

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

6 MAR. 1978

11	NUMERO	464.448	10	A1
21	ES			
22	FECHA DE PRESENTACION	29 AGO. 1978		

PATENTE DE INVENCION

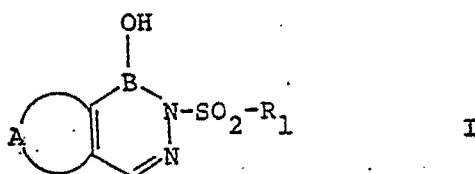
40	PRIORIDADES:	42	FECHA	43	PAIS
31	NUMERO	32		33	
	14836/76		25 noviembre 1976		SUIZA
	14837/76		25 noviembre 1976		SUIZA
	3342/77		17 marzo 1977		SUIZA

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C04D//A61K		


64	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE DIAZABORINA

71	SOLICITANTE (S)
	SANDOZ A.G.
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Basilea, Suiza
72	INVENTOR (ES)
	Dr. Maximilian GRASSBERGER.
73	TITULAR (ES)
74	REPRESENTANTE
	GOMEZ-ACEBO y POMBO.

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar compuestos de fórmula I,

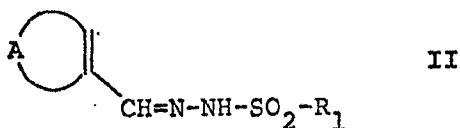


en donde R_1 es alquilo o un radical monocíclico o polí-
cíclico carbocíclico aromático o hetero-
5 cíclico, no sustituido o sustituido una o
más veces por alquilo, alquiltio, acilamino,
halógeno, amino o nitro,

y A es un anillo bencénico, naftalénico, furánico,
pirrólico o tiofénico fundido, no sustituido
10 o sustituido una o más veces por alquilo,
alquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo,
aralquilsulfonilo, acilamino; un grupo
- NR_2R_3 , en donde R_2 y R_3 son idénticas o di-
ferentes y significan hidrógeno o alquilo in-
15 ferior; hidroxilo, ciano, carboxilo; un grupo
-N  N- R_4 , en donde R_4 es hidrógeno, al-
quilo inferior o formilo; o halógeno, cuando
A es un anillo pinol, aralquilo;

y sales de los mismos.

La presente invención proporciona particularmente un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I, caracterizado porque se cicliza un compuesto de fórmula II,



en donde A y R₁ tienen los significados previamente indicados,

con un compuesto de fórmula III,



en donde X es cloro, bromo o yodo, y

10 R₅ es hidrógeno, cloro, bromo, yodo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, dialquil(inferior)amino, alquilo inferior o arilo, bajo las condiciones de una reacción de Friedel-Crafts y, después de convertir cualquier grupo alquilo o arilo

15 ligado al átomo de boro en el producto resultante a un grupo alcoxi o ariloxi, se hidroliza el producto resultante.

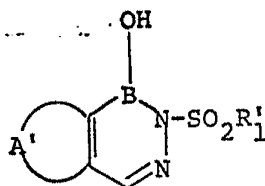
La ciclización se lleva a cabo convenientemente en un disolvente inerte, por ejemplo un hidrocarburo alifático, por ej. hexano, un hidrocarburo halogenado, por ej. dicloroetano, o un hidrocarburo aromático, por ej. benceno, siendo conveniente disolver o suspender el compuesto de fórmula II en dicho disolvente, añadiéndose luego el compuesto de fórmula III. Los compuestos de fórmula III preferidos son los trihalogenuros de boro, por ej. Cl_3B o Br_3B . La ciclización puede efectuarse bajo las condiciones de Friedel-Crafts de por sí conocidas en presencia de catalizadores tales como Cl_3Al , Cl_3Fe , Cl_4Sn y Cl_2Zn . La reacción puede efectuarse a temperatura ambiente o a una temperatura elevada, preferentemente a la temperatura de ebullición de la mezcla de la reacción. Cuando R_5 en el compuesto de fórmula II significa alquilo inferior o arilo, éste se convierte en el producto resultante a un grupo alcoxi o ariloxi en forma de por sí conocida, por ejemplo mediante oxidación en aire. El producto resultante se hidroliza luego en forma de por sí conocida, por ejemplo con NaOH.

