

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

|         |                       |          |
|---------|-----------------------|----------|
| (10) ES | (11) NUMERO           | (12) A I |
| (21)    | <b>455215</b>         |          |
| (22)    | FECHA DE PRESENTACION |          |
|         | <b>21 ENE. 1977</b>   |          |

**3. COPIA**

**PATENTE DE INVENCION**

|                                  |            |                            |
|----------------------------------|------------|----------------------------|
| (30) PRIORIDADES<br>(31) NUMEROS | (32) FECHA | (33) PAIS                  |
| P 26 02 643.7                    | 24.1.76    | República Federal Alemana. |

|                          |                                  |  |
|--------------------------|----------------------------------|--|
| (47) FECHA DE PUBLICIDAD | (51) CLASIFICACION INTERNACIONAL | (62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|                          | C07D   A61K                      |  |

|  |
|--|
| (64) TITULO DE LA INVENCION                                    |
| PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE 1,2-BENZOISOTIAZOLINONAS-3. |

|   |
|---|
| (71) SOLICITANTE (S)  |
| BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.   |
| DOMICILIO DEL SOLICITANTE   |
| Leverkusen-Bayerwerk, República Federal Alemana.                  |
| (72) INVENTOR (ES)  |
| Horst Böshagen, Ulrich Hörlein, Karl-August Meng, Friedel Seuter. |
| (73) TITULAR (ES)   |
|   |
| (74) REPRESENTANTE  |
| GOMEZ-ACEBO.  |

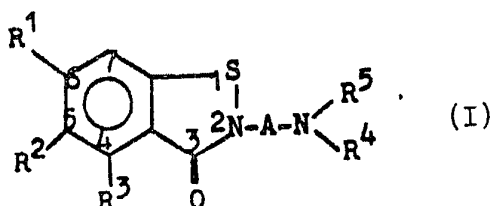
**BAD ORIGINAL**

La presente invención se refiere a nuevas 1,2-benzisotiazolinonas-3, a procedimientos para su obtención así como a su empleo como medicamentos, especialmente como antitrombóticos.

5 Por la patente alemana 1 147 947 ya se han dado a conocer 1,2-benzisotiazolinonas-3 similares, que en la posición 2 llevan un grupo aminoalquilo y que poseen propiedades antiflogísticas. En la publicación alemana DOS 2 340 709 se describen 1,2-benzisotiazolinonas-3 similares, que presentan efectos antimicrobiales. En la patente francesa 1 020-M (patente alemana  
10 1 135 468) se mencionan asimismo benzisotiazolinonas similares, que con respecto a los microorganismos presentan un efecto inhibidor del crecimiento o bien destructor.

Se ha descubierto que las nuevas 1,2-benzisotiazolinonas-3 de fórmula general

15

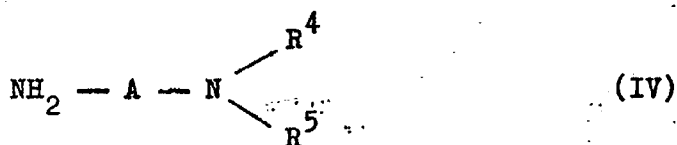


20

25

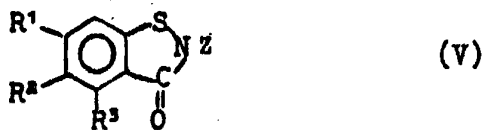
donde R<sup>1</sup> significa halógeno, nitro, amino, alquilo, alcoxi, trifluórmétilo, alquilmercapto, sulfonamida, sulfonamida en caso dado sustituida por uno ó dos grupos alquilo, arilo, ariloxi, arilmercapto o ariloxi, donde los grupos arilo mencionados en caso dado están sustituidos por halógeno o alquilo, R<sup>2</sup> significa hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, sulfonamida o sulfonamida en caso dado sustituida por alquilo o junto con el sustituyente R<sup>1</sup> forma un anillo alifático o aromático, R<sup>3</sup> significa hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi, A significa una cadena alquilenosa, que es recta o ramificada, y que, en caso dado, está interrumpida

significa cloro o bromo y X significa un grupo saliente tal como cloro, bromo, alcoxi o alquilmercapto, se hacen reaccionar con aminas de fórmula general (IV)



5 donde R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y A tienen el significado arriba indicado, en presencia de disolventes orgánicos inertes, o

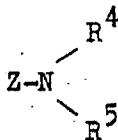
c) 1,2-benzisotiazolinonas-3 de fórmula general (V)



10 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen el significado arriba indicado y Z significa hidrógeno o el grupo -A-Y, donde A tiene el significado arriba indicado, y

Y significa un resto saliente, tal como cloro, bromo, OSO<sub>2</sub>-arilo u OSO<sub>2</sub>-alquilo, se hacen reaccionar con compuestos amino de fórmula general (VI)

