.



material de partida en el proceso de la invención, puede obtenerse a partir de un bromofurano mediante acilación de Friedel-Crafts, catalizada por ácido perclórico, para dar un derivado de furano que lleva sustituyentes Br y $-COR^2$

5. sobre los átomos de carbono 2 y 3 (no necesariamente de forma respectiva). El radical $-COR^2$ se convierte a un acetal o cetal, por ejemplo, al 1,3-dioxolano mediante reacción con etilenglicol, el cual se trata con butillitio seguido por tri-isobutilborato, para dar un compuesto de fórmula III en la que R^3 es alcoxi, tras lo cual, si se desea, el producto así obtenido se hidroliza para dar un compuesto de fórmula III, en la que R^3 es hidroxil.
- 10.

Alternativamente, el 3-bromofurano puede tratarse con di-isopropilamida de litio para dar 2-litio-3-bromofurano, el cual se hace reaccionar con un nitrilo de fórmula $R^2.CN$ y se trabaja bajo condiciones ácidas para dar un derivado de furano que lleva sustituyentes Br y $-COR^2$ sobre los átomos de carbono 2 y 3, como antes se ha descrito.

- 15.
- Los ácidos furilborónicos de fórmula II en donde R^6 es un átomo de halógeno o un radical alquilo, alcoxi o alquiltio, pueden obtenerse convirtiendo el derivado de furano antes mencionado que lleva sustituyentes Br y $-COR^2$ sobre los átomos de carbono 2 y 3, a un acetal o cetal, por ejemplo al 1,3-dioxolano, empleando etilenglicol, y haciendo reaccionar el dioxolano con di-isopropilamida de litio, la cual proporciona exclusivamente la litiación en el átomo de carbono 5 del anillo furano.
- 20.
- 25.

- El derivado de litio así obtenido se hace reaccionar entonces, como se desee, con por ejemplo un halógeno o un haluro de alquilo, alqueno o aralquilo, un peroxicar-
- 30.

407304

- 9 -



5. boxilato de alquilo, por ejemplo, peroxibenzoato de t-butilo, o con azufre seguido por un yoduro de alquilo, para dar un derivado de furano que lleva sustituyentes Br y 1,3-dioxolan-2-ilo sobre los átomos de carbono 2 y 3, y un sustituyente R^6 como anteriormente se ha definido sobre el átomo de carbono 5, cuyo derivado se convierte al ácido furilborónico requerido de fórmula II del mismo modo que anteriormente se ha descrito para el compuesto insustituído.

10. La furodiazaborina de fórmula IV que se utiliza como material de partida en el proceso de la invención, se obtiene haciendo reaccionar un ácido furilborónico de fórmula II, ($R^3 = OH$), con hidrazina o una sal de la misma.

15. Los nuevos derivados de furfurilidénhidrazina de fórmula III que se utilizan como materiales de partida en el proceso de la invención, poseen también útiles propiedades antibacteriales y, en consecuencia, dichos compuestos se proporcionan como una característica más de la invención.

20. Un grupo particular de derivados de furfurilidénhidrazina de la invención de fórmula III, comprende aquellos compuestos en los cuales R^1 es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, el radical metilo, o radical fenilo, que está insustituído o que lleva uno o dos sustituyentes elegidos entre átomos de halógeno, por ejemplo, átomos de cloro, radicales nitro o amino, o radicales alquilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, por ejemplo, radicales metilo o metoxi. De este modo, los valores particulares de R^1 son los radicales metilo, fenilo, 4-tolilo, 4-metoxifenilo, 4-aminofenilo y 4-cloro-3-nitrofenilo.

30. Los derivados de furfurilidénhidrazina preferidos de la invención son: ácido 2-(bencenosulfonilhidrazonometil)-



5. furan-3-borónico, ácido 2-(tolueno-4-sulfonilhidrazonometil)furan-3-borónico, ácido 3-(tolueno-4-sulfonilhidrazonometil)furan-2-borónico, ácido 2-(4-metoxibencenosulfonilhidrazonometil)furan-3-borónico, ácido 2-(4-aminobencenosulfonilhidrazonometil)furan-3-borónico, ácido 2-(4-cloro-3-nitrobencenosulfonilhidrazonometil)furan-3-borónico y ácido 2-(metanosulfonilhidrazonometil)furan-3-borónico.

