



ESPAÑA

PATENTE DE INVENCION

18	ES	NUMERO	450211	10	A1
22		FECHA DE PRESENTACION			

90 PRIORIDADES	92 FECHA	93 PAIS
91 NUMERO		
P 25 33 918.8	30 de Julio de 1975	ALEMANIA
P 26 20 776.1	11 de Mayo de 1976	ALEMANIA
P 26 20 777.1	11 de Mayo de 1976	ALEMANIA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	81 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07F/A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	---	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

***PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS DERIVADOS DE LE
1-HIDROXI-BENZO-2,3,1,-DIAZABORINA***

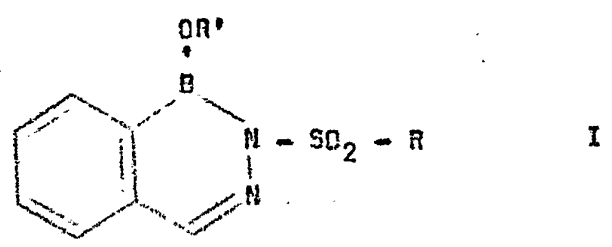
71 SOLICITANTE (S)	CHEMIE GRÜNENTHAL GMBH.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE	5190 Stolberg im Rheinland (Alemania)
72 INVENTOR (ES)	Dr. Hubert Maria Agnes van Wersch ; Dr. Siegfried Herrling y Dr. Heinrich Mükter
73 TITULAR (ES)	CHEMIE GRÜNENTHAL GMBH.
74 REPRESENTANTE	VICTOR GIL VEGA

**POOR
QUALITY**

Memoria Descriptiva

En las patentes británicas nº 1.182.132 y 1.202.219, así como en los correspondientes derechos registrados en otros países, se han descrito compuestos heterocíclicos con contenido de boro, de acción antibacteriana, en los que se trata de derivados de la 1-hidroxi-2,3,1-diazaborina, que en posición 5,6 están enlazados con un anillo fenileno, naftileno o tienileno, y en posición 2 llevan el radical de un ácido sulfónico aromático o heterocíclico. Estos compuestos presentan una acción más o menos pronunciada contra gérmenes gramnegativos. Son especialmente preferidos a este respecto los compuestos derivados de la 1-hidroxi-benzo-2,3,1-diazaborina.

Sobre 1-hidroxi-2-alcohilsulfonil-benzo-2,3,1-diazaborinas de acción antibacteriana, y sobre su obtención, nada ha sido dado a conocer hasta ahora. Ante la natural sorpresa se ha descubierto entonces que compuestos de la fórmula



en la que R es un radical alcohilo o alcohileno de cadena recta o ramificado con 2 a 5 átomos de car-

bono, eventualmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, con preferencia átomos de cloro, o bien un radical metilo mono, di o trihalogenado, mientras que R' representa un catión tolerable farmacéuticamente, con preferencia un catión de metal alcalino, son en alto grado activos en especial contra gérmenes gramnegativos. Así, por ejemplo, para los compuestos de la fórmula I, en los que R tiene el significado apreciable en la tabla siguiente, y R' es el ión de sodio, suministrados por vía peroral o subcutánea a ratones infectados con "E. coli", se han hallado los valores citados en la table para la dosis DC₅₀ (es decir, la dosis en mg de sustancia/kg de peso del cuerpo, cuya administración origina la curación de la infección en 50 % de los animales de experimentación)

R	Administración de la sustancia activa	
	peroral	subcutánea
C ₂ H ₅	11,0	9,8
n-C ₃ H ₇ -	7,0	6,7
i-C ₃ H ₇	12,5	9,2
n-C ₄ H ₉	11,2	5,9
CH ₃ -CH(CH ₃)-CH ₂ -	8,9	10,6
CH ₂ =CH-CH ₂ -	13,2	13,2

R	Administración de la sustancia activa	
	peroral	subcutánea
Cl-CH ₂	12,4	11,8
CH ₃ -CH- Cl	17,7	14,8
Cl-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	22,7	21,8

5

10

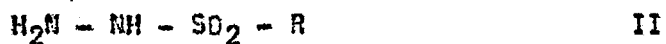
Los compuestos de la fórmula I contienen preferentemente tan solo un átomo de halógeno, que se encuentra en un extremo del radical alcohilo.

15

Si R significa un radical alcohileno con más de 2 átomos de carbono, puede encontrarse en él el doble enlace entre cualesquiera de los átomos de carbono de dicho radical. Ahora bien, preferentemente ataca el doble enlace al átomo de carbono 2 del radical alcohileno.