15



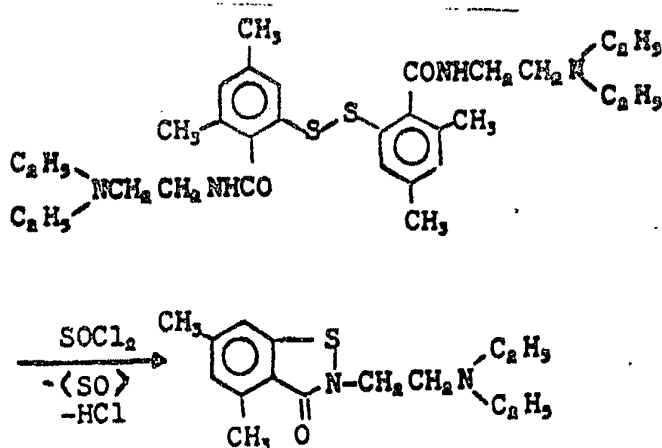
donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tienen el significado arriba indicado y Z tiene asimismo el significado arriba indicado, donde en una de las dos fórmulas (V) ó (VI) Z significa hidrógeno, en un disolvente inerte a temperaturas entre 20 y 120°C.

20

Sorprendentemente, las nuevas 1,2-benzisotiazolinonas-3 alquiladas básicamente en la posición 2 no presentan propieda-

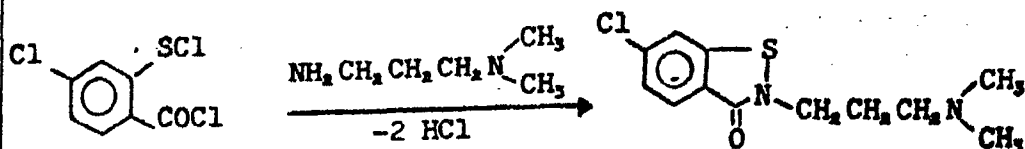
des biozidas o antiflogísticas como las 1,2-benzisotiazolinonas-  
3 similares conocidas por el estado de la técnica. Más bien pre-  
sentan unos fuertes efectos antitrombóticos e inhibidores de la  
agregación de trombocitos. Como de la clase de las sustancias  
5 de la presente invención no se conocen ningunos efectos anti-  
trombóticos representan los compuestos de la presente invención  
un enriquecimiento de la técnica, no sólo debido a su novedad,  
sino, asimismo, debido a sus nuevas posibilidades de aplicación.

10 Empleando 3,3',5,5'-tetrametil-difenildisulfuro-2,2'-  
dicarboxil-bis-N-(2-dietilamino)-etilamida como producto de par-  
tida y cloruro tionílico como agente de oxidación, se puede re-  
presentar el desarrollo de la reacción para la variante de pro-  
cedimiento (a) mediante el siguiente esquema de fórmulas:

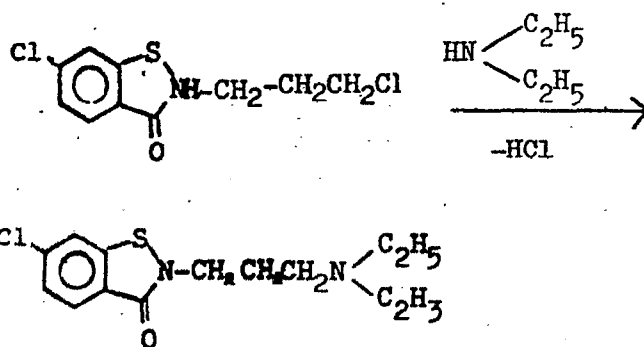


15

Empleando cloruro 3-cloro-6-clorocarbonilfenilsulfení-  
lico y 3-dimetilaminopropilamina-1 como producto de partida  
se puede representar el desarrollo de la reacción de la varian-  
te del procedimiento (b) mediante el siguiente esquema de fórmu-  
20 las:



5 Empleado 2-(3-cloropropil)-6-cloro-1,2-benzisotiazoli  
nona-3 y dietilamina como producto de partida, se puede repre-  
sentar el desarrollo de la reacción para la variante del proce-  
dimiento (c) mediante el siguiente esquema de fórmulas:



10 En la fórmula (I) representa R<sup>1</sup> preferentemente haló-  
geno, especialmente flúor o cloro, alcoxi con 1-6 átomos de  
carbono, especialmente con 1-4 átomos de carbono, fenoxi o tio-  
fenilo, en caso dado sustituido por halógeno, especialmente sus-  
tituido por flúor o cloro, benzoxi, nitro, amino o alquilo con  
1-4 átomos de carbono, R<sup>2</sup> significa preferentemente hidrógeno,  
alquilo con 1-4 átomos de carbono, especialmente con 1-2 átomos  
de carbono, halógeno, especialmente flúor o cloro, alcoxi con  
15 1-2 átomos de carbono o, junto con el sustituyente R<sup>1</sup>, un resto  
alquileno con 3-5 átomos de carbono, especialmente un resto te-  
trametileno, R<sup>3</sup> significa preferentemente hidrógeno, alquilo  
con 1-4 átomos de carbono, especialmente con 1-2 átomos de car-  
bono, cloro o alcoxi con 1-2 átomos de carbono, A significa pre-  
ferentemente un resto alquileno con 1-8 átomos de carbono, espe-

cialmente 1-5 átomos de carbono, que, en caso dado, está interrumpido por 1 átomo de oxígeno o de azufre, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> significan preferentemente, en cada caso, un resto alquilo con 1-4 átomos de carbono, especialmente con 1 ó 2 átomos de carbono, o juntos significan un grupo alquileo con 4 ó 5 átomos de carbono, o, donde uno de los sustituyentes R<sup>4</sup> o bien R<sup>5</sup> está enlazado con un átomo de carbono de la cadena alquileo (A) a un anillo pirrolidino o piperidino, donde los anillos así formados en caso dado están sustituidos por metilo.