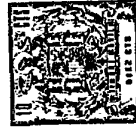
10. Según una característica más de la invención, se proporciona un proceso para la obtención de la furfurilidenedihidrazina de fórmula III, que comprende la reacción de un ácido furilborónico de fórmula II con una sulfonhidrazida de fórmula $R^1SO_2.NH.NH_2$, en donde R^1 tiene el significado anteriormente dado.

15. El proceso puede efectuarse en un disolvente, preferiblemente un disolvente hidroxílico, por ejemplo, etanol acuoso, pero puede realizarse también en un disolvente hidrocarbonado en presencia de un ácido, por ejemplo, en benceno en presencia de ácido p-toluenosulfónico, durante un periodo insuficiente para permitir que la furfurilhidrazina de fórmula III se ciclice a una furodiazaborina de fórmula I. La reacción debería por lo tanto terminarse después de solamente un corto tiempo de reacción.

20. Como anteriormente se ha indicado, los nuevos derivados de boro de la invención, poseen valiosas propiedades antibacteriales y antifungales. La actividad in vitro se demuestra por un ensayo convencional de dilución en serie contra una amplia gama de bacterias, particularmente bacterias Gram-negativas, por ejemplo Salmonella dublin y Escherischia coli y contra hongos, por ejemplo, Candida albicans; y la actividad in vivo se demuestra por el tiempo de superviven-

407304

- 11 -



- cia aumentado de ratones dosificados con los compuestos, en comparación con los ratones no dosificados, tras ser infectados con Salmonella dublin. Los compuestos de boro preferidos de la invención son relativamente no tóxicos y en
5. infecciones de, por ejemplo, E. coli, Proteus mirabilis, Klebsiella sp. ó Salmonella dublin en ratones, dichos compuestos exhiben una "relación terapéutica" entre la dosis tóxica y la dosis terapéutica de por lo menos 20. Los compuestos de boro preferidos de la invención son como mínimo
10. tan activos como el cloranfenicol contra una amplia gama de bacterias y, cuando se utiliza para tratar infecciones bacteriales en anfitriones de sangre caliente, se utilizan del mismo modo que este medicamento antibacterial ya conocido. Es decir, cuando un derivado de boro de la invención se uti
15. liza en el hombre, la dosis usual es de 10 mg a 3 g, oralmente o parenteralmente, por día, normalmente en dosis divididas dos o tres veces al día, o topicalmente según sea necesario.

- Por lo tanto, y según una característica más de
20. la invención, se proporciona una composición farmacéutica o veterinaria que comprende un derivado de boro de la invención y un diluyente o vehículo farmacéuticamente o veterinariamente aceptable.

- Las composiciones preferidas son tabletas o cápsulas, conteniendo cada una de ellas 50, 100 ó 250 mg de
25. ingrediente activo, para uso oral, las soluciones o suspensiones inyectables estériles que contienen de 0,5 a 5,0 % de ingrediente activo, para uso parenteral, y los ungüentos, cremas y soluciones que contienen de 0,5 a 5,0 % de ingrediente activo, para uso topical.
- 30.



Las composiciones farmacéuticas y veterinarias pueden contener los excipientes convencionales y pueden obtenerse mediante la aplicación de técnicas convencionales.

La invención se ilustra, pero no se limita, por los siguientes ejemplos:

EJEMPLO 1

Se calientan bajo reflujo, durante 4 horas, en un matraz equipado con un separador Dean - Stark, ácido 2-formilfuran-3-borónico (280 mg), bencenosulfonhidrazida (340 mg), ácido tolueno-p-sulfónico (20 mg) y benceno (30 ml). La solución se lava dos veces con salmuera, se seca, se trata con carbón y se filtra. El filtrado se evapora y el residuo se cristaliza en isopropanol para dar 2-bencenosulfonil-1,2-dihidro-2-hidroxifuro[3,2-d][1,2,3]diazaborina, p.f. 157-159°C.

