



ESPAÑA

(19) ES	(21) NÚMERO	453.420	(20) AT
(22) FECHA DE PRESENTACION	17-11-76		

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NÚMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
47373/75	18-11-75	GRAN BRETAÑA

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(42) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	

(59) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BENZOISOTIAZOLONAS.

(71) SOLICITANTE (S)

BEECHAM GROUP LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Beecham House, Great West Road, Brentford, Middlesex, Inglaterra.

(72) INVENTOR (ES)

KEITH HOWARD BAGGALEY, británico, el cual ha cedido sus derechos a la entidad solicitante.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

UNE MOD. 2100 UTILICÉSE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

CONCEDIDA

1 Esta invención se refiere a una clase de benzoisotiazolonas que son valiosas en el tratamiento profiláctico, y terapéutico de las enfermedades trombóticas. La invención también se refiere a un método para la preparación de estos compuestos
5 y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

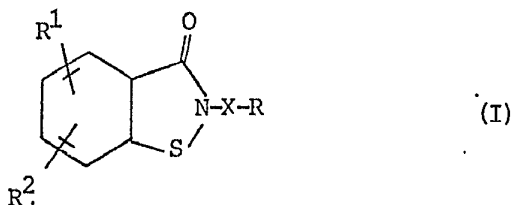
 La trombosis arterial se desarrolla inicialmente a partir de la agregación de plaquetas de la sangre dentro de la arteria. Este agregado puede conducir finalmente a la formación de fibrina y a la formación de un trombo oclusivo consolidado.
10 La terapia más ampliamente utilizada para la trombosis consiste en el uso de los agentes anticoagulantes, que influyen en la coagulación de la sangre. Sin embargo, aunque eficaz en la trombosis venosa, donde el trombo está formado principalmente por fibrina, la terapia anticoagulante no tiene ningún efecto sobre la agregación de plaquetas y, por lo tanto, tiene una eficacia limitada en la trombosis arterial. Ahora se ha aceptado
15 que las drogas anticoagulantes tienen poco que ofrecer en el tratamiento de la trombosis arterial.

 Con el creciente reconocimiento del papel fundamental
20 de las plaquetas en la trombosis, se ha centrado la atención en las drogas que son capaces de inhibir la agregación de plaquetas.

 Ahora se ha encontrado que una clase de benzoisotiazolonas son eficaces en la inhibición de la agregación de plaquetas.
25

1 En consecuencia, esta invención proporciona un com-
puesto de fórmula (I) o una sal de adición de ácido no tóxica
y farmacéuticamente aceptable del mismo cuando hay un átomo de
nitrógeno básico en la molécula:

5



10 donde R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos es
hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo in-
ferior, nitro, amino, acilamino o halógeno o bien R^1 junto con
 R^2 , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, repre-
sentan un radical alquilenos C_3-C_6 u oxialquilen(C_1-C_3)oxi; X
15 representa un enlace o un grupo alquilenos de cadena lineal o
ramificada que contiene de 1 a 12 átomos de carbono y R repre-
senta un anillo heterocíclico nitrogenado o un grupo de fórmu-
la $-NH.R^3$, donde R^3 es un anillo heterocíclico nitrogenado,
estando opcionalmente sustituidos los grupos R y R^3 con un gru-
20 po alquilo inferior, carboxi o alcóxicarbonilo; con las siguien-
tes condiciones:

- (a) cuando X representa un enlace, R no es un grupo pirimidilo,
piridilo, tiazolinilo o benzotiazolilo y
(b) cuando R^1 y R^2 se encuentran en las posiciones 5 y 7 y son
25 hidrógeno o halógeno y X es un grupo alquilenos inferior,

1 entonces R no es un grupo piperidinilo, pirrolidinilo,
morfolinilo o piperazinilo unido a través de un átomo de
nitrógeno del mismo al grupo X.

5 Las sales de adición de ácidos adecuadas son las sales
inorgánicas como los sulfatos, nitratos, fosfatos y boratos e
hidrohaluros, v.g. hidroclozuros, hidrobromuros e hidroyodu-
ros y sales de adición de ácidos orgánicos como acetatos, oxa-
latos, tartratos, maleatos, citratos, succinatos, benzoatos,
ascorbatos, metanosulfonatos y p-toluensulfonatos.

10 Los grupos adecuados para los sustituyentes R^1 y R^2
son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo,
isobutilo, t-butilo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi,
n-butoxi, sec-butoxi, isobutoxi, t-butoxi, cloro, bromo, flúor
y trifluormetilo. Preferiblemente, R^1 es hidrógeno o un grupo
15 metilo o un átomo de cloro. Cuando ni R^1 ni R^2 son hidrógeno,
son preferiblemente alquilo inferior o alcoxi inferior, espe-
cialmente metilo o metoxi.

20 Preferiblemente, R^1 y R^2 se encuentran respectivamen-
te en las posiciones 5 y 6. En una clase adecuada de compuestos,
el sustituyente en la posición 5 es un alquilo inferior.

25 Los grupos alquilenos adecuados para el grupo X son,
por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno, n-pen-
tileno, n-hexileno, n-dodecileno, 1-metiletileno, 1-metilpro-
pileno, 2-metilpropileno, isopropileno e isobutileno. Preferi-
blemente, el grupo X contiene de 1 a 6 átomos de carbono, espe-

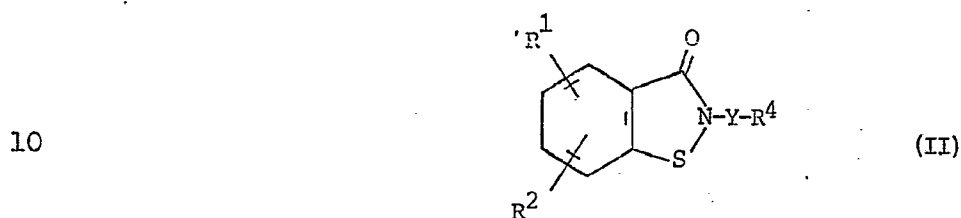
1 cialmente dos átomos de carbono.

Cuando cualquiera de los grupos R o R³ es un anillo heterocíclico nitrogenado, este anillo puede ser aromático o no aromático y la unión al grupo X (en el caso del grupo R) o al grupo NH (en el caso del grupo R³) puede realizarse a través, por ejemplo, del átomo de nitrógeno o de un átomo de carbono. El anillo también puede contener otros heteroátomos, por ejemplo oxígeno o azufre. El grupo R o R³ puede representar anillos individuales o policíclicos y puede contener un total de 5 a 12 átomos. Son ejemplos de estos anillos el pirimidilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, pirrolilo, tiazolilo, tiazolinilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazoli-
10 lo, oxazolilo, oxadiazolilo, purinilo, tetrahydroquinoleílo, tetrahydroisoquinoleílo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzo-
15 tiazolilo, benzoisotiazolonilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 3-aza-biciclo {3.2.2} non-3-ilo, 9-aza-biciclo {3.3.1} non-9-ílo, homopiperidinilo, 2-aza-biciclo {2.2.2} non-2-ilo. Adecuadamente, R o R³ representa 2-piridilo, 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 1-homopiperidinilo, 2-metilpiperidin-
20 1-ilo, 3-aza-biciclo {3.2.2} non-3-ilo o tetrahydroisoquinoleílo.