10 Las difenildisulfuro-2,2'-bis-carboxilamidas de fórmula (II) utilizables según la presente invención no son hasta ahora conocidas. Se pueden obtener, sin más, según métodos conocidos transformando los correspondientes ácidos 2-mercaptobenzóicos con SOCl<sub>2</sub> en los cloruros del ácido difenildisulfuro-2,2'-  
15 biscalboxílico y haciendo reaccionar éstos entonces en solución etanólica con la correspondiente amina básica (literatura: patente US 3 574 858).

Además de las difenil-2,2'-biscalboxilamidas mencionadas en los ejemplos de preparación, se pueden emplear en la variante del procedimiento (a) los siguientes compuestos:

- 5,5'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-dietil-amino)propil-amida
- 5,5'-dibromo-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-dietil-amino)propilamida
- 25 5,5'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-dimetil-amino)propilamida
- 5,5'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(2-dietil-amino)etil-amida
- 4,5,4',5'-tetraclorodifenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-  
30 dietilamino)propilamida

- 3,5,3',5'-tetracloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N(3-dimetilamino)propil-amida
- 3,5,3',5'-tetrametoxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(2-dietilamino)etil-amida
- 5 4,5,4',5'-dimetilendioxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-dietilamino)propil-amida
- 4,5,4',5'-tetraetoxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-dietilamino)propil-amida
- 10 5,5'-difeniletiloxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-dietilamino)propil-amida
- 5,5'-bis-fenil-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-dietilamino)propil-amida
- 5,5'-dimetil-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(2-dietilamino)etil-amida
- 15 5,5'-dietil-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-dietilamino)propil-amida
- 5,5'-dibutil-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-dietilamino)propil-amida
- 4,5,4',5'-tetrametil-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-dietilamino)propil-amida
- 20 4,5,4',5'-tetrametil-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(2-dietilamino-etiloxi)etil-amida.

La variante del procedimiento (a) se realiza preferentemente en un disolvente orgánico a temperaturas entre 10 y 100°C, especialmente entre 20 y 80°C. El tiempo de reacción depende de la temperatura de reacción y asciende de 1 a 4 horas. Como disolventes inertes entran preferentemente en consideración los hidrocarburos halogenados, especialmente tetraclorocarbono, cloroformo o cloruro metilénico. Empleando cloruro tionílico como agente de oxidación se trabaja preferentemente con un exceso de 3 a 5 veces la cantidad. Empleando cloro o bromo como

agente de oxidación se trabajará preferentemente con una cantidad equivalente. La reacción se puede realizar a presión normal, pero también a presión más elevada. Por lo general se trabaja a presión normal.

5           En la fórmula general (III) tienen los sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  el significado arriba indicado y Hal significa preferentemente cloro o bromo y X significa preferentemente un grupo saliente, tal como cloro, bromo, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, especialmente metoxi o etoxi o alquilmercapto, espe-  
10 cialmente tiometilo.

Los haluros fenilsulfenólicos de fórmula (III) utilizables según la presente invención no son hasta ahora conocidos, pero se pueden obtener de los correspondientes cloruros del ácido difenildisulfuro-2,2'-dicarboxílico por disociación con cloro  
15 o bromo a temperatura ambiente en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo, tetraclorocarbono (Literatura: E.W. Mc Clelland y A.J. Gait JCS 1926, página 921).

La obtención según la variante (b) de la presente invención se efectúa convenientemente por reacción de cloruro  
20 clorocarbonil-fenilsulfenólico, que está disuelto en un disolvente orgánico inerte, con una amina básica, goteando la cantidad equivalente de la amina básica, que está disuelta en un disolvente orgánico inerte. Como disolventes orgánicos inertes son especialmente adecuados los éteres, tal como tetrahidrofurano, dietiléter o los hidrocarburos halogenados, tales como  
25 cloroformo, cloruro metilénico o tetraclorocarbono, o los alcoholes, tales como metanol o etanol o los hidrocarburos, tales como benceno, bencinas o tolueno.

La reacción se efectúa preferentemente en un margen  
30 de temperaturas entre 0 y 80°C, especialmente entre 10 y 40°C.

El tiempo de reacción se puede variar dentro de un amplio margen y depende de la temperatura de reacción ascendiendo preferentemente de 1 a 6 horas. Los reactantes se emplean preferentemente en cantidades equivalentes. La reacción se puede realizar a presión normal, pero también a presión más elevada. Por lo general se trabaja a presión normal.