EJEMPLO 2

Se calientan bajo reflujo, durante 2 horas, en un matraz equipado con un separador Dean - Stark, ácido 2-formilfuran-3-borónico (840 mg), bencenosulfonhidrazida (1,1 g), ácido tolueno-p-sulfónico (200 mg) y benceno (70 ml). La solución se enfría, se lava con salmuera hasta que los lavados son neutros y se trata con carbón. La solución se seca, el disolvente se evapora y el residuo se cristaliza en isopropanol para dar 2-bencenosulfonil-1,2-dihidro-2-hidroxifuro[3,2-d][1,2,3]diazaborina según se ha descrito en el ejemplo 1. Los licores madres procedentes de la cristalización se evaporan hasta sequedad y el residuo se tritura con cloroformo para dar un sólido, p.f. 128-133°C. La cristalización del sólido en una mezcla de acetona y éter de petróleo (p.e. 40-60°C) proporciona ácido 2-(bencenosulfonil-

407304

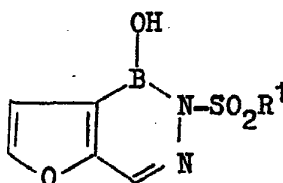
- 13 -



hidrazonometil)furan-3-borónico, p.f. 137-140°C.

EJEMPLO 3

5. Se repite el proceso descrito en el ejemplo 1 empleando ácido 2-formilfuran-3-borónico y la sulfonohidrazida apropiada en lugar de bencenosulfonohidrazida, para dar los siguientes compuestos:



10.

R ¹	p.f. (°C)	Disolvente de cristalización
metilo	164-165	benceno
4-tolilo	180-181	benceno
4-metoxi-fenilo	178-179	benceno
3,4-dicloro-fenilo	184-185	benceno
bencilo	138-139	benceno
4-nitrobencilo	199-200	benceno
15. 4-morfolino	126-127	ciclohexano

EJEMPLO 4

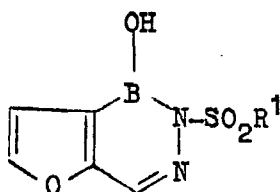
20. Se calienta bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno, durante 20 horas, una mezcla de ácido 2-formilfuran-3-borónico (0,64 g), 4-cloronaftaleno-1-sulfonohidrazida (1,17 g) y anhídrido acético (0,51 g) en benceno (100 ml). La solución resultante se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en cloroformo (100 ml) y la solución se lava hasta estar libre de ácido con una solución de bicarbonato sódico (3 x 15 ml),



se lava con salmuera saturada y se seca. El disolvente se evapora bajo presión reducida para dar un sólido amarillo naranja el cual se lava con éter para eliminar el color, y se cristaliza en benceno empleando carbón decolorante, para dar 2-(4-cloronaftalen-1-sulfonil)-1,2-dihidro-1-hidroxifuro[3,2-d][1,2,3]diazaborina, p.f. 214-215°C.

5.

De forma similar, y empleando la sulfonohidrazida apropiada, se obtienen los siguientes compuestos:



10.

R ¹	p.f. (°C)	Disolvente de cristalización
4-clorofenilo	193	etanol
4-cloro-3-nitrofenilo	188	benceno
4-cloro-2,5-dimetoxifenilo	221 - 222	benceno

15.

De forma análoga, y empleando una mezcla de benceno y etanol como disolvente, y 4-acetamidobencenosulfonohidrazida, se obtiene 2-(4-acetamidobencenosulfonil)-1,2-dihidro-1-hidroxifuro[3,2-d][1,2,3]diazaborina, p.f. 177 - 178°C en metanol.

20.

De forma similar, empleando etanol como disolvente, y 4-nitrobencenosulfonohidrazida, se obtiene 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-(4-nitrobencenosulfonil)furo[3,2-d][1,2,3]-diazaborina, p.f. 205-206°C, en etanol.