El grupo R o R³ puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior, carboxi o alcóxicarbonilo. Los grupos alcóxicarbonilo preferidos son grupos alcóxicarbonilo C₁₋₆, por ejemplo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, n-propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxi-
25 carbonilo.

1 carbonilo, sec-butoxicarbonilo y t-butoxicarbonilo. Los grupos alquilo inferiores preferidos son metilo y etilo, especialmente metilo.

De lo anterior se deduce que una clase adecuada de
5 compuestos de acuerdo con esta invención son los de fórmula (II) y sus sales de adición de ácidos no tóxicas y farmacéuticamente aceptables:

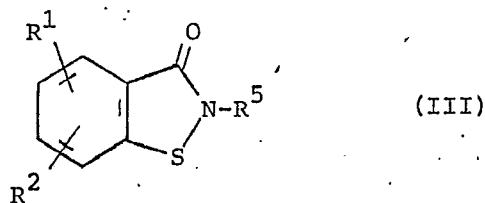


donde R^1 y R^2 son los definidos en relación con la fórmula (I) anterior; Y es una cadena alquilénica lineal o ramificada que
15 contiene de 1 a 12 átomos de carbono y R^4 es un anillo aromático nitrogenado. Los grupos R^4 adecuados son pirimidilo, piridilo y tiazolilo. Entre los compuestos específicos de fórmula (II) se encuentran los siguientes:

2- $(\beta$ -2'-piridiletil)-1,2-benzoisotiazol-3-ona
20 hidrocioruro de 2- $(\beta$ -2'-piridiletil)-1,2-benzoisotiazol-3-ona
hidrocioruro de 6-cloro-2- $(\beta$ -2'-piridiletil)-1,2-benzoisotiazol-3-ona
hidrocioruro de 5-cloro-2- $(\beta$ -2'-piridiletil)-1,2-benzoisotiazol-3-ona
25 hidrocioruro de 5-metil-2- $(\beta$ -2'-piridiletil)-1,2-benzoisotiazol-3-ona

1 zol-3-ona
 5,6-dimetil-2-(β -2'-piridiletíl)-1,2-benzoisotiazol-3-ona
 6-nitro-2-(β -2'-piridiletíl)-1,2-benzoisotiazol-3-ona
 6-amino-2-(β -2'-piridiletíl)-1,2-benzoisotiazol-3-ona
 5 6-acetilamino-2-(β -2'-piridiletíl)-1,2-benzoisotiazol-3-ona
 5,6-dicloro-2-(3'-piridilmetil)-1,2-benzoisotiazol-3-ona
 2- β -(4-metil-2-tiazolil)etil-1,2-benzoisotiazol-3-ona
 5-metil-2- β -(4-metil-2-tiazolil)etil-1,2-benzoisotiazol-3-ona.

10 Otra subclase de compuestos dentro de esta invención
 son los de fórmula (III) y sus sales de adición de ácidos no
 tóxicas y farmacéuticamente aceptables, conteniendo un átomo
 de nitrógeno básico:

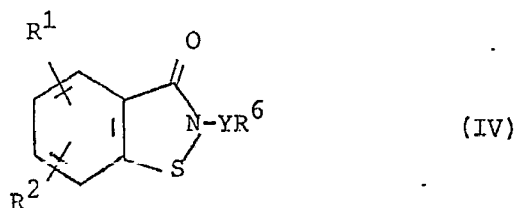


20 donde R^1 y R^2 son los definidos en relación con la fórmula
 (I) anterior y R^5 es tiazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo,
 morfolinilo, piperazinilo, 3-aza-biciclo{3.2.2}non-3-ilo, 9-
 aza-biciclo{3.3.1}non-9-ilo, homopiperidinilo y 2-aza-bici-
 clo{2.2.2}non-2-ilo.

25 Entre los compuestos específicos de fórmula (III) se
 encuentran los siguientes:
 2-(morfolino)-1,2-benzoisotiazol-3-ona

1 2-(tiazol-2-il)-1,2-benzoisotiazol-3-ona.

Otra clase dentro de esta invención son los compues-
tos de fórmula (IV) y sus sales de adición de ácidos no tóxi-
cas y farmacéuticamente aceptables, que contienen un nitrógeno
5 básico:



10

donde R¹ y R² son los definidos en relación con la fórmula
(I) anterior, Y es una cadena alquilénica lineal o ramificada
conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono y R⁶ es 3-aza-bici-
clo{3.2.2}non-3-ilo, 9-aza-biciclo{3.3.1}non-9-ilo, homopipe-
ridinilo y 2-aza-biciclo{2.2.2}non-2-ilo o 1,2-benzoisotiazol-
3-on-2-ilo y tetrahidroisoquinoleílo. Entre los compuestos
específicos de fórmula (IV) se encuentran los siguientes:

15

hidrocloruro de 2-β-(3-aza-biciclo{3.2.2}non-3-il)etil-1,2-
benzoesotiazol-3-ona

20

5,6-dicloro-2-β-(1-pirrolidinil)etil-1,2-benzoesotiazol-3-ona

hidrocloruro de 5,6-dicloro-2-β-(1-pirrolidinil)etil-1,2-benzo-
isotiazol-3-ona

5,6-dicloro-2-β-(3-aza-biciclo 3.2.2 non-3-il)etil-1,2-benzo-
isotiazol-3-ona

25

hidrocloruro de 2-β-(homopiperidin-1-il)etil-1,2-benzoesotiazol-

1

3-ona

1,2-bis(1,2-benzisotiazol-3-on-2-il)etano

5,6-dimetoxi-2-β-(3-aza-biciclo{3.2.2}non-3-il)etil-1,2-benzo-
isotiazol-3-ona

5

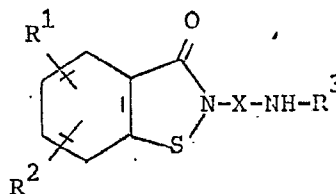
5,6-dimetil-2-β-(3-aza-biciclo{3.2.2}non-3-il)etil-1,2-benzoiso-
tiazol-3-ona

2-β-(9-aza-biciclo{3.3.1}non-9-il)etil-1,2-benzisotiazol-3-ona
hidrocloruro de 2-β(N-tetrahidroisoquinoleiletil)-1,2-benzoiso-
tiazol-3-ona.

10

Otro grupo de compuestos de esta invención son los de
fórmula (V) y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente
aceptables, que contienen un átomo de nitrógeno básico:

15



(V)

20

donde R¹, R², R³ y X son los definidos en relación con la fór-
mula (I) anterior. Entre los compuestos específicos de fórmu-
la (V) se encuentran los siguientes:

2-{2'-piridilaminometil}-1,2-benzisotiazol-3-ona

2-{4'-piridilaminometil}-1,2-benzisotiazol-3-ona

2-{5'-etoxicarboniltiazol}-2'-il)aminometil -1,2-benzisotia-
zol-3-ona.

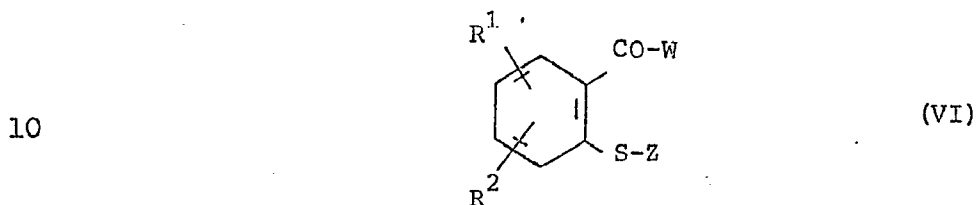
25

Otros compuestos específicos comprendidos dentro de

1 esta invención son los siguientes:
oxalato de 5-metil-2-(β-1-pirrolidiniletíl)-1,2-benzoisotiazol-
3-ona

5 5,6-dimetil-2-(β-1-pirrolidiniletíl)-1,2-benzoisotiazol-3-ona
2-{β-(2-metil-1-pirrolidinil)etil}-1,2-benzoisotiazol-3-ona.