Las aminas a emplear según la presente invención son conocidas.

Como ejemplo de los haluros fenilsulfenólicos a emplear según la presente invención sean mencionados los compuestos siguientes:

Cloruro 3-bromo-6-clorocarbonil-fenilsulfenólico  
cloruro 3,4-dicloro-6-clorocarbonil-fensulfenólico  
cloruro 3,5-dicloro-6-clorocarbonil-fensulfenólico  
15 cloruro 3-metil-6-clorocarbonil-fensulfenólico  
cloruro 3-etil-6-clorocarbonil-fensulfenólico  
cloruro 3,5-dimetil-6-clorocarbonil-fensulfenólico  
cloruro 3,4-dimetil-6-clorocarbonil-fensulfenólico  
cloruro 3,4-tetrametilen-6-clorocarbonil-fensulfenólico  
20 cloruro 3-metoxi-4-cloro-6-clorocarbonil-fensulfenólico  
cloruro 3-metoxi-6-clorocarbonil-fenilsulfenólico  
cloruro 3-etoxi-6-clorocarbonil-fenilsulfenólico  
cloruro 3-n-butoxi-6-clorocarbonil-fenilsulfenólico  
cloruro 3,4-dietoxi-6-clorocarbonil-fenilsulfenólico  
25 cloruro 3,4-dimetoxi-6-clorocarbonil-fenilsulfenólico  
cloruro 3,4-metilendioxi-6-clorocarbonil-fenilsulfenólico  
cloruro 3-benciloxi-6-clorocarbonil-fenilsulfenólico  
cloruro 3-( $\beta$ -fenetil)-oxi-6-clorocarbonil-fenilsulfenólico  
cloruro 3-nitro-6-clorocarbonil-fenilsulfenólico.

30 El compuesto de fórmula (V) a emplear en la variante del procedimiento (c) significa Y preferentemente un grupo sa-

liente, tal como cloro, bromo, OSO<sub>2</sub>-arilo, especialmente tosilo, u OSO<sub>2</sub>-alquilo, donde alquilo contiene 1 a 4 átomos de carbono.

5 Las 1,2-benzisotiazolinonas-3 de fórmula (V), empleadas como productos de partida, son, en parte, conocidas o bien se pueden obtener según métodos conocidos.

Los compuestos amino de fórmula (VI), empleados como reactantes en la variante (c), son asimismo conocidos.

Como ejemplos sean mencionados los siguientes productos de partida:

- 10 4,6-dicloro-1,2-benzisotiazolinona-3  
2-(3'-cloropropil)-4,6-dicloro-1,2-benzisotiazolinona-3  
4-cloro-6-metil-1,2-benzisotiazolinona-3  
2-(2'-cloro-etil)-4-cloro-6-metil-1,2-benzisotiazolinona-3  
5,6-dicloro-1,2-benzisotiazolinona-3  
15 2-(3'-cloropropil)-5,6-dicloro-1,2-benzisotiazolinona-3.

En la reacción de la variante del procedimiento (c) se hacen reaccionar preferentemente 1 mol de 1,2-benzisotiazolinona-3 (fórmula V) con aproximadamente 1,5 moles del compuesto amino (fórmula VI). La reacción se efectúa preferentemente en  
20 presencia de disolventes orgánicos inertes, especialmente en presencia de metiletilcetona. Como agentes auxiliares se agregan preferentemente sales básicas, especialmente carbonatos alcalinos, tales como carbonato sódico o potásico en exceso (2-4 moles). La temperatura de reacción se puede variar en un amplio  
25 margen. Preferentemente se trabaja a temperaturas entre 20 y 120°C, especialmente entre 50 y 100°C. La duración de la reacción depende de la temperatura de reacción y asciende de 6 a 48 horas. Se trabaja preferentemente a presión normal.