EJEMPLO 5

- Una mezcla de ácido 2-formilfuran-3-borónico (0,7 g), hidrocioruro de tiofen-2-sulfonohidrazida (1,07 g) y acetato sódico (0,45 g) en benceno (75 ml) se calienta
5. bajo reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas, separándose el agua formada en la reacción en una trampa Dean - Stark. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en benceno y la solución se lava con salmuera
10. saturada y se seca. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se cristaliza en una mezcla de benceno y éter de petróleo (p.e. 60-80°C) empleando carbón decolorante, para dar 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-(tiofen-2-sulfonil)furo[3,2-d]/[1,2,3]diazaborina, p.f. 154-155°C.

15.

EJEMPLO 6

- Se repite el proceso descrito en el ejemplo 1, usando tolueno-p-sulfonohidrazida en lugar de bencenosulfonohidrazida, y ácido 2-acetilfuran-3-borónico y ácido 2-benzoilfuran-3-borónico en lugar de ácido 2-formilfuran-3-borónico,
20. para dar respectivamente 1,2-dihidro-1-hidroxi-4-metil-2-tolueno-p-sulfonilfuro[3,2-d]/[1,2,3]diazaborina, p.f. 135-137°C, en isopropanol, y 1,2-dihidro-1-hidroxi-4-fenil-2-tolueno-p-sulfonilfuro[3,2-d]/[1,2,3]diazaborina, p.f. 149-152°C, en isopropanol.

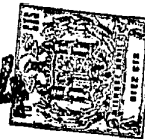
25.

Los ácidos 2-acetilfuran-3-borónico y 2-benzoilfuran-3-borónico, empleados como materiales de partida, se obtienen mediante el proceso ejemplificado a continuación para el compuesto benzoilo:

30.

Se calientan bajo reflujo, en un aparato Dean - Stark, en una atmósfera de nitrógeno, durante 48 horas, 2-

407304



benzoil-3-bromofurano (8,8 g), etilenglicol (3,9 g) y ácido tolueno-p-sulfónico (10 mg) en benceno (50 ml). La mezcla de reacción se diluye con éter (30 ml), se lava con salmuera hasta estar libre de ácido y se seca. La solución se trata con carbón decolorante y se evapora hasta sequedad para dar un aceite amarillo consistente en una mezcla de un cetol y la cetona de partida que no pudo separarse por destilación.

5.

La mezcla (11,32 g) se disuelve en etanol (30 ml) y se añade en porciones borohidruro sódico (1,76 g) a la solución agitada, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evapora y el residuo se distribuye o reparte entre éter y agua. La capa etérea se separa, se lava con agua, se seca y se trata con carbón decolorante, y el disolvente se evapora para dar 2-(3-bromo-2-furil)-2-fenil-1,3-dioxolano como un aceite de color amarillo pálido, p.e. 110-113°C/0,1 mm.

15.

Una solución del dioxolano (5 g) en éter sódico seco (10 ml) se agita y se enfría a -70°C bajo una atmósfera de argón. Se añade gota a gota n-butil-litio (6,6 ml de una solución 2,563 M en hexano) y la mezcla resultante se agita a -70°C durante 20 minutos, en cuyo momento se añade, en una sola porción, una solución de borato de trimetilo (2 g) en éter (5 ml) para dar una mezcla viscosa.

20.

25.

30.

Se añade tetrahidrofurano (5 ml, recién destilado de hidruro de litio-aluminio) para facilitar la agitación y la solución se agita a -70°C durante 2 horas antes de dejarse calentar a la temperatura ambiente. La solución se enfría a 0°C y se acidifica por la adición gota a gota de ácido clorhídrico 2N en salmuera. La solución se agita a 0°C du

407304



- 17 -

- rente una hora y se extrae con éter, los extractos etéreos se secan y el disolvente se evapora. El residuo se disuelve en acetona (20 ml) se añade ácido tolueno-p-sulfónico (300 mg) y la solución se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evapora y el residuo se disuelve en acetato de etilo y se extrae varias veces con una solución acuosa de carbonato sódico. Los extractos se combinan, se lavan con acetato de etilo, se acidifican con ácido clorhídrico 5N y se extraen con éter. El extracto etéreo se lava hasta estar libre de ácido con salmuera, se seca y se trata con carbón decolorante y el disolvente se evapora. El residuo se tritura con cloroformo para dar ácido 2-benzoilfuran-3-borónico.