Los productos resultantes pueden aislarse y purificarse en forma de por sí conocida. De ser necesario, las formas hidroxí libres de los compuestos de fór-

mula I pueden ser convertidas en formas de sal en forma de por sí conocida y viceversa.

Los compuestos de fórmula II y III son conocidos o pueden ser preparados en forma de por sí conocida a partir de materiales disponibles.

Algunos de los compuestos de fórmula I son conocidos. La invención también proporciona, sin embargo, compuestos nuevos de fórmula Ia,



Ia

en donde

10 ó a) A' tiene el mismo significado como A, previamente definida, excepto que el anillo fundido está substituído por lo menos una vez por hidroxí, ciano, carboxi, $-N \text{ (ciclohexano) } N-R_4$, en donde R_4 tiene el significado previamente indicado, ó $-NR_2R_3$, en donde R_3 tiene el significado previamente indicado y R_2 es alquilo inferior, y

15

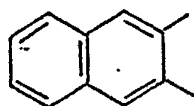
R_1 tiene el mismo significado como R, previamente definida;

- ó b) A' es un anillo bencénico fundido sustituido una o más veces por alquilo inferior, acilamino, amino o halógeno, cualquier sustituyente alquilo inferior encontrándose en una posición que no sea la posición 7 de la molécula; un anillo pirrólico fundido sustituido en el átomo de nitrógeno 1 por alquilo inferior o aralquilo, o un anillo furánico fundido sustituido por bromo, y
- 5
- 10 R₁' es alquilo, fenilo o fenilo sustituido una o más veces por alquilo inferior, nitro, amino, acilamino o halógeno;
- ó c) A' es un anillo tiofénico fundido no sustituido o sustituido por halógeno o alquilo inferior, y
- 15 R₁' es alquilo;
- ó d) A' es un anillo tiofénico fundido sustituido por bromo, y
- 20 R₁' es fenilo o fenilo sustituido una o más veces por alquilo inferior, nitro, amino, acilamino o halógeno,

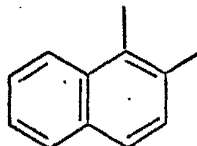
y sales de los mismos.

Deberá apreciarse que en los compuestos de

fórmulas I y Ia, cuando A ó A' es un anillo tiofénico, furánico o pirrólico fundido, el heteroátomo del anillo fundido puede encontrarse en la posición 5, 6 ó 7 de la molécula entera. Sin embargo, es preferible, en cada caso, que se encuentre en la posición 5 ó 7, con mayor preferencia en la posición 5. También existen dos posibilidades isoméricas cuando A ó A' es un anillo naftalénico fundido, a saber:-



ó



10 prefiriéndose, sin embargo, la segunda.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen:

- 1,2-dihidro-1-hidroxi-2-(4-tosil)-6-bromo-tieno
 [3,2-d]-[1,2,3] diazaborina;
- 15 2-bencenosulfonil-6-bromo-1,2-dihidro-1-hidroxi-
 tieno[3,2-d][1,2,3]diazaborina;
- 2-[(4-amino-2-clorofenil) sulfonil]-1,2-dihidro-

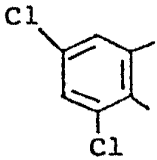
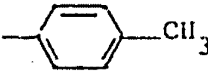
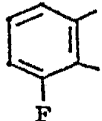
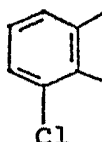
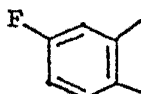
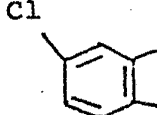
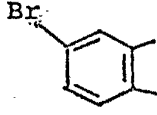
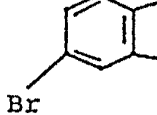
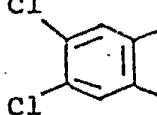
1-hidroxi-6-metil-[2,3,1]benzodiazaborina;
y 1,2-dihidro-1-hidroxi-6-metil-2-propilsulfonil-
tieno[3,2-d][1,2,3]diazaborina.