30 Como nuevas sustancias activas sean mencionadas en detalle:

- 2-(1-metilpirrolidil-3)metil-6-cloro-1,2-benzisotiazolinona-3  
2-(1-etilpiperidil-4)metil-6-cloro-1,2-benzisotiazolinona-3  
2-(1-metilpiperidil-4)metil-4,6-dimetil-1,2-benzisotiazolinona-3  
2-(1-metilpiperidil-4)-(etil-1)-6-cloro-1,2-benzisotiazolinona-3  
5 2-(1-metilpiperidil-4)metil-6-benciloxi-1,2-benzisotiazolinona-3  
2-(2-dietilamino)etil-6-benciloxi-1,2-benzisotiazolinona-3  
2-(3-dietilamino)propil-6-benciloxi-1,2-benzisotiazolinona-3  
2-(1-metilpiperidil-4)metil-6-etoxi-1,2-benzisotiazolinona-3  
2-(2-dietilamino)etil-6-bromo-1,2-benzisotiazolinona-3  
10 2-(1-metilpiperidil-4)metil-6-bromo-1,2-benzisotiazolinona-3  
2-(2-dietilamino)-etil-5,6-dicloro-1,2-benzisotiazolinona-3  
2-(1-metilpiperidil-4)metil-5,6-dicloro-1,2-benzisotiazolinona-3  
2-(2-dietilamino)etil-5,6-dibromo-1,2-benzisotiazolinona-3  
2-(2-dietilamino)etil-6-trifluormetil-1,2-benzisotiazolinona-3  
15 2-(2-dietilamino)etil-5-bromo-6-metoxi-1,2-benzisotiazolinona-3  
2-(1-metilpiperidil-4)metil-5-bromo-6-metoxi-1,2-benzisotiazolinona-3  
2-(3-dimetilamino)propil-5-bromo-6-metoxi-1,2-benzisotiazolinona-3  
20 2-(2-dietilamino)etil-5-bromo-6-isopropil-1,2-benzisotiazolinona-3  
2-(1-metilpiperidil-4)metil-6-trifluormetil-1,2-benzisotiazolinona-3  
2-(2-dietilamino)etil-5,6-dimetil-1,2-benzisotiazolinona-3  
25 2-(2-dietilamino)etil-6-etilmercapto-1,2-benzisotiazolinona-3  
2-(2-dietilamino)etil-6-etil-1,2-benzisotiazolinona-3  
2-(1-metilpiperidil-4)metil-6-etil-1,2-benzisotiazolinona-3  
2-(2-dietilamino-etiloxi)/etil-6-etoxi-1,2-benzisotiazolinona-3.

30 Los nuevos compuestos de la presente invención son sustancias utilizables como medicamentos. Producen en adminis-

tracción oral o parenteral una fuerte reducción de las segregaciones tromboticas y se pueden emplear, por lo tanto, para el tratamiento y la profilaxis de las enfermedades tromboembolíticas.

5 Las nuevas sustancias activas se pueden transformar en forma conocida en las formulaciones usuales, tales como tabletas, cápsulas, grageas, píldoras, granulados, jarabes, emulsiones, suspensiones y soluciones, empleando excipientes o disolventes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Aquí  
10 deberá encontrarse un compuesto terapéuticamente activo en cada caso presente en una concentración de unos 0,5 hasta 90 % en peso de la mezcla total, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el margen de dosificación indicado.

15 Las formulaciones se preparan, por ejemplo, mediante alargamiento de las sustancias activas con disolventes y/o excipientes, en caso dado empleando emulsionantes y/o agentes de dispersión, donde, por ejemplo, en el caso de emplearse agua como diluyente se pueden emplear en caso dado disolventes orgánicos como disolventes auxiliares.

20 Como agentes auxiliares sean mencionados, por ejemplo:  
Agua, disolventes orgánicos no tóxicos, tales como parafinas, (por ejemplo, fracciones del petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete/sésamo), alcoholes (por ejemplo, alcohol etílico, glicerina), glicoles, (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), excipientes sólidos, tales como, por  
25 ejemplo, minerales naturales molturados (por ejemplo, caolíneas, arcillas, talco, creta), minerales sintéticos molturados (por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes,  
30 tales como emulsionantes no ionógenos y aniónicos (por ejemplo,

éster polietilénico del ácido graso, éter polioxietilénico del alcohol graso, sulfonatos alquílicos y sulfonatos arílicos), agentes de dispersión (por ejemplo, lignina, celulosa metílica, féculas y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido estearínico y sulfato laurílico sódico).

La aplicación se efectúa en la forma usual, preferentemente por vía oral o parenteral.

En el caso de la aplicación oral, pueden contener las tabletas, naturalmente, además de las sustancias excipientes mencionadas, también aditivos, tales como citrato sódico, carbonato de calcio y fosfato de calcio, junto con distintos aditivos, tales como fécula, preferentemente fécula de patata, gelatina y similares. Asimismo se pueden emplear simultáneamente lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para la formación de las tabletas. En el caso de suspensiones acuosas y/o elixires, que están destinados a administración oral, pueden mezclarse las sustancias activas además de con los agentes auxiliares arriba mencionados, con distintos mejoradores del sabor o colorantes.

En el caso de la administración parenteral se pueden emplear las soluciones de las sustancias activas empleando materiales excipientes líquidos adecuados. Un hecho que ha demostrado ser especialmente ventajoso en el uso parenteral es que los compuestos de la presente invención se pueden combinar con la cantidad equimolar de una base inorgánica u orgánica no tóxica en un disolvente adecuado. Como ejemplos sean mencionadas: lejía sódica, lejía potásica, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, amino-tris-hidroxi metilmetano, glucosamina, N-metilglucosamina.

Tales sales pueden poseer, asimismo, una importancia

incrementada para el uso oral de los compuestos de la presente invención, ya que aceleran o retardan la resorción según se desee. Como ejemplos sean mencionadas, además de las sales arriba indicadas, las siguientes: sal de magnesio, sal de calcio, sal de aluminio y sales de hierro.