Los compuestos de esta invención pueden prepararse por
reacción de un compuesto de fórmula (VI):



donde R¹ y R² son los definidos en relación con la fórmula (I)
anterior y W y Z son iguales o diferentes y cada uno de ellos
15 representa un átomo de halógeno, con un compuesto de fórmula
(VII):

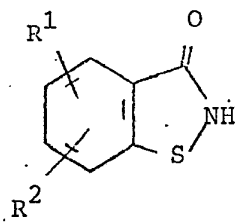


donde X y R son los definidos en relación con la fórmula (I)
anterior.

20 Preferiblemente W es cloro y Z es cloro o bromo. Los
disolventes adecuados para la reacción son tetracloruro de
carbono u otros disolventes hidrocarburoados halogenados.

Un segundo método para la preparación de los compues
tos de fórmula (I) comprende la reacción de un compuesto de
25 fórmula (VIII) o una sal del mismo:

1



(VIII)

5

donde R^1 y R^2 son los definidos en relación con la fórmula (I) anterior, con un compuesto de fórmula (IX):



10

donde X y R son los definidos en relación con la fórmula (I) anterior y Q es un grupo fácilmente desplazable. Adecuadamente, Q es un átomo de halógeno. Preferiblemente el compuesto (VIII) se utiliza en forma de sal metálica alcalina, por ejemplo la sal sódica.

15

En esta reacción puede utilizarse un disolvente como dimetilformamida o dimetilsulfóxido, preferiblemente a temperaturas elevadas. En general, también se forma el 3-éter correspondiente y el producto deseado puede separarse por cristalización, destilación y técnicas cromatográficas.

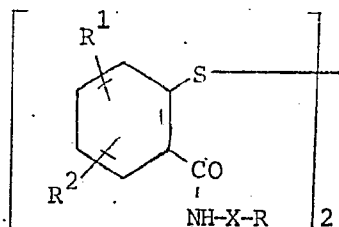
20

Si se desea, el compuesto intermedio (IX) puede formarse in situ en la reacción. Por ejemplo, para los compuestos de fórmula (I) donde X representa un grupo CH_2 , este proceso puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto (VIII) con una amina $R-NH_2$ en presencia de formaldehído.

25

Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula (X):

1



(X)

5

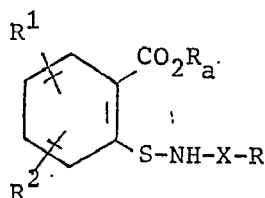
donde R^1 , R^2 , X y R son los definidos en relación con la fórmula (I) anterior, con una base o con cloro o bromo.

10

Las bases adecuadas son hidróxido sódico al 10 % u otros álcalis acuosos y la reacción puede llevarse a cabo a la temperatura ambiente o a temperaturas elevadas. Si se emplea cloro en esta reacción, puede hacerse borbotear a través de una solución del compuesto (X) en un disolvente inerte como tetracloruro de carbono.

15

Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula (XI):



(XI)

20

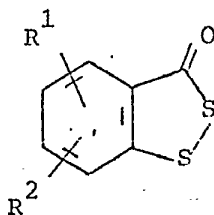
donde X, R, R^1 y R^2 son los definidos con respecto a la fórmula (I) anterior y CO_2R_a es un grupo éster carboxílico, con una base.

25

Adecuadamente, el grupo R_a es un grupo alquilo o arilo. Las bases adecuadas para la reacción son los alcóxidos de me-

1 talcs alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos e hidróxido
de tetrametilamonio en alcoholes inferiores.

Los compuestos de fórmula (I) donde X representa un
enlace pueden prepararse por un procedimiento que consiste en
5 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XII):



(XII)

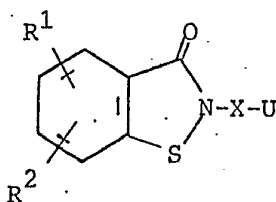
10

donde R^1 y R^2 son los definidos en relación con la fórmula (I)
anterior, con una amina $R-NH_2$, donde R es el definido en rela-
ción con la fórmula (I) anterior.

Esta reacción puede llevarse a cabo convenientemente
15 en un alcohol inferior, a temperaturas elevadas.

Los compuestos de fórmula (I) donde R representa un
anillo heterocíclico nitrogenado unido al grupo X a través
de L. nitrógeno del anillo, o un grupo $-NH-R^3$, pueden prepa-
rarse por reacción de un compuesto de fórmula (XIII):

20

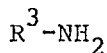


(XIII)

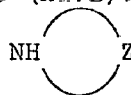
25

donde R^1 , R^2 y X son los definidos en relación con la fórmu-

1 la (I) anterior y U representa un grupo fácilmente desplazable,
con un compuesto de fórmula (XIVA) o (XIVB):



(XIVA)



(XIVB)

5 R^3 es el definido en relación con la fórmula (I) anterior y
Z es el resto de un anillo heterocíclico.

Adecuadamente, el grupo U es un átomo de halógeno,
por ejemplo cloro o bromo o un grupo sulfoniloxi sustituido,
por ejemplo p-toluensulfoniloxi o metanosulfoniloxi.

10 La reacción puede efectuarse adecuadamente en un di-
solvente hidrocarbonado como tolueno, a una temperatura ele-
vada de 100 a 120° por ejemplo.

15 La invención también proporciona una composición far-
macéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) junto con
por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Como es práctica común, estas composiciones habitual-
mente van acompañadas por directrices escritas o impresas pa-
ra uso en el tratamiento médico implicado, en este caso como
agente para inhibir la agregación de plaquetas o la formación
de trombos.

25 Las composiciones pueden ser formuladas para su admi-
nistración por cualquier vía, aunque se prefiere la administra-
ción oral. Las composiciones pueden adoptar la forma de table-
tas, cápsulas, polvos, gránulos, píldoras o preparados líqui-
dos, como soluciones o suspensiones orales o parenterales es-

1 t eriles.

Las tabletas y c apsulas para administración oral pueden encontrarse en forma de dosis unitarias y pueden contener excipientes convencionales como agentes ligantes, por ejemplo jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubricantes para la formación de tabletas, por ejemplo estearato magnésico, talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo almidón de patata; o agentes humectantes aceptables como laurilsulfato sódico. Las tabletas pueden ser recubiertas por métodos conocidos en la práctica farmacéutica normal. Los preparados líquidos orales pueden adoptar la forma de, por ejemplo, suspensiones, soluciones o emulsiones acuosas u oleosas, jarabes o elixires o pueden presentarse como producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su empleo. Estos preparados líquidos pueden contener aditivos convencionales como agentes suspensores, por ejemplo sorbitol, jarabe, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsificantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábica; vehículos no acuosos (entre los que pueden encontrarse aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos como glicerina, propi-

1 lenglicol ó alcohol etílico; preservativos, por ejemplo p-hi-
droxibenzoato de metilo o de propilo o ácido sórbico y, si se
desea, agentes aromatizantes o colorantes convencionales. Tam-
bién si se desea, el compuesto puede incorporarse a un produc-
5 to alimenticio, por ejemplo en forma de galleta.