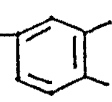
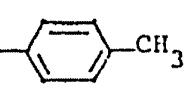
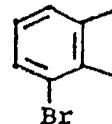
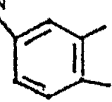
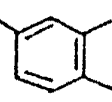
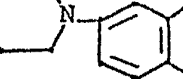
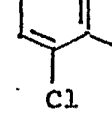

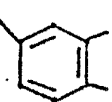
5 En los ejemplos siguientes todas las tempera-
turas están indicadas en grados Celsius.

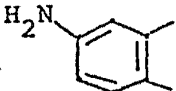
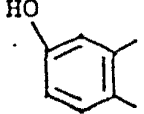
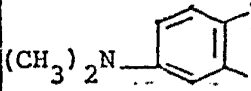
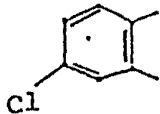
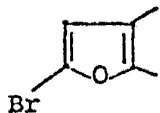
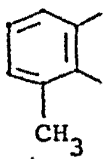
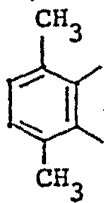
EJEMPLO 1: 1,2-Dihidro-1-hidroxi-6-metil-2-(4-tosil)-
2,3,1-benzodiazaborina

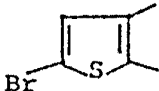
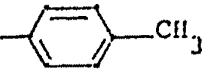
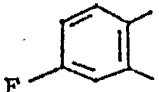
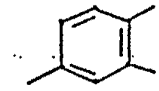
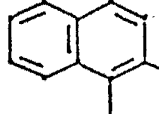
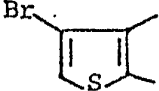
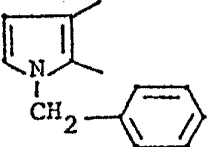
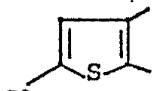
2,9 g de tosil-hidrazona de 3-metilbenzal-
dehído se suspenden en 50 cc de hexano seco. Se añaden
5 100 mg de Cl_3Al y 2,5 g de tribromuro de boro, y la mez-
cla se calienta al reflujo bajo nitrógeno durante dos
horas. La mezcla se vierte sobre agua de hielo y se sa-
cude con dicloruro de metileno. La fase orgánica se ex-
trae con NaOH 1 normal y la fase acuosa se acidifica con
10 ClH 1 normal y se extrae con dicloruro de metileno. Des-
pués de secar y de evaporar, el residuo sólido se re-
cristaliza de isopropanol para obtener el compuesto del
título con un P.F. de 164° .

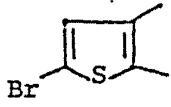
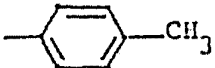
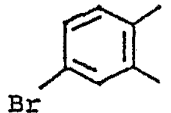
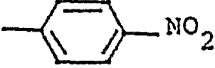
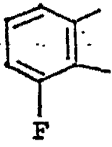
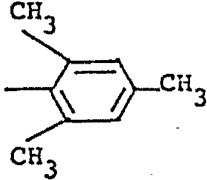
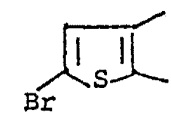
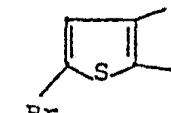
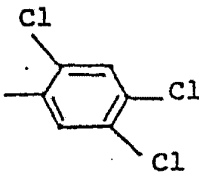
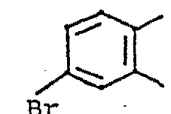
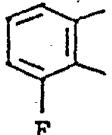
Los compuestos de fórmula I, indicados en la
15 tabla siguiente (Ejemplos 2 a 57) pueden ser producidos
en forma análoga a la descrita en el ejemplo precedente
usando materiales de partida apropiados en cantidades
aproximadamente equivalentes.