20

De acuerdo con el invento, se obtienen los compuestos de la fórmula I, haciendo reaccionar ácido o-formilfenilbórico con una hidrozida de ácido sulfónico de la fórmula II



25

en la que R tiene el mismo significado de más arriba, a continuación de lo cual se transforma eventualmen

te el producto obtenido, en el que R' representa hidrógeno, en una sal en la que entonces R' representa un catión tolerable farmacéuticamente.

5 Como los compuestos de la fórmula II son en muchos casos relativamente inestables, se procede convenientemente de modo que se les forma, por ejemplo, mediante la reacción del correspondiente cloruro de ácido sulfónico con hidrato de hidrazina, empleándolos como productos brutos en el procedimiento
10 de acuerdo con el invento.

La reacción de los compuestos de la fórmula general II con el ácido o-formilfenilbórico, tiene lugar preferentemente en presencia de un disolvente o de un agente de suspensión, tal como, por
15 ejemplo, un alcohol, dioxano, tetrahidrofurano, benceno, tolueno, dimetilformamida, etcétera, convenientemente a temperatura elevada.

Para la obtención de compuestos de la fórmula I en los que R significa un radical alcoholo que contiene 2 a 5 átomos de carbono y 1 a 2 átomos
20 de halógeno, se puede proceder también de modo que al radical alcoholo de un compuesto de la fórmula I, en el que R significa un radical alcoholo con 2 a 5 átomos de carbono, y R' es hidrógeno, se le adiciona
25 halógeno o ácido halógeno. Para ello se procede convenientemente a disolver al compuesto alcoholeno-sulfonilo de la fórmula I, por ejemplo, en ácido acético

glacial o en un hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo o diclorometano, y bajo iluminación se trata, por ejemplo, con cloro o bromo, hasta que ha quedado saturado al doble enlace del radical alcohileno. Especialmente en la edición de un ácido halógeno, tal como el clorhídrico o el bromhídrico, es conveniente calentar la mezcla de la reacción, a efectos de acelerar la reacción.

A base del grupo hidroxilo ligado al átomo de boro, los compuestos de la fórmula I son capaces de formar sales con bases, representando entonces R' un catión. Así, por ejemplo, se pueden obtener soluciones de tales sales, agitando durante breve tiempo un compuesto de la fórmula I con lejía sódica o potásica diluida (por ejemplo, 0,1 a aproximadamente 2n), con soluciones acuosas de amoníaco, o con soluciones de bases orgánicas, tales como, por ejemplo, trietilamina, etilendiamina, distanodiamina, etcétera. En especial las sales alcalinas se pueden obtener en forma sólida a partir de estas soluciones, por ejemplo, mediante liofilización.

Como los compuestos tienen LD_{50} solo poca toxicidad, son en alto grado apropiados para la terapia de infecciones gramnegativas en personas y animales. Pueden ser administrados por vía oral o parenteral, ya sea como tales, o bien después de incorporación a formas conocidas de preparación, tales como

tabletas, grageas, jarabes, gotas, soluciones inyec-
tablas, etcétera.

5 Los ejemplos siguientes servirán para ex-
plicar con más detalle la obtención de los compuestos.
En la puesta en práctica no se dió importancia a la
consecución de rendimientos óptimos. Todos los datos
sobre temperaturas están sin corregir.

Ejemplo 1

10 (Obtención de los compuestos de la fórmula II)

Las hidrazidas del ácido alcohilsulfóni-
co de la fórmula II se obtuvieron mediante la reacción
de los correspondientes cloruros de ácido sulfónico,
con hidrato de hidrazina, conforme a los datos de Can.
15 J. Chem. 33 (1955) 1250 - 55 (para R' = etileno, n-pro-
pilo, iso-propilo), o respectivamente de acuerdo con
la patente canadiense nº 511.584 (para R' = n-butilo,
iso-butilo y n-amilo). Se trata de sustancias oleosas
relativamente inestables, que fueron empleadas como
20 productos brutos en el procedimiento conforme al in-
vento.

Casi todos los cloruros alcohilsulfónicos
se obtuvieron de acuerdo con J. org. Chem. 16 (1951)
621 - 25. Ahora bien, el cloruro isopropilsulfónico
25 se obtuvo de manera análoga al procedimiento descri-
to en Chem. Ber. 100 (1967) 1696 - 1700.