Para administración parenteral, las dosis unitarias
fluídas se preparan utilizando el compuesto y un vehículo esté-
ril, siendo preferido el agua. El compuesto, de acuerdo con el
vehículo y la concentración utilizada, puede estar suspendido
10 o disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el
compuesto puede disolverse en agua para inyección y esterili-
zarse por filtración antes de introducirlo en un vial o ampo-
lla adecuados y cerrar. Ventajosamente, pueden disolverse en
el vehículo coadyuvantes como anestésicos locales, preserva-
15 tivos y ágentes reguladores del pH. Para aumentar la estabi-
lidad, la composición puede ser congelada después de introdu-
cida en el vial y eliminar el agua a vacío. El polvo liofiliza-
do seco se cierra después en el vial y se suministra un vial
acompañante de agua para inyección para reconstituir el líqui-
do antes de su uso. Las suspensiones parenterales se preparan
20 prácticamente de la misma forma a excepción de que el compues-
to está suspendido en el vehículo en lugar de estar disuelto
y la esterilización no puede realizarse por filtración. El
compuesto puede ser esterilizado exponiéndolo a los vapores de
25 óxido de etileno antes de suspenderlo en un vehículo estéril.

1 Ventajosamente, se incluye en la composición un agente tensoactivo o humectante para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

5 Las composiciones pueden contener de 0,1 a 99 % en peso, preferiblemente de 10 a 60 % en peso, del material activo de acuerdo con el método de administración. Cuando las composiciones están constituidas por dosis unitarias, cada unidad contendrá preferiblemente de 1 a 500 mg del ingrediente activo.

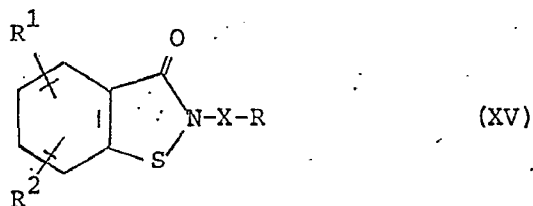
10 La dosis empleada para el tratamiento de adultos dependerá naturalmente de las características de respuesta a la dosis del ingrediente activo particular y también del volumen sanguíneo y del estado del paciente, pero normalmente será del orden de 0,01 a 30 mg/kg/día, de acuerdo con la vía y frecuencia de administración. La dosis preferida es de 10 a 15 500 mg por vía oral, una a tres veces al día, para un adulto humano.

20 Las composiciones de la invención son útiles para la administración a seres humanos y animales para evitar la formación de coágulos, por ejemplo después de operaciones quirúrgicas, para evitar la trombosis post-operatoria; en pacientes geriátricos para evitar los ataques isquémicos cerebrales transitorios y para la profilaxis a largo plazo después de infartos y ataques de miocardio.

25 Los compuestos de fórmula (I) también pueden tener aplicación en el almacenamiento de sangre completa en los ban-

1 cos de sangre y de la sangre completa a ser utilizada en
las máquinas pulmón-corazón o a circular a través de órganos,
v.g. corazón y riñones, que han sido extraídos de un cadáver
y antes de su trasplante.

5 Por consiguiente, esta invención también proporciona
un procedimiento para la inhibición de la agregación de pla-
quetas in vitro, que consiste en agregar un compuesto de fór-
mula (XV), o una sal de adición de ácido farmacéuticamente
aceptable del mismo, conteniendo un átomo de nitrógeno básico
10 en la molécula:



15 donde R¹ y R² son iguales o diferentes y cada uno de ellos
es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo
inferior, nitro, amino, acilamino o halógeno y R¹ junto con
R², cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, repre-
sentan un radical alquilenos C₃-C₆ u oxialquilen(C₁-C₃)oxi;

20 X representa un enlace o un grupo alquilénico de ca-
dena lineal o ramificada, conteniendo de 1 a 12 átomos de
carbono y

25 R representa un anillo heterocíclico nitrogenado o
un grupo de fórmula -NH.R³, donde R³ es un anillo heterocíclico

1 co nitrogenado, estando opcionalmente sustituidos los grupos
R y R³ con un grupo alquilo inferior, carboxi o alcoxicarbo-
nilo; a sangre completa o a concentrados ricos en plaquetas.

5 La dosis para esta adición es preferiblemente de 0,01
a 50 microgramos/ml de sangre completa.

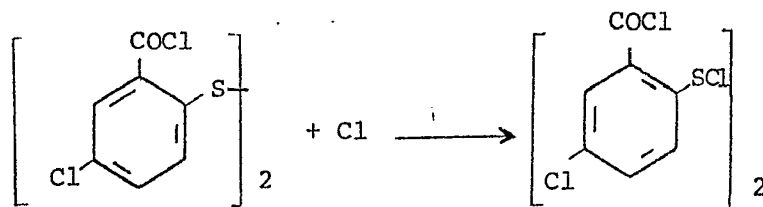
La invención también proporciona una composición que
comprende sangre completa y un compuesto de fórmula (XV) o
una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del
mismo, conteniendo un átomo de nitrógeno básico en la molé-
10 cula.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de
algunos de los compuestos de esta invención.