El 2-benzoil-3-bromofurano se prepara como sigue:

15. Una solución de diisopropilamina (9,52 ml) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se agita y se enfría a -70°C y se añade lentamente n-butil-litio (30,6 ml de una solución 2,225M en hexano) y la mezcla se agita durante 20 minutos. Se añade entonces lentamente, gota a gota, una solución de 3-bromofurano (10 g) en tetrahidrofurano seco (10 ml) y la mezcla se agita a -70°C , durante 3/4 de hora. Se añade gota a gota una solución de benzonitrilo (7 g) en tetrahidrofurano seco (10 ml) y la mezcla de reacción se agita a -70°C durante la noche. La mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente y se añade lentamente éter (100 ml) seguido por ácido clorhídrico 2N en salmuera hasta que la mezcla es ácida. El éter se separa y la solución acuosa se lava varias veces con éter. La solución acuosa se calienta a 60°C durante 3 horas y se extrae con éter y los extractos etéreos se lavan con salmuera,



se secan y se tratan con carbón decolorante. El disolvente se evapora para dar 2-benzoil-3-bromofurano como un líquido amarillo.

EJEMPLO 7

5. Se añade una solución de 8-hidroxiquinolina (0,145 g) en etanol (10 ml) a una solución de 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-tolueno-p-sulfonilfuro[3,2-d][1,2,3]diazaborina (0,29 g) en etanol (20 ml) y la mezcla se calienta a 70°C durante 5 minutos. La mezcla se enfría y el producto sólido se filtra, se lava con éter de petróleo (p.e. 40-60°C) y se cristaliza en cloroformo/etanol para dar 1,2-dihidroxi-1-diazaborina, p.f. 249-250°C.
- 10.

EJEMPLO 8

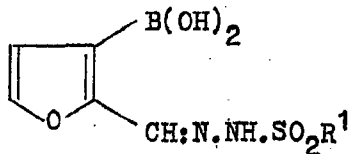
15. Se calienta bajo reflujo en un aparato Dean - Stark, bajo una atmósfera de nitrógeno, durante 6 horas, una mezcla de ácido 2-formil-5-metilfuran-3-borónico (770 mg), tolueno-p-sulfonohidrazida (1,03 g), ácido tolueno-p-sulfónico (10 mg) en benceno (40 ml) y a continuación se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se filtra y el filtrado se lava con agua hasta estar libre de ácido, se seca y se trata con carbón decolorante. El disolvente se evapora y el residuo se cristaliza dos veces en acetona para dar 1,2-dihidro-1-hidroxi-6-metil-2-tolueno-p-sulfonilfuro[3,2-d][1,2,3]diazaborina, p.f. 180-182°C.
- 20.
25. El ácido 2-formil-5-metilfuran-3-borónico empleado como material de partida se obtiene mediante el proceso descrito en la segunda parte del ejemplo 6, empleando 2-(3-bromo-5-metil-2-furil)-1,3-dioxolano en lugar de 2-(3-bromo-2-furil)-2-fenil-1,3-dioxolano. El 2-(3-bromo-5-metil-2-furil)-1,3-dioxolano se prepara como sigue:
- 30.