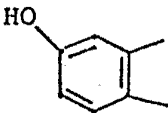
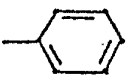
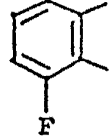
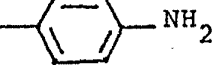
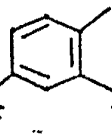
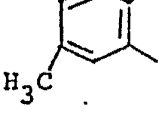
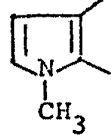
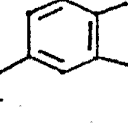
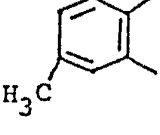
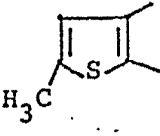
Ej.No.	A	R ₁	P.F.
2			185°
3		- " -	173°
4		- " -	184°
5		- " -	168°
6		- " -	173°
7		- " -	180°
8		- " -	153°
9		- " -	225°

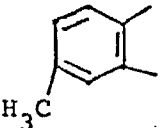
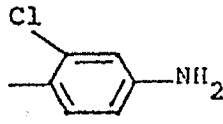
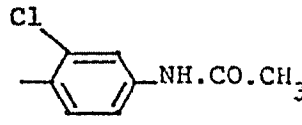
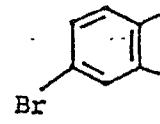
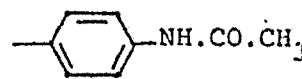
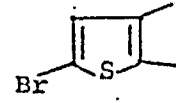
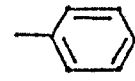

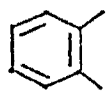
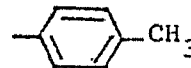
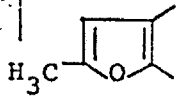
Ej.No.	A	R ₁	P.F. —
10	$\text{CH}_3 \cdot \text{CO} \cdot \text{NH}$ 		176-179°
11		- " -	200-205°
12	$(\text{CH}_3)_2\text{N}$ 	- " -	182°
13	NC 	- " -	>250°
14	OHC-N 	- " -	226-228°
15	$(\text{CH}_3)_2\text{N}$ 	- " -	190-193°
16		- " -	155-158°
17	HOOC 	- " -	259-261°

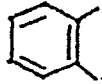
Ej.No.	A	R ₁	P.F.
18		- " -	>315°
19		- " -	158°
20		- " -	164-165°
21		- " -	159-160°
22		- " -	168-170°
23		- " -	145-146°
24		- " -	161-163°

Ej.No.	A	R ₁	P.F.
25			170-172°
26		- " -	168-169°
27		- " -	181-183°
28		- " -	191-194°
29		- " -	153-155°
30		- " -	147-149°
31		- " -	178-180°

Ej.No.	A	R ₁	P.F.
32			a partir de 170° (Na Sal)
33			214-216°
34		- " -	201-203°
35	- " -		160-162°
36		- " -	183-184°
37			164-165°
38		- " -	260-264°
39		- " -	a partir de 225°

Ej.No.	A	R ₁	P.F.
40			207-210°
41			216-217°
42		- " -	208-211°
43		- " -	185-188°
44		-CH ₂ CH ₂ CH ₃	125°
45		- " -	109-113°
46		- " -	104-112°
47		- " -	85-86°

Ej.No.	A	R ₁	P.F.
48			215-217°
49	- " -	-CH ₃	127-128°
50	- " -		250-252°
51			273-377°
52			190-194°
53		-CH ₃	120-130°
54	- " -	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	133-137°
55			162-164°
56		- " -	169°

Ej.No.	A	R ₁	P.F.
57		-CH ₃	124-126°

Los compuestos de fórmula I son útiles como agentes quimioterapéuticos. Particularmente son útiles como inhibidores de la proliferación de bacterias, como puede comprobarse in vitro en el ensayo de dilución en series a una concentración de aprox. 0,3 a 50 µg/ml o in vivo en el ratón a dosificaciones de aprox. 5 a 50 mg/kg p.o. ó s.c., contra una variedad de cepas bacterianas, por ejemplo E. coli, Proteus y Klebsiella.

Los compuestos también son útiles como agentes antimicóticos como puede comprobarse in vitro usando diversos micetos, por ejemplo Trichophyton quinckeanum, y Aspergillus fumigatus, a concentraciones de aprox. 25 a 50 µg/ml.

Los compuestos también son útiles en el tratamiento de desórdenes protozoarios, particularmente tricomoniasis, como puede comprobarse in vitro mediante

la determinación de la concentración letal mínima (CLM) en el ensayo de dilución en series después de 48 horas de incubación a 37°. La actividad contra las tricomonas es determinada mediante la adición de la sustancia de ensayo a un cultivo de *T. vaginalis* en un medio CACH [Müller et al. *Angew. Parasitol.* 11, 170 (1970)] a concentraciones de, por ejemplo, 5,6 a 22,5 µg/ml. La actividad contra las tricomonas se confirma in vivo en el ratón a dosificaciones de 5 a 300 mg/kg.