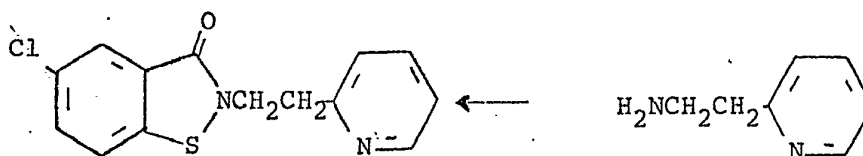
EJEMPLO 1

Hidrocloruro de 5-cloro-2-[β-(2-piridil)etil]-1,2-benzoisotia-
15 zol-3-ona

15



20



25

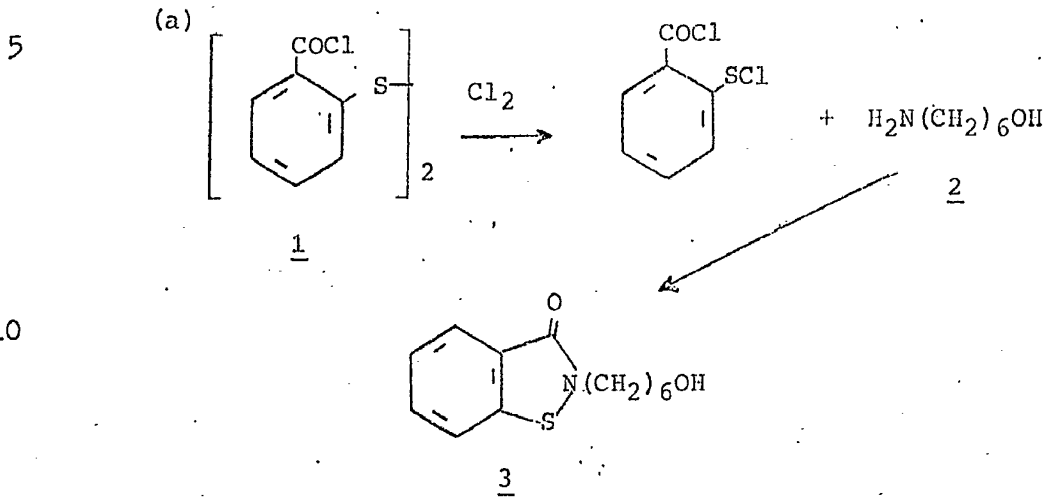
1 Por una suspensión de 4,12 g (0,01 moles) de cloruro de
5,5'-dicloro-2,2'-ditiodibenzoílo en 100 ml de CCl_4 seco se
hace pasar cloro hasta que la disolución es completa (aproxima-
damente hora y media) y el exceso de cloro se elimina hacien-
do pasar nitrógeno a través de la solución. Después se filtra
5 la solución y se agrega sobre otra solución de 7,32 g (0,05
moles) de 2-(2-aminoetil)piridina en 100 ml de CCl_4 seco en
un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500 ml de capacidad,
provisto de un tubo desecador y agitador. Una vez completada
10 la adición (alrededor de media hora), la solución se agita
a la temperatura ambiente durante una hora más. La mezcla de
reacción se lava con agua y después se extrae con una solución
de HCl 2N. El extracto ácido se alcaliniza con solución de hi-
dróxido sódico 2N y se extrae con diclorometano. El extracto
15 orgánico se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se eva-
pora el disolvente para dar la base libre cruda. Esta se di-
suelve en alcohol isopropílico y se pasa por la solución clo-
ruro de hidrógeno para formar la sal. Después de separar el
isopropanol a presión reducida, el hidrocloruro resultante
20 se recristaliza en etanol (3,5 g, 68 %), p.f. 178-181°C.

25

1

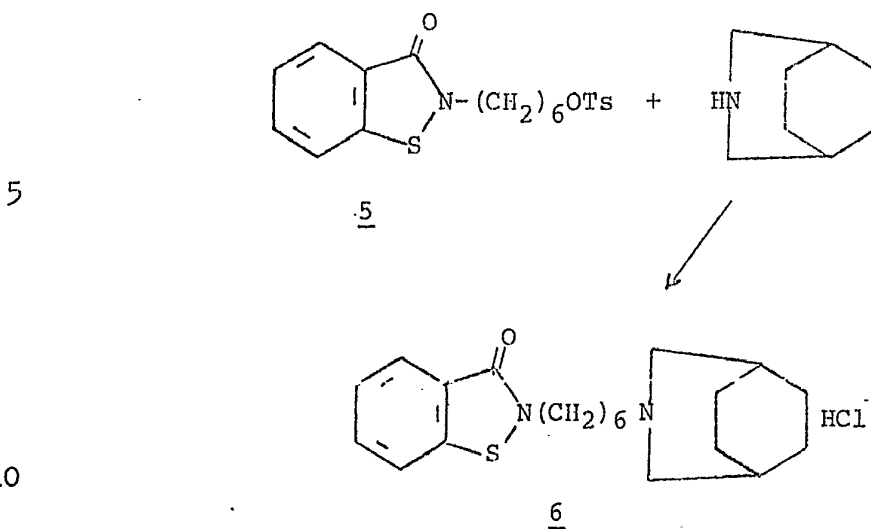
EJEMPLO 2

Hydrocloruro de 2-(6-(3-aza-biciclo[3.2.2]non-3-il)hexil)-1,2-
benzoisotiazol-3-ona



Se hace pasar cloro a través de una suspensión de 6,8 g (0,01 moles) de cloruro de 2,2'-ditiodibenzóilo (1) en 100 ml de CCl_4 seco hasta que la disolución es completa; después el exceso de cloro se elimina con una corriente de nitrógeno. A continuación se filtra la solución y se agrega lentamente y agitando a una solución de 7,02 g (0,06 moles) de 6-aminohexanol en 100 ml de CCl_4 seco a 0°C . Una vez completada la adición (30 minutos), la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora más y después se lava con agua. Se seca la solución orgánica (sulfato magnésico anhidro) y por filtración y separación del disolvente a presión reducida se obtiene el com

1 (c)



15 Se calienta a reflujo durante 5 horas una solución de 4,05 g (0,01 moles) del tosilato 5 y 1,25 g (0,01 moles) de 3-aza-biciclo {3.2.2} moneno en 100 ml de tolueno. Después la mezcla se extrae con una solución de HCl al 10 % y el extracto ácido se alcaliniza con solución de hidróxido sódico al 10 %.

20 El producto 6 crudo se aísla por extracción con diclorometano en la forma habitual. El hidrocioruro se prepara disolviendo la base cruda en alcohol isopropílico y pasando cloruro de hidrógeno gaseoso a través de la solución. Por separación del disolvente se obtiene una goma que solidifica al triturarla con acetona. Por recristalización del sólido en metanol se obtiene el producto 6 puro (3,4 g, 72 %), p.f. 167-169°.

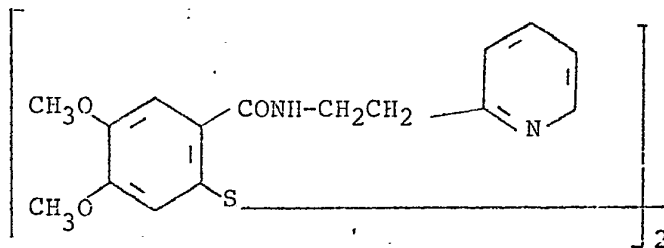
25

1

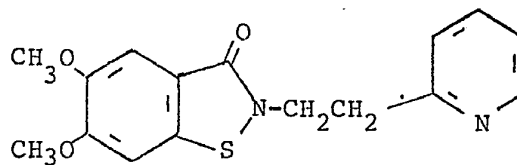
EJEMPLO 3

5,6-Dimetoxi-2-[β-(2-piridil)etil]-1,2-benzoisotiazol-3-ona

5



10



15

8

20

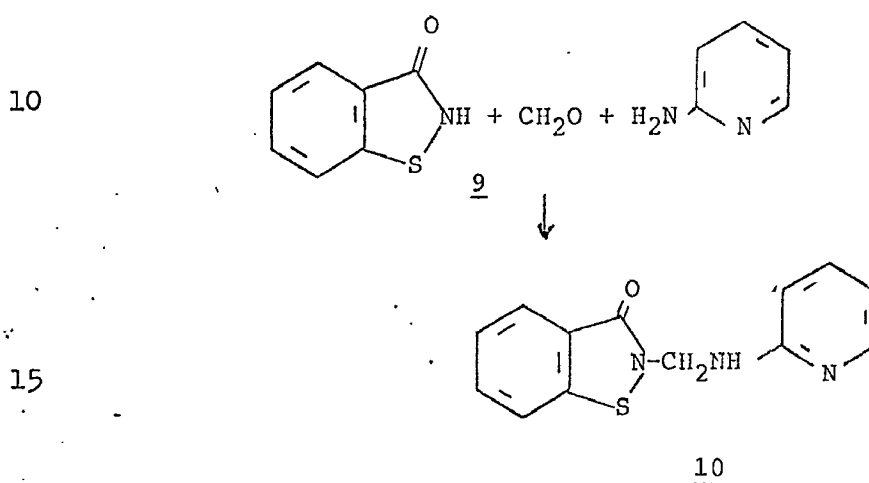
25

A una suspensión de 2,0 g (4,32 milimoles) de cloruro de 4,4',5,5'-tetrametoxi-2,2'-ditiodibenzoílo en 100 ml de éter seco conteniendo 4 ml de piridina se añaden gota a gota y agitando a la temperatura ambiente 1,60 g (13,0 milimoles) de 2-(2-aminoetil)piridina en 50 ml de éter seco. La mezcla se agita durante una hora y se deja en reposo durante 18 horas antes de evaporar el disolvente a presión reducida. Una solución del residuo en diclorometano se lava con agua y después se sacude con ácido clorhídrico 2N. La capa ácida se alcaliniza con solución acuosa de hidróxido sódico al 10 % y la