- Una solución de diisopropilamina (3 g) en tetra-
hidrofurano seco (10 ml) se enfría a -70°C bajo una atmós-
fera de argon, se añade gota a gota en el espacio de 5 mi-
nutos, una solución de n-butil-litio (12,2 ml de una solu-
ción 2,2M en hexano) y la mezcla se agita a -70°C durante
30 minutos. Se añade una solución de 2-(3-bromo-2-furil)-
1,3-dioxolano (6 g) en tetrahidrofurano seco (15 ml) y des-
pués de $4\frac{1}{2}$ horas se añade yoduro de metilo (8,5 ml; recien-
tamente destilado a partir de pentóxido de fósforo). La mez-
cla se agita a -70°C durante 12 horas, se deja calentar a
la temperatura ambiente y se vierte en una mezcla de éter-
hielo. La capa etérea se separa y la capa acuosa se extrac-
ta con éter. Las soluciones etéreas combinadas se lavan con
agua, se secan y se tratan con carbón vegetal. La evapora-
ción del disolvente proporciona un producto que contiene
87 % (indicado por cromatografía gas-líquido) de 2-(3-bro-
mo-5-metil-2-furil)-1,3-dioxolano, el cual se emplea sin
ulterior purificación.

EJEMPLO 9

- Se repite el proceso descrito en el ejemplo 2,
usando la sulfonhidrazida apropiada, para dar los siguien-
tes compuestos:



R^1	p.f. ($^{\circ}\text{C}$)	Disolvente de cristalización
4-tolilo	169-170 d.	acetona 60-80 petróleo
4-aminofenilo	208-210 d.	etanol acuoso

407304

- 20 -



R ¹	p.f. (°C)	Disolvente de cristalización
4-metoxifenilo	173-174 d.	etanol acuoso
4-cloro-3-nitro fenilo	167-170 d.	etanol acuoso
metilo	141-142 d.	metanol

5. d = descomposición

De forma similar, y a partir de ácido 3-formil-furan-2-borónico, se obtiene el ácido 3-(tolueno-p-sulfonohidrazonometil)furan-2-borónico, p.f. 122-124°C (descomposición) en cloroformo/éter.

10. EJEMPLO 10

Pueden prepararse composiciones farmacéuticas y veterinarias que contienen un derivado de boro, a partir de cualquier derivado de boro de la invención tal como se ilustra en los ejemplos anteriores, mediante métodos convencionales, tal como los ilustrados más abajo, en los cuales el ingrediente activo es 2-bencenosulfonil-1,2-dihidro-2-hidroxifuro[3,2-d][1,2,3]diazaborina, pero debe observarse que la cantidad de este ingrediente activo particular puede reemplazarse por una cantidad equipotente de cualquier otro derivado de boro ilustrado de la invención.

20.

TABLETAS

Se mezcla 2-bencenosulfonil-1,2-dihidro-2-hidroxifuro[3,2-d][1,2,3]diazaborina con un diluyente inerte (lactosa o caolin) y se granula con un agente aglomerante (solución de gelatina, pasta de almidón o mucilago de acacia). Los gránulos se mezclan con un agente desintegrante (almidón de maíz, diatomita o ácido algínico) y se añade

25.

407304

- 21 -



un agente lubricante (ácido esteárico o talco). La mezcla se comprime entonces en tabletas que contienen 50, 100 ó 250 mg de 2-bencenosulfonil-1,2-dihidro-1-hidroxi-furo[3,2-d]-[1,2,3]diazaborinato, adecuadas para su empleo oral en fines terapéuticos.

5.

Una tableta típica tiene la siguiente composición:

2-bencenosulfonil-1,2-dihidro-1-hidroxi-furo-	
[3,2-d]/[1,2,3]diazaborina	250 mg.
lactosa	220 mg.
10. almidón de maíz	25 mg.
solución al 10 % de gelatina acuosa	5 mg.
talco	3 mg.

CAPSULAS

15. A continuación se proporciona una formulación típica para la producción de cápsulas, adecuadas para uso oral para fines terapéuticos, de acuerdo con la técnica farmacéutica convencional:

2-bencenosulfonil-1,2-dihidro-1-hidroxi-furo-	
[3,2-d]/[1,2,3]diazaborina	250 mg.
20. lactosa	27 mg.
talco	3 mg.

25. Los ingredientes se pasan a través de un tamiz de malla 60 y se mezclan entonces conjuntamente durante 15 minutos. La mezcla se rellena en cápsulas de gelatina blanda, de forma que cada cápsula contenga 280 mg de la mezcla, que corresponden a 250 mg del ingrediente activo.