Por lo general ha demostrado ser ventajoso administrar en la aplicación parenteral cantidades de aproximadamente 0,01 hasta 100 mg/kg, preferentemente unos 0,1 hasta 10 mg/kg de peso corporal por día para lograr resultados eficaces y en la administración oral asciende la dosificación aproximadamente a 0,5 hasta 100 mg/kg, preferentemente 1,0 hasta 30 mg/kg de peso corporal por día.

Sin embargo, en caso dado puede ser necesario variar las cantidades mencionadas y esto en dependencia del peso corporal del animal de ensayo o bien de la clase de aplicación, pero también en base de la clase del animal y su comportamiento individual con respecto al medicamento o bien la clase de su formulación y el momento o bien intervalo, en el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente emplear una cantidad inferior a la cantidad mínima antes mencionada, mientras en otros casos se ha de sobrepasar el límite superior indicado. En el caso de aplicarse cantidades mayores puede ser recomendable repartir ésta en varias dosis individuales en el transcurso del día.

Estas indicaciones valen tanto para la aplicación de los compuestos de la presente invención en la medicina veterinaria, como también en la medicina humana.

Para las formulaciones sean indicados los ejemplos siguientes:

5 a) 500 g de 2-(2-dietilamino)etil-4,6-dimetil-1,2-benzisotiazoli-  
nona-3 . 1/2 ácido 1,5-naftalindisulfónico se desmenuzan a un  
polvo, se mezcla con 300 g de lactosa y 200 g de fécula de pata-  
ta y después de humedecer con una solución de gelatina acuosa  
se granula a través de un tamiz. Después de secar se agregan  
60 g de talco y 5 g de sulfato laurílico sódico y la mezcla se  
prensa a 10.000 tabletas con un contenido en sustancia activa  
de 50 mg cada una.

10 b) 50 g de 2-(2-dietilamino)etil-4,6-dimetil-1,2-benzisotiazoli-  
nona-3 . 1/2 ácido 1,5-naftalindisulfónico se disuelven en 1000  
cc de propilenglicol y con agua se completa a 2000 cc. Esta so-  
lución se llena bajo condiciones asépticas en ampollas esterili-  
zadas de 5 cc de capacidad cada una y con un contenido de 50 mg  
de sustancia activa.

15 El efecto biológico de los compuestos obtenidos según  
la presente invención queda demostrado mediante los siguientes  
experimentos:

20 Para los ensayos in vitro se empleó sangre de proban-  
tes sanos de ambos sexos así como sangre de conejos y ratas.  
Como anticoagulante se mezcló 1 parte de solución acuosa al  
3,8 % de citrato sódico con 9 partes de sangre. Mediante cen-  
trifugación se obtiene de esta sangre un Citratplasma (PRP)  
rico en plaquitas (Literatura: Jürgens/Beller, Klinische  
Methoden der Blutgerinnungsanalyse, Thieme Verlag, Stuttgart  
25 1959).

En la tabla I se indica para las tres muestras PRP  
la zona de la concentración de sustancia activa bajo la que en  
el ensayo in vitro se inhibió la agregación de trombocitos en  
un 50 %.

30 Para estas comprobaciones se incubaron previamente

0,8 cc de PRP y 0,1 cc de la solución de sustancia activa a 37°C en el baño maría. A continuación se determinó la agregación de trombocitos según el método turbidométrico (Literatura: Born, G.V.R., J. Physiol. (London) 162, 67 (1962)) en el agrómetro a 37°C (Literatura: Therapeutische Berichte, 47, 80-86 (1975)). Para ello se mezcló la muestra pre-incubada con 0,1 cc de un agente iniciador de la agregación, tal como colageno o ADP. La variación de la densidad óptica en la muestra del PRP se registró durante aproximadamente un período de 6 minutos, y se determinó a través del integral de la superficie o bien la desviación después de 6 minutos. El porcentaje de la inhibición se calcula de la superficie de ensayo y control o bien de las correspondientes desviaciones.

Tabla I: Efecto sobre la agregación de trombocitos in vitro  
(10 min. de pre-incubación)

| 5  | Agente iniciador de la agregación | Sustancia activa         | EC <sub>50</sub> (g/cc) |                        |                        |
|----|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
|    |                                   |                          | PRP-humano              | PRP de conejo          | PRP de ratas           |
| 10 | Colageno                          | Ejemplo de la patente 1) | 1 x 10 <sup>-5</sup> -  | 1 x 10 <sup>-6</sup>   | 3 x 10 <sup>-6</sup>   |
|    |                                   |                          | 3 x 10 <sup>-6</sup>    |                        | 1 x 10 <sup>-6</sup>   |
|    |                                   | ASS                      | 1 x 10 <sup>-5</sup> -  | 1 x 10 <sup>-5</sup> - | 3 x 10 <sup>-6</sup>   |
|    |                                   |                          | 3 x 10 <sup>-6</sup>    |                        | 1 x 10 <sup>-6</sup>   |
|    |                                   | Dipiridamol              | 1 x 10 <sup>-4</sup> -  | ---                    | ---                    |
|    |                                   |                          | 3 x 10 <sup>-5</sup>    |                        |                        |
| 15 | Sulfinpirazona                    | 1 x 10 <sup>-4</sup> -   | ---                     | ---                    |                        |
|    |                                   | 3 x 10 <sup>-5</sup>     |                         |                        |                        |
| 20 | ADP                               | Ejemplo de la patente 1) | 3 x 10 <sup>-5</sup> -  | 1 x 10 <sup>-6</sup>   | 1 x 10 <sup>-6</sup>   |
|    |                                   |                          | 1 x 10 <sup>-5</sup>    |                        |                        |
|    |                                   | ASS                      | > 1 x 10 <sup>-4</sup>  | > 1 x 10 <sup>-5</sup> | > 1 x 10 <sup>-5</sup> |
|    |                                   | Dipiridamol              | > 1 x 10 <sup>-4</sup>  | ---                    | > 1 x 10 <sup>-5</sup> |
|    |                                   | Sulfinpirazona           | > 1 x 10 <sup>-4</sup>  | ---                    | > 1 x 10 <sup>-5</sup> |
|    |                                   |                          |                         |                        |                        |