1 mezcla se extrae dos veces con diclorometano. Se combinan los
extractos orgánicos y se secan sobre sulfato magnésico. Por
separación del disolvente se obtiene un sólido amarillo que
se recristaliza en isopropanol dando el producto 6 en forma
5 de agujas de color crema (1,18 g, 43 %), p.f. 154,5-156,5°

EJEMPLO 4

2-{2'-Piridilaminometil}-1,2-benzoisotiazol-3-ona

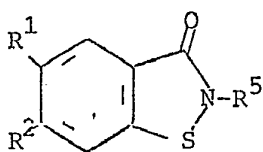


A una solución de 1,5 g (0,01 moles) de 1,2-benzoisotiazol-3-ona (9) y 1 g (0,0106 moles) de 2-aminopiridina en 20 ml de etanol se añaden 2 ml de una solución de formalina y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 3 días. Después de separar el disolvente a presión reducida, el residuo se recoge en éter y se lava con agua. La capa etérea se seca (sulfato magnésico) y, después de separar el éter, el pro

1 ducto crudo se cristaliza en etanol para dar el producto 10
puro (0,55 g, 27 %), p.f. 168-170° (desc.).

EJEMPLOS 5-8

5 Los siguientes compuestos se preparan por el método
descrito en el Ejemplo 1:



10

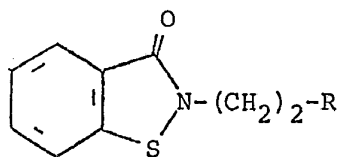
Ej. n°	R ¹	R ²	R ⁵	P.f. (°C)	Rendimien to (%)
5	H	H	morfolinilo	122-3°	60
6	Cl	H	2-piridilo	239-239,5°	55
7	Cl	H	2-pirimidinilo	275-9°	31
8	H	H	tiazol-2-ilo	240,2°	32

15

EJEMPLOS 9-21

Los siguientes compuestos se preparan utilizando el
método indicado:

20



25 |

Ej. n°	R ¹	R ²	R	P. f. (°C)	Rendimien to (%)	Preparado por el método del Ej. n°
9	H	H	2-piridilo.HCl	183-5°	62	1
10	CH ₃	H	2-piridilo.HCl	176-8°	65	1
11	H	Cl	2-piridilo.HCl	172-3°	58	1
12	Cl	Cl	2-piridilo	167,5-70°	35	3
13	H	H	3-aza-biciclo {3.2.2} non-3-ilo.HCl	238-245° (desc.)	80	2
14	Cl	Cl	3-aza-biciclo {3.2.2} non-3-ilo	160-2°	60,5	2
15	CH ₃ O-	CH ₃ O-	3-aza-biciclo {3.2.2} non-3-ilo.HCl	229-32°	63	3
16	Cl	Cl	1-pirrolidinilo	152,5-154,5°	38	1
17	Cl	Cl	1-pirrolidinilo.HCl	243-5° (desc.)	17	1
18	CH ₃ O-	CH ₃ O-	1-pirrolidinilo.HCl	223-5°	39	3
19	H	H	1-homopiperidinilo.HCl	178-80°	55	2
20	H	H	N-1,2,3,4-tetrahidroisquinolefio.HCl	180-95° (desc.)	60	2
21	H	H	1,2-benzoisotiazol-3-on-2-ilo	210-11°	50	2

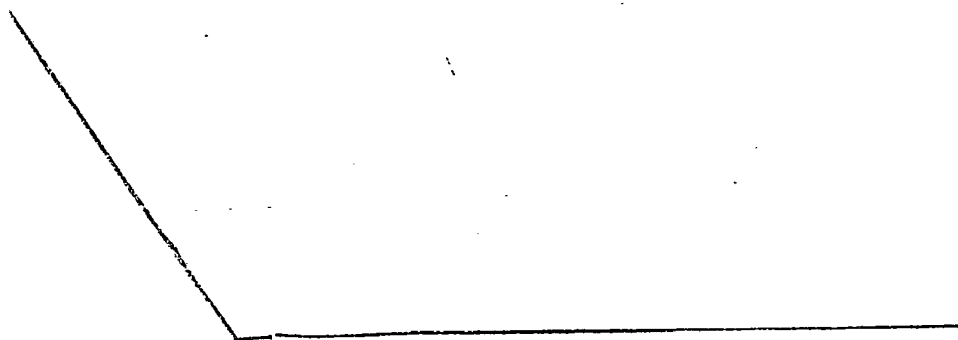
1

Ej. n°	R ¹	R ²	R	
5	H	H	2-piridilo.HCl	18
10	CH ₃	H	2-piridilo.HCl	17
	H	Cl	2-piridilo.HCl	17
	Cl	Cl	2-piridilo	16
	H	H	3-aza-biciclo {3.2.2} non-3-ilo.HCl	238
	Cl	Cl	3-aza-biciclo {3.2.2} non-3-ilo	160
10	CH ₃ O-	CH ₃ O-	3-aza-biciclo {3.2.2} non-3-ilo.HCl	229
	Cl	Cl	1-pirrolidinilo	152
	Cl	Cl	1-pirrolidinilo.HCl	243
	CH ₃ O-	CH ₃ O-	1-pirrolidinilo.HCl	223
	H	H	1-homopiperidinilo.HCl	178
15	H	H	N-1,2,3,4-tetrahidroisóquinoleilo.HCl	180
	H	H	1,2-benzoisotiazol-3-on-2-ilo	210

20

25

R	P.f. (°C)	Rendimien to (%)	Preparado por el método del Ej. n°
	183-5°	62	1
	176-8°	65	1
	172-3°	58	1
	167,5-70°	35	3
non-3-ilo.HCl	238-245° (desc.)	80	2
non-3-ilo	160-2°	60,5	2
non-3-ilo.HCl	229-32°	63	3
	152,5-154,5°	38	1
	243-5° (desc.)	17	1
	223-5°	39	3
.HCl	178-80°	55	2
oisóquínoleílo.HCl	180-95° (desc.)	60	2
-3-on-2-ilo	210-11°	50	

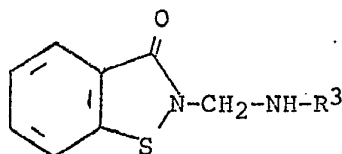


1

EJEMPLOS 22-23

Los siguientes compuestos se preparan utilizando el método descrito en el Ejemplo 4:

5

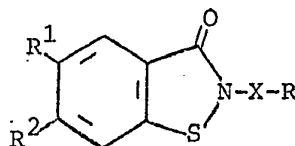


Ej. n°	R ³	P.f. (°C)	Rendimien to (%)
22	(4-Etoxicarbonil)tiazol-2-ilo	234-6°	39
23	4-piridilo	218-9°	28

EJEMPLOS 24-25

Los siguientes compuestos se preparan utilizando el método descrito en el Ejemplo 1:

1.5



20

Ej. n°	R ¹	R ²	X	R	P.f. (°C)	Rendimien to (%)
24	Cl	Cl	-CH ₂ -	3-piridilo	208°	25
25	CH ₃	H	-(CH ₂) ₂ -	1-pirrolidino (sal oxalato)	165°	53

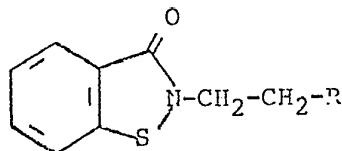
25

1

EJEMPLOS 26-27

Los siguientes compuestos se preparan por el método descrito en el Ejemplo 2:

5



Ej. n°	R	P.f. (°C)	Rendimiento (%)
26	tetrahidroquinoleilo (hidrocloruro) 1/2 H ₂ O	180-195 (desc.)	50
27	2-metilpiperidinilo (hidrocloruro)	223-5	43

10

EJEMPLO 28

Se prepara 5,6-dimetil-1-(β-1-pirrolidiniletil)-1,2-benzoisotiazol-3-ona por el método descrito en el Ejemplo 3, p.f. 105-107°C.