10 Para el uso como inhibidores de la proliferación de bacterias y como agentes contra las tricomonas, una dosificación diaria adecuada indicada es de 300 a 800 mg y 250 a 700 mg, respectivamente, aplicada convenientemente en dosis divididas de 75 a 400 mg o 62,5 a 15 350 mg, respectivamente, dos a cuatro veces por día, o en forma de preparación de acción retardada. Para el uso como antimicóticos, los compuestos pueden administrarse convenientemente tópicamente, por ejemplo en forma de un ungüento conteniendo, por ej., de 5 a 50 mg 20 del compuesto por gramo de ungüento.

Los compuestos pueden emplearse en la forma hidroxil libre o en forma de sales quimioterapéuticamente aceptables (el átomo de hidrógeno del grupo hidroxil

estando reemplazado por un equivalente monovalente de un catión). Tales formas de sal poseen el mismo orden de actividad como las formas hidroxil libres. Las sales adecuadas incluyen las sales de metal alcalino.

5 Los compuestos pueden ser mezclados con los soportes o diluyentes farmacéuticamente aceptables de por sí conocidos, y con otros excipientes, y pueden administrarse en formas tales como tabletas, cápsulas o soluciones inyectables.

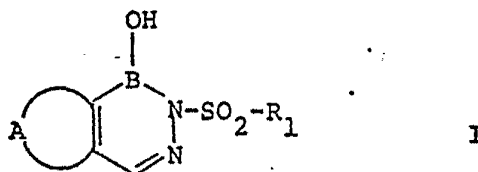
10 Muchos de los compuestos de fórmula I están comprendidos en amplias divulgaciones genéricas del arte previo. Sin embargo, el arte previo no da a conocer específicamente cualquiera de los compuestos de fórmula Ia. Además, los compuestos de fórmula Ia, y particularmente

15 las clases preferidas de compuestos que se indican, poseen propiedades ventajosas que están relacionadas con la generalidad de los compuestos revelados específicamente en el arte previo, por ejemplo en cuanto al nivel de actividad, particularmente en relación con la toxicidad.


20 Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

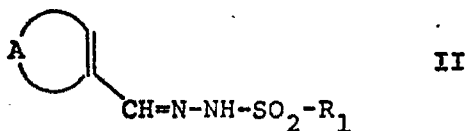
1. Procedimiento para preparar derivados de diazaborina, de formula I,



en donde R_1 es alquilo o un radical monocíclico o poli-
cíclico carbocíclico aromático o hetero-
cíclico, no sustituido o sustituido una o
5 más veces por alquilo, alquiltio, acilamino,
halógeno, amino o nitro,

y A es un anillo bencénico, naftalénico, furánico,
pirrólico o tiofénico fundido, no sustituido
10 o sustituido una o más veces por alquilo,
alquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo,
aralquilsulfonilo, acilamino; un grupo
 $-NR_2R_3$, en donde R_2 y R_3 son idénticas o di-
ferentes y significan hidrógeno o alquilo
15 inferior; hidroxilo, ciano, carboxilo; un grupo
 $-N$  $N-R_4$, en donde R_4 es hidrógeno, alqui-
lo inferior o formilo; halógeno, o cuando
A es un anillo pinol, aralquilo;

caracterizado porque se cicliza un compuesto de fórmula II,



en donde A y R₁ tienen los significados previamente indicados,

5 con un compuesto de fórmula III,



en donde X es cloro, bromo o yodo, y

R₅ es hidrógeno, cloro, bromo, yodo, alcoxi inferior, alquiltio inferior, dialquil(inferior)amino, alquilo inferior o arilo,

10 bajo las condiciones de una reacción de Friedel-Crafts y, después de convertir cualquier grupo alquilo o arilo ligado al átomo de boro en el producto resultante a un grupo alcoxi o ariloxi, se hidroliza el producto resultante.

15 2.- Procedimiento para preparar derivados de digzaborina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 22 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 29 AGO. 1978

SANDOZ A. G.

J. M. ROMEZ ACEBO Y POMBA
p. p. Firmado: Alejandro Calle López