ASS = ácido acetilsalicílico

25 Mediante los compuestos de la presente invención se inhibe asimismo la agregación de las plaquetas de la sangre inducidas por adrenalina, ácido araquidónico y trombina.

1) 2-(2-dietilamino)etil-4,6-dimetil-1,2-benzisotiazolinona-3 .  
1/2 ácido 1,5-naftalindisulfónico.

En la tabla 2 se representa el porcentaje de la inhibición de la agregación de trombocitos en PRP de conejos y ratas. En la realización de estos ensayos se les administró a los animales la sustancia activa oralmente en una suspensión de traganta. A continuación se desangran los animales 90 minutos (ratas) o bien 2 horas (conejos) después de la administración oral de la sustancia y se obtiene el PRP mediante centrifugación. Después de la obtención del PRP comienza in vitro la medición de la inhibición de la agregación análogo al procedimiento que se ha descrito para la tabla I, pero sin la pre-incubación de las muestras. 3 partes de PRP de ratas se diluyó además con 1 parte de solución de sal común fisiológica.

En la tabla III se indica el porcentaje de la inhibición de la formación de trombos después de la realización de un ensayo experimental con animales. En este ensayo se libera la Arteria carotis izquierda de las ratas y para la estimulación de la formación de trombos se subrefrigera a menos 15°C. Simultáneamente se evita el flujo sanguíneo mediante un clip de plata. El trombo se extrae 4 horas después de la Arteria y se pesa. La tabla indica el porcentaje de la disminución de peso de los trombos. La aplicación de las sustancias activas se efectuó directamente antes de la operación.

Tabla II: Medición de la agregación de trombocitos en PRP in vitro. Extracción de la sangre 90 minutos (rata) o bien 2 horas (conejo) después de la administración de la sustancia in vivo.

| 5  | Sustancia activa         | Especie de animal | Agente iniciador de la agregación | Dosis (mg/kg) | Porcentaje de inhibición |       |
|----|--------------------------|-------------------|-----------------------------------|---------------|--------------------------|-------|
|    |                          |                   |                                   |               | (1)                      | (2)   |
| 10 | Ejemplo de la patente 1) | rata              | colageno                          | 10 p.o.       | 72 +)                    | 71 +) |
|    | ASS                      | rata              | colageno                          | 10 p.o.       | 31                       | 35    |
| 15 | Dipiridamol              | rata              | colageno                          | 10 p.o.       | 5                        | 7     |
|    | Sulfinpirazona           | rata              | colageno                          | 10 p.o.       | - 3                      | 0     |
| 20 | Ejemplo de la patente 1) | rata              | ADP                               | 30 p.o.       | 45 +)                    | 77 +) |
|    | ASS                      | rata              | ADP                               | 30 p.o.       | 15                       | 27    |
|    | Dipiridamol              | rata              | ADP                               | 30 p.o.       | —                        | - 23  |
|    | Sulfinpirazona           | rata              | ADP                               | 30 p.o.       | —                        | - 5   |
| 25 | Ejemplo de la patente 1) | conejo            | colageno                          | 30 p.o.       | 74 +)                    | 72 +) |
|    | ASS                      | conejo            | colageno                          | 30 p.o.       | 63 +)                    | 58 +) |
| 30 | Ejemplo de la patente 1) | conejo            | ADP                               | 30 p.o.       | 33 +)                    | 54 +) |
|    | ASS                      | conejo            | ADP                               | 30 p.o.       | 15                       | 6     |

(1) Evaluación a través del integral de la superficie

(2) Evaluación a través de la amplitud

1) 2-(2-dietilamino)etil-4,6-dimetil-1,2-benzisotiazolinona-3 .  
1/2 ácido 1,5-naftalindisulfónico.

+) = significativa (p < 0,05).

5 Tabla III: Influencia profiláctica sobre los trombos arteriales  
en la rata producidos por frío y disminución de  
flujo.

| Sustancia activa                    | Dosis<br>(mg/kg) | Porcentaje de inhibición |
|-------------------------------------|------------------|--------------------------|
| Ejemplo de la patente <sup>1)</sup> | 30 p.o.          | 48                       |
| 10 Dipyridamol                      | 30 p.o.          | 17                       |

1) 2-(2-dietilamino)etil-4,6-dimetil-1,2-benzisotiazolinona-3 .  
1/2 ácido 1,5-naftalindisulfónico.