15

EJEMPLO 29

Se agrega en una parte una solución de 0,89 g, 5,6. mol. de bromo en 10 ml. de tetracloruro de carbono a una suspensión agitada de 3,1 g. 5,6 m moles de N, N'-bis-[2-(4-metil-2-tiazolil)etil]-2, 2'-ditio-bis-benzamido en 50 ml. de tetracloruro de carbono.

20

La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. El o-bromotiol-N-[2-(4-metil-2-tiazolil)etil]-benzamida se filtra, se lava con tetracloruro de carbono y posteriormente se suspende en 30 ml. de ácido acético glacial y se calienta a reflujo durante 20 minutos.

25

1 La mezcla de reacción se enfría, el ácido acético se separa a vacío y el residuo se basifica con 10% de una solución de hidróxido de sodio acuosa.

5 La mezcla se diluye en 50 ml. de agua, se extracta con 2 x 50 ml. de diclorometano y se seca la fase orgánica en Mg SO₄ anhidrido. La separación del agente secador y el disolvente da 3 g. de una goma, la cual después de cromatografía sobre alúmina con diclorometano como eluyente da 2,1 g. de
10 p.f. 82-83°, rendimiento 68%.

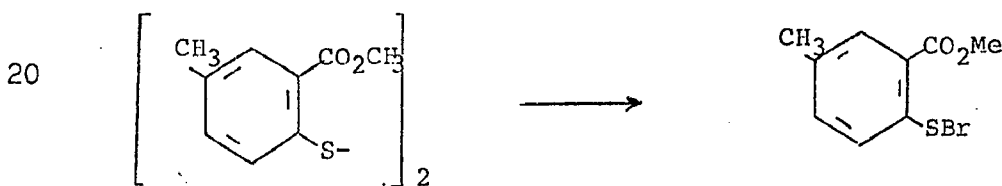
EJEMPLO 30

Se prepara el 2-β-(4-metil-2-tiazolil)etil-5-metil-1,2-benzisotiazol-3-ona de forma similar a la descrita en el ejemplo 29. p.f. 129-130°, rendimiento 42%.

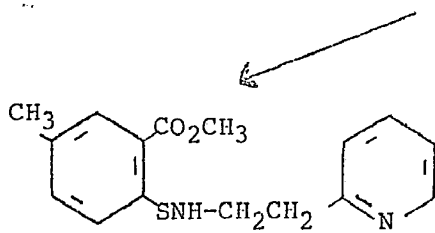
15

EJEMPLO 31

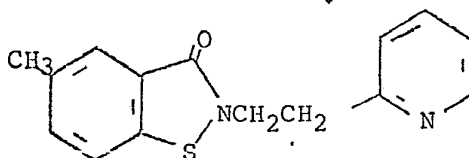
Preparación de 5-metil-2-(β-2'-piridiletil)-1,2-benzisotiazol-3-ona



1



5



A una suspensión agitada de 5 g (4 milimoles) de 2,2'-
 10 ditio-5,5'-dimetildibenzoato de dimetilo en 35 ml de tetraclo-
 ruro de carbono a la temperatura ambiente se añade, a lo lar-
 go de 15 minutos, una solución de 2,21 g (14 milimoles) de
 bromo en 20 ml del mismo disolvente. La mezcla se agita a la
 temperatura ambiente durante 30 minutos más y después se agre-
 15 ga gota a gota, a lo largo de 15 minutos, a una solución de
 3,52 g (29 milimoles) de 2-(2-aminoetil)piridina y 2,93 g
 (29 milimoles) de trietilamina en 35 ml de tetracloruro de car-
 bono. Se continúa agitando durante 30 minutos más y después
 la mezcla se calienta a reflujo durante una hora. Se enfría
 20 la mezcla de reacción, se diluye con 100 ml de cloroformo y
 se lava bien con agua (2. x 100 ml). La capa orgánica se seca
 sobre sulfato magnésico anhidro. Por separación del disolvente
 se obtienen 9,45 g de N-(β-2'-piridiletil)-2-metoxicarbonil-
 4-metilbencenosulfenamida en forma de aceite.

25

Este material crudo en 40 ml de etanol se trata con

1 una solución de 0,12 g de hidróxido sódico en 10 ml de etanol
y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. Se separa
el etanol a presión reducida y el residuo se reparte entre
100 ml de agua y 50 ml de cloroformo. La capa orgánica se la-
5 va con 100 ml de agua, se seca sobre sulfato magnésico anhi-
dro y se separa el disolvente a presión reducida. El residuo
se purifica por cromatografía en alúmina empleando diclorome-
tano como eluyente para dar 5,0 g (67 %) de 5-metil-2-(β -2'-
piridiletil)-1,2-benzoisotiazol-3-ona, p.f. 103-105°C (etanol
acuoso).

10 DATOS BIOLOGICOS

Los compuestos de los ejemplos anteriores fueron some-
tidos a ensayo para determinar su capacidad de inhibición de
la agregación de plaquetas in vitro, como sigue:

15 Se toman 20 ml de sangre humana en una jeringa de
plástico e inmediatamente se anticoagula mezclándola con 0,1
volúmenes de solución al 3,8 % en peso/volumen de dihidrato
de citrato trisódico. Se prepara plasma rico en plaquetas
(PRP) centrifugando la sangre anticoagulada a 180 g durante
12 minutos, a la temperatura ambiente. Se suspende colágeno
20 (3x-tendón de Aquiles bovino) en solución salina al 0,9 % en
peso/volumen, empleando un emulsificador mezclador comercial.
El PRP se mezcla con 0,1 volúmenes de solución salina (con-
trol) o de compuesto disuelto en solución salina y se incuba
25 a 37° durante 3 minutos, antes de la adición del colágeno.
Se añaden compuestos insolubles en agua al PRP, disueltos en

1 0,005 volúmenes de dimetilformamida, incluyendo el disolvente en los controles cuando sea apropiado. La concentración final de cada compuesto es de 100µM.

5 La agregación de plaquetas en respuesta al colágeno se mide fotométricamente (Born, G.V.R., 1962, Nature, 194, 927) en un agregómetro Bryston conectado a un registro gráfico lineal Vitatron. La actividad de cada compuesto se expresa como porcentaje de inhibición de la respuesta de agregación a una dosis de colágeno que produce justamente un cambio máximo en la transmisión de la luz en el PRP de control.