Ejemplo 2

0,05 moles de ácido o-formilhenilbórico se disuelven en 100 ml de etanol y, agitando a temperatura ambiente, se mezclan con 0,05 moles de hidrazida alcohilsulfónica. Mientras se sigue agitando, se calienta lentamente hasta la ebullición. Después de unos 5 minutos de ebullición, se deja enfriar hasta aproximadamente 30° C, y se condensa entonces por evaporación en el vacío a una temperatura del baño de 30 a 40° C. El residuo se conserva a 0°, con lo que cristalizan los productos deseados. Mediante recristalización desde metanol se obtienen los compuestos de la fórmula I (R' = H) en forma pura. Los puntos de ebullición (F.P.) y rendimientos conseguidos (en % de la teoría), se desprendan de la tabla siguiente:

R	F.P. en °C	Rendimiento
C ₂ H ₅	111 - 113	69,5
CH ₃ (CH ₂) ₂ -	84 - 85	38,1
CH ₃ CH -	101 - 103	55,6
CH ₃ CH ₃ (CH ₂) ₃ -	48 - 49	53,0
CH ₃ CH-CH ₂ -	62 - 63	53,4
CH ₃ CH ₃ -(CH ₂) ₄ -	51	43,5

Ejemplo 3

Se procede como en el ejemplo 2, si bien en lugar de la hidrazida alcohilsulfónica se emplean en cada caso 0,05 moles de la correspondiente hidrazida alcohilsulfónica obtenida conforme al ejemplo 1 en calidad de producto bruto. Los rendimientos y los puntos de fusión (F.P.) de los compuestos de la fórmula I (R' = H) obtenidos, así como los disolventes empleados para la recristalización, se desprenden de la tabla siguiente:

R	Recristalizado desde	F.P. en °C	Rendimiento
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$	Etanol	101-103°C	57 %
$\text{CH}_2=\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}-\text{CH}_2-$	Acetona	140-142°C	73,5 %

Ejemplo 4

Una mezcla de 10 ml de hidrato de hidrazina y 90 ml de etanol se enfría a 0° C y, a esta temperatura y agitando, se incorpora a una solución de 15 g de cloruro clorometilsulfónico en 10 a 15 ml de etanol frío (0° C). Al cabo de 30 minutos se separa por succión el hidrocioruro de hidrazina producido, y el filtrado se concentra por evaporación en el vacío. El residuo oleoso se disuelve en 25 ml de etanol, y está

solución se vierte en una solución de 15 g de ácido
o-formilfenilbórico, procediéndose después lo mismo
que en el ejemplo 2. Después de recristalizar desde
etanol, la 1-hidroxi-2-clorometilsulfonil-benzo-2,3,
5 1-diazaborina obtenida así, con un rendimiento de
32 % del teórico, funde a 174 a 175° C.

Ejemplo 5

Se procede como en el ejemplo 2, si bien
10 en lugar de la hidrazida alcohilsulfónica se em-
plean en cada caso 0,05 moles de la hidrazida alcohol
sulfónica halogenada correspondiente, obtenida de ma-
nera análoga al ejemplo 1 en calidad de producto bru-
to. Los puntos de fusión y los rendimientos de los
15 compuestos de la fórmula I obtenidos, se desprenden
de la tabla siguiente:

R	F.P. en °C	Rendimiento
20 $\text{CH}_3\text{-CH-}$ Cl	116 - 118°	43,4 %
$\text{Cl-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	102 - 104°	57,0 %

25 Ejemplo 6

0,05 moles de un compuesto de la fórmula I

(R' = hidrógeno), tal como, por ejemplo, 12,5 g de 1-hidroxi-2-aliilsulfonil-benzo-2,3,1-diazaborina, se incorporan, a temperatura ambiente, a 100 ml de agua, agitando vigorosamente. Agregando lejía sódica 2n hasta ajustar un valor pH de 7, se obtiene una solución que se filtra y después se liofiliza. Se obtiene así la sal sódica del derivado empleado de la benzo-2,3,1-diazaborina, en forma de polvo blanco, fácilmente soluble en agua.

Procediendo de manera análoga a la indicada en los ejemplos precedentes y en la parte descriptiva, se pueden también obtener conforme al invento los derivados de la 1-hidroxi-benzo-2,3,1-diazaborina, con los sustituyentes siguientes en posición 2 (y otros compuestos correspondientes):

Bromometilsulfonilo	(Br-CH ₂ -SO ₂ -)
Diclorometilsulfonilo	(Cl ₂ -CH-SO ₂ -)
Trifluorometilsulfonilo-	(CF ₃ -SO ₂ -)
Triclorometilsulfonilo-	(CCl ₃ -SO ₂ -)
Vinilsulfonilo-	(CH ₂ =CH-SO ₂ -)
2-clorometilsulfonilo	(ClCH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -)
1,2-diclorometilsulfonilo-	(Cl-CH ₂ -CH-SO ₂ -)
	Cl
1,2-dibromometilsulfonilo-	(Br-CH ₂ -CH-SO ₂ -)
	Br
2,2-diclorometilsulfonilo-	(Cl ₂ -CH-CH ₂ -SO ₂ -)