UNGÜENTOS

Se prepara una mezcla que tiene la composición:

2-bencenosulfonil-1,2-dihidro-1-hidroxi-furo-	
30. [3,2-d]/[1,2,3]diazaborina	2 % en peso



parafina líquida 10 % en peso
parafina blanca blanda 88 % en peso

- añadiendo el ingrediente activo a una mezcla agitada de las parafinas calentada a 65°C. La mezcla se deja enfriar y se continúa la agitación hasta enfriarse la mezcla. De este modo, se obtiene un ungüento que es adecuado para la aplicación topical en finalidades terapéuticas.

SUSPENSION ESTERIL

10. Se moliduran a un polvo fino 100 partes de 2-bencenosulfonil-1,2-dihidro-1-hidroxifuro[3,2-d][1,2,3]diazaborina, se esteriliza mediante técnicas convencionales y se mezcla con 10 partes de carboximetilcelulosa sódica esteril finamente dividida. El polvo se mezcla completamente junto con 50 partes de una solución esteril al 2 % p/v de monooleato de polioxietilensorbitan en agua y la mezcla resultante se seca a continuación. El producto esteril y seco se introduce en viales de modo que cada vial contenga
15. 100 mg de ingrediente activo y a continuación se sellan los viales. La adición de 2 ml de agua esteril a uno de
20. tales viales, seguido por una sacudida, produce una suspensión esteril al 5 % de 2-bencenosulfonil-1,2-dihidro-1-hidroxifuro[3,2-d][1,2,3]diazaborina adecuada para la administración parenteral en fines terapéuticos.

N O T A

=====

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos solicitudes de patente
- 30.

Bg

407304

- 23 -

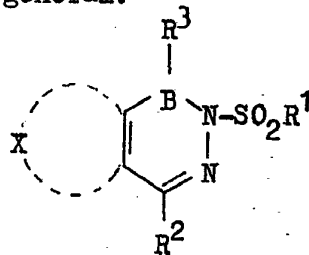


presentadas en Inglaterra con los Nos. y fechas: 46047/71 de 4 de octubre de 1971 y 31691/72 de 6 de julio de 1972, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la

5. esencia del referido invento por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE BORO; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados

10. de boro, de fórmula general:



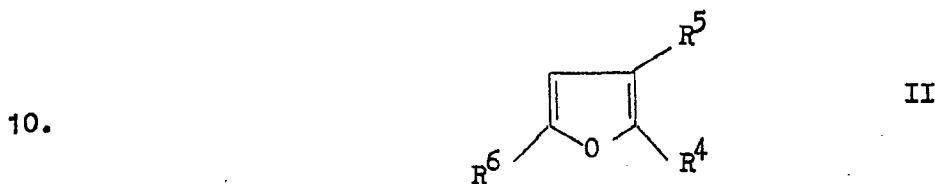
I

- en la que X es un radical vinilenoxi (-O.CH=CH- ó -CH=CH.O-), que lleva opcionalmente, como sustituyente sobre el átomo de carbono adyacente al oxígeno, un átomo de halógeno o un radical alquilo, alquenilo, alcoxi, alquiltio o aralquilo de 1 a 8 átomos de carbono; R¹ es un radical alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, un radical arilo o aralquilo de hasta 10 átomos de carbono, que está insustituído o que puede llevar de 1 a 3 sustituyentes elegidos entre átomos de halógeno, radicales amino y nitro y radicales alquilo, alcoxi, alquiltio y alcancilamino de 1 a 3 átomos de carbono, o es un radical heterocíclico opcionalmente sustituido por un átomo de halógeno o por un radical alquilo, alcoxi o alquiltio de 1 a 3 átomos de carbono, y R² y R³, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo, un radical alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono, un radical alquilo de 1 a 10 átomos de