10

Los resultados se encuentran en la Tabla I.

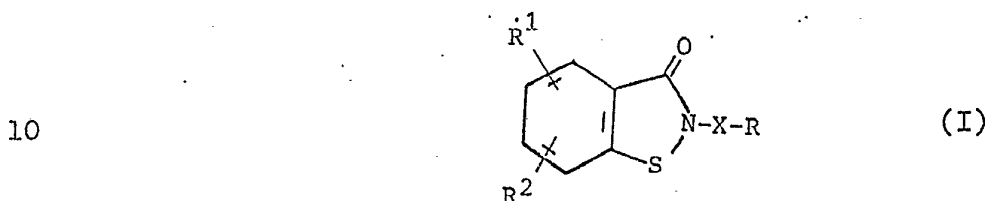
TABLA I

<u>Compuesto del Ej.nº</u>	<u>Inhibición, %</u>	<u>Compuesto del Ejemplo nº</u>	<u>Inhibición, %</u>
1	100	14	100
15 2	100	15	92
3	100	16	100
4	100	17	100
5	100	18	91
6	100	19	92
20 7	100	20	100
8	100	21	91
9	100	22	100
10	100	23	23
11	100	26	100
25 12	100	27	100
13	100	31	100

1 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

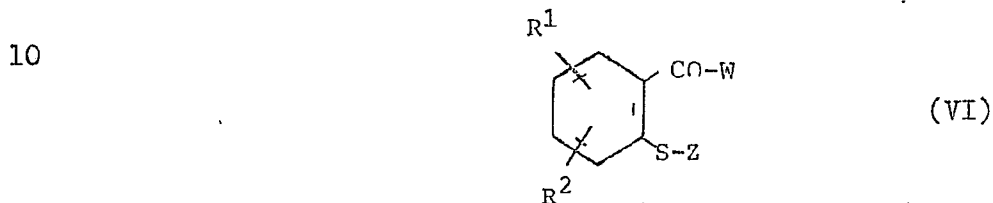
5 1. Un procedimiento para la preparación de nuevas
benzoisotiazolonas de fórmula (I), o una sal de adición de
ácido no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo
cuando hay un átomo de nitrógeno básico en la molécula:



15 donde R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos
es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalqui-
lo inferior, nitro, amino, acilamino o halógeno o R^1 junto
con R^2 , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes,
representan un radical alquileno C_3-C_6 u oxialquileno (C_1-C_3)
oxi; X representa un enlace o un grupo alquileno de cadena
20 lineal o ramificada conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono
y R representa un anillo heterocíclico nitrogenado o un gru-
po de fórmula $-NH.R^3$, donde R^3 es un anillo heterocíclico
nitrogenado, estando opcionalmente sustituidos los grupos
R y R^3 con un grupo alquilo inferior, carboxi o alcocicar-
bonilo; con las siguientes condiciones:

25 (a) cuando X representa un enlace, R no es un grupo pirimi-

1 dilo, piridilo, tiazolinilo o benzotiazolilo;
 (b) cuando R¹ y R² se encuentran en las posiciones 5 y 7 y
 son hidrógeno o halógeno y X es un grupo alquileo in-
 ferior, entonces R no es un grupo piperidinilo, pirro-
 lidinilo, morfolinilo o piperazinilo que está unido a
 5 través de un átomo de nitrógeno del mismo al grupo X;
 cuyo procedimiento consiste en:
 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI):



donde R¹ y R² son los definidos anteriormente y W y Z
 15 son iguales o diferentes y cada uno de ellos es un átomo
 de halógeno, con un compuesto de fórmula (VII):

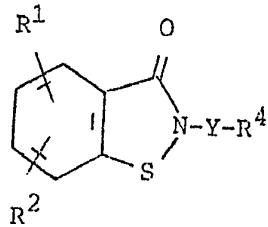


donde X y R son los definidos anteriormente.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
 20 el sustituyente sobre el anillo R o R³ es carboxi o alcoxi-
 carbonilo.

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, pa-
 ra la preparación de un compuesto de estructura (II), o una
 sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente acep-
 25 table del mismo:

1



(II)

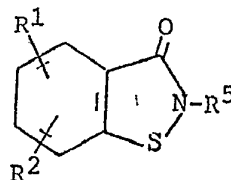
5

donde R¹ y R² son los definidos en la reivindicación 1, Y es una cadena alquilénica lineal o ramificada conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono y R⁴ es un anillo aromático nitrogenado.

10

4. Un procedimiento según la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de estructura (III), o una sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto que contiene un átomo de nitrógeno básico:

15



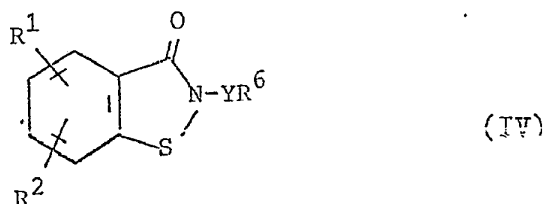
(III)

20

donde R¹ y R² son los definidos en la reivindicación 1 y R⁵ es tiazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, 3-aza-biciclo{3.2.2}non-3-ilo, 9-aza-biciclo{3.3.1}non-9-ilo, homopiperidinilo y 2-aza-biciclo{2.2.2}non-2-ilo.

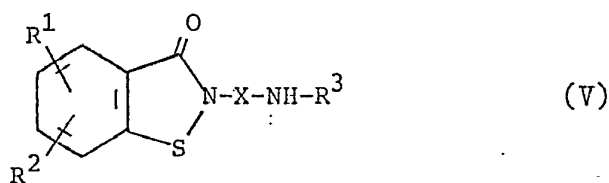
25

1 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, pa-
ra la preparación de un compuesto de fórmula (IV), o una
sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente acep-
table de dicho compuesto cuando contiene un átomo de nitró-
5 geno básico:



10 donde R¹ y R² son los definidos en la reivindicación 1, Y
es una cadena alquilénica lineal o ramificada conteniendo
de 1 a 12 átomos de carbono y R⁶ es 3-aza-biciclo{3.2.2}
non-3-ilo, 9-aza-biciclo{3.3.1}non-9-ilo, homopiperidini-
15 lo, 2-aza-biciclo{2.2.2}non-2-ilo, 1,2-benzoisotiazol-3-on-
2-ilo o tetrahidroisoquinoleílo.

 6. Un procedimiento según la reivindicación 1 pa-
ra la preparación de un compuesto de fórmula (V) o una sal
de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de dicho
20 compuesto cuando contiene un átomo de nitrógeno básico:



25

1 donde R^1 , R^2 , R^3 y X son los definidos en la reivindicación
1.

5 7. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 6, donde R^1 y R^2 están seleccionados entre
hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo
inferior y halógeno.

8. Un procedimiento según la reivindicación 7, don-
de R^1 y R^2 están seleccionados entre hidrógeno, alquilo in-
ferior, alcoxi inferior y halógeno.

10 9. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 8, donde R^1 y R^2 se encuentran en las posi-
ciones 5 o 6.

15 10. Un procedimiento según cualquiera de las reivin-
dicaciones 1 a 9, donde el sustituyente en la posición 5
es alquilo inferior.

11. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BENZOISO-
TIAZOLONAS.

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de treinta y ocho
páginas mecanografiadas.

Madrid 17 de noviembre de 1976
BERNARDO UNGRIA
p.p.

25