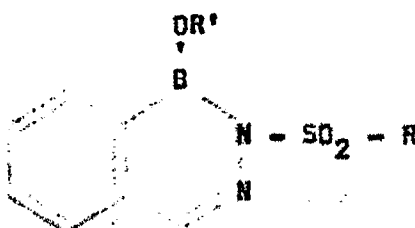
	2,2,2-trifluoretilsulfonilo-	(CF ₃ -CH ₂ -SO ₂ -)
	Crotilsulfonilo-	(CH ₃ -CH=CH-SO ₂ -)
	1,2-dicloropropilsulfonilo-	(CH ₂ -CH-CH-SO ₂ -) Cl Cl
5	1,3-dicloropropilsulfonilo-	(ClCH ₂ -CH ₂ -CH-SO ₂ -) Cl
	1,2,3-tricloropropilsulfonilo-	(Cl-CH ₂ -CH-CH-SO ₂ -) Cl Cl
	Buten-(1)-ilsulfonilo-	(CH ₃ -CH ₂ -CH=CH-SO ₂ -)
10	Buten-(2)-ilsulfonilo-	(CH ₃ -CH=CH-CH ₂ -SO ₂ -)
	Buten-(3)-ilsulfonilo-	(CH ₂ =CH-CH ₂ -CH ₂ -SO ₂ -)
	2-metil-propen-(1)-ilsulfonilo-	(CH ₃ -C=CH-SO ₂ -) CH ₃
	Penten-(1)-ilsulfonilo	(CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -CH=CH-SO ₂ -)
15	Penten-(2)-ilsulfonilo	(CH ₃ -CH ₂ -CH=CH-CH ₂ -SO ₂ -)

Los términos en que se ha redactado esta memoria deberán ser tomados siempre en sentido amplio, no limitativo.

REIVINDICACIONES

Se reivindica como de propia y nueva invención, a favor de CHEMIE GRUNENTHAL GMBH, con domicilio en 5190 Stolberg im Rheinland (Alemania), lo especificado en las siguientes reivindicaciones:

1.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la 1-hidroxibenzo-2,3,1-diazaborina, de la fórmula



en la que R es un radical alcohilo o alcohilano de cadena recta o ramificado, con 2 a 5 átomos de carbono, eventualmente sustituido por 1 a 3 átomos de halógeno, con preferencia átomos de cloro, o bien un radical metilo mono, di o trihalogenado, mientras que R' representa un catión tolerable farmacéuticamente, con preferencia un catión de metal alcalino, caracterizado porque

a) se hace reaccionar ácido o-formilfenilbórico con un compuesto de la fórmula



en la que R tiene el mismo significado que más arriba,

en presencia de un disolvente o de un agente de suspensión, y eventualmente calentando, o

5

10

15

20

25

b) para la obtención de aquellos compuestos de la fórmula I, en los que R significa un radical alcohol que contiene 2 a 5 átomos de carbono y 1 a 2 átomos de halógeno, se adiciona halógeno o ácido halógeno al radical alcohol de un compuesto de la fórmula I, en el que R significa un radical alcohol con 2 a 5 átomos de carbono, y R' es hidrógeno, preferentemente bajo iluminación y/o calentamiento en presencia de un disolvente o de un agente de suspensión, transformándose eventualmente a continuación el producto obtenido, en el que R' representa hidrógeno, de manera conocida, en una sal, en la que R' representa un catión tolerable farmacéuticamente.

2.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la 1-hidroxi-benzo-2,3,1-diazaborina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R es un radical alcohol o alcoholeno de cadena recta o ramificado, con 3 a 4 átomos de carbono.

3.- Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de la 1-hidroxi-benzo-2,3,1-diazaborina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por-

que R es un radical alcohilo de cadena recta o ramifi-
cado con 1 a 3 átomos de carbono, que lleva 1 a 3 áto-
mos de halógeno.

5 4.- Procedimiento para la obtención de nue-
vos derivados de la 1-hidroxi-benzo-2,3,1-diazaborina
de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por
que para la obtención de los compuestos de la fórmula
I, en los que R' es unión de sodio o de potasio, se
trata el compuesto correspondiente, en el que R' sig-
10 nifica hidrógeno, con lejía sódica o potásica dilui-
da.

5.- "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUE-
VOS DERIVADOS DE LA 1-HIDROXI-BENZO-2,3,1-DIAZABORINA".

15 Tal y como se deja descrito en la memoria
precedente, que consta de 15 hojas mecanografiadas por
una sola de sus caras.

Madrid, 27 de Julio de 1976

P.A. de CHEMIE GRUNENTHAL GMBH.

Victor Gil Vega