Rg

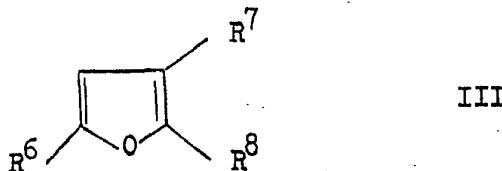


5. carbono, un radical arilo de hasta 10 átomos de carbono opcionalmente sustituido como más arriba se ha definido, o un radical heterocíclico opcionalmente sustituido como anteriormente se ha definido, o R^3 es un radical heterocíclico-oxi, en donde el radical heterocíclico está opcionalmente sustituido como más arriba se ha indicado; caracterizado porque para preparar aquellos compuestos en donde R^3 es hidroxilo o alcoxi, se hace reaccionar un derivado de ácido furilborónico de fórmula:



15. en la que uno de los radicales R^4 y R^5 es un radical de fórmula $-COR^2$, en la que R^2 se define como anteriormente, y el otro radical es un radical de fórmula $-B(R^3)_2$ en la que R^3 se define como anteriormente, y R^6 es un átomo de hidrógeno o de halógeno o un radical alquilo, alqueno, alcoxi, alquiltio o aralquilo de hasta 8 átomos de carbono, con una sulfonhidrazida de fórmula $R^1SO_2.NH.NH_2$, en presencia de un ácido.

20. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar aquellos compuestos en donde R^3 es hidroxilo o alcoxi, se cicliza un derivado de furfurilidenedihidrazina de fórmula:

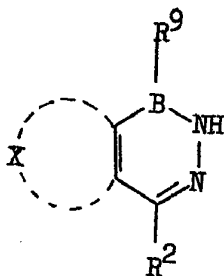


Re



5. en la que R^6 se define como anteriormente, uno de los radicales R^7 y R^8 es un radical de fórmula $-CR^2:N.NHSO_2R^1$ en la que R^1 y R^2 se definen como anteriormente, y el otro es un radical de fórmula $-B(R^3)_2$, en la que R^3 se define como anteriormente, en presencia de un ácido.

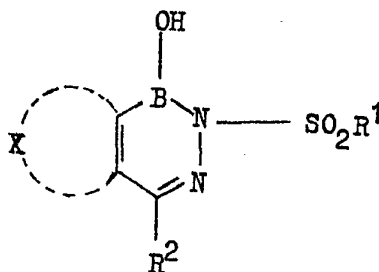
3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar una furodiazaborina de fórmula:



IV

10. o una sal de metal alcalino de la misma, con un agente acilante derivado de un ácido sulfónico de fórmula $R^1SO_2.OH$, en donde R^1 , R^2 y X se definen como anteriormente, y R^9 tiene cualquiera de los significados anteriormente dados para R^3 a excepción de hidroxilo.

15. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para preparar aquellos compuestos en donde R^3 es alcoxi, se hace reaccionar un ácido furilborónico de fórmula:



V

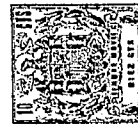
20. con un alcohol de fórmula R^3H , en donde R^1 , R^2 y X se definen como anteriormente.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el ácido es un ácido sulfónico.

Be

407304

- 26 -



5. 6.- Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado porque el ácido sulfónico es ácido tolueno-p-sulfónico.
5. 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el ácido se genera in situ.
- 8.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el ácido se genera in situ a partir de un anhídrido de ácido.
10. 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque el anhídrido de ácido es anhídrido acético.
15. 10.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque el ácido se genera in situ por la interacción de una sal de sulfonohidrazida y la sal de un ácido débil.
- 11.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado porque la sal de sulfonohidrazida es el hidrocloruro y la sal de un ácido débil es acetato sódico.
20. 12.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el agente acilante derivado de un ácido sulfónico es el cloruro de sulfonilo o anhídrido de sulfonilo.
25. 13.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se lleva a cabo en un diluyente o disolvente y a temperatura ambiente o elevada.
- 14.- Procedimiento para la obtención de derivados de boro, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Rg

407304

- 27 -



Esta Memoria consta de 27 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 NOV. 1972

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED.

GOMEZ ACEBO Y MOYA
Sociedad L. Gode Franchés
[Handwritten signature]

[Handwritten mark]