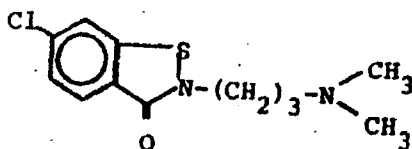
15 Como indican las tablas I y II, los compuestos de la  
presente invención son fuertes inhibidores de la agregación  
de plaquetas sanguíneas con otro perfil de eficacia, que el áci-  
do acetilsalicílico, ya que adicionalmente a la agregación in-  
ducida por colageno también se inhibe la agregación inducida  
por ADP. Los inhibidores empleados clínicamente de la agrega-  
ción inducida por ADP, dipyridamol y sulfipirazona son in vitro  
20 considerablemente menos eficaces o bien in vivo en dosis compro-  
badas totalmente ineficaces.

Como muestra la tabla III inhiben los compuestos de  
la presente invención experimentado en animales también la for-  
mación de trombos.

Para evitar trombosis y para inhibir la agregación de plaquetas sanguíneas se administran las sustancias activas de la presente invención preferentemente por vía oral. Pero también son adecuadas para una aplicación parenteral. La dosis eficaz diaria se encuentra preferentemente en una zona de 0,5 hasta 100, especialmente de 1 - 30 mg por kg en administración oral. Para inhibir la agregación de plaquetas es ventajoso agregar los compuestos en cantidades tales, de manera que la concentración final en el plasma ascienda a  $10^{-6}$  g por cc.

Los ejemplos de ejecución a continuación muestran en forma ejemplar la preparación de algunos compuestos de la presente invención.

Ejemplo 1



22 g de 5,5'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-dimetilamino)propil-amida . 2HCl se disuelven en 50 cc de cloroformo y lentamente se gotean 50 cc de cloruro tionílico. La mezcla se mantiene durante 18 horas a 35-40°C y después se evapora en vacío. El residuo se recoge en 100 cc de agua, las partes insolubles se separan, la solución acuosa se pone alcalina mediante adición de lejía sódica y la base precipitada se extrae varias veces con éter. El extracto etérico se seca y evapora. Después de recrystalizar se obtienen 15,1 g de 2-(3-dimetilaminopropil)-6-cloro-1,2-benzisotiazolinona-3 como plaquetas incoloras. Punto de fusión 69°C; rendimiento: 78 %.

El hidrocioruro correspondiente se obtiene por adición de ácido clorhídrico etanólico como prismas incoloras, que se recristalizan en etanol.

Punto de fusión: 208°C.

5 Los productos de partida para este ejemplo de ejecución (variante a) se pueden obtener como sigue:

a) cloruro 5,5'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxílico

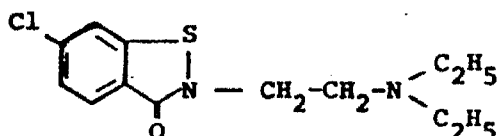
10 15,4 g de ácido 4-cloro-2-mercaptobenzóico se introducen en 45 cc de cloruro tionílico y se agita durante 5 horas a 60°C hasta la disolución total. A continuación se extrae en vacío el cloruro tionílico en exceso. El residuo cristalino presenta después de recristalizar en benceno un punto de fusión de 184°C; rendimiento: 12,6 g, 75 % de la teoría.

15 b) 5,5'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-dimetilamino)propilamida. 2HCl

20 20,6 g de cloruro 5,5'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxílico se disuelven en 100 cc de THF y a temperatura ambiente se gotean en una solución de 5,1 g de 3-dimetilaminopropilamina en 100 cc de etanol. Se sigue agitando durante 2 horas y después se evapora la solución de reacción en vacío. El jarabe que se forma cristaliza lentamente. El producto en bruto se puede ciclizar sin ulterior limpieza. Después de la recristalización en etanol presenta el compuesto un punto de fusión de 204°C bajo descomposición. Rendimiento: 85 % de la teoría.

25 Análogo al ejemplo 1 se preparan los siguientes compuestos:

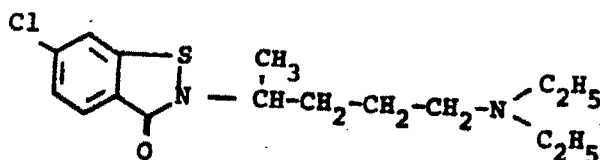
Ejemplo 2



De 5,5'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(2-dietilamino)etil-amida se obtiene la 2-(2-dietilamino)etil-6-cloro-1,2-benzisotiazolinona-3. Prismas incoloros en ciclohexano. Punto de fusión: 78°C, rendimiento: 65 % de la teoría.

Hidrocloruro: cristales incoloros, bulbosos, en etanol; punto de fusión: 210°C; rendimiento: 90 % de la teoría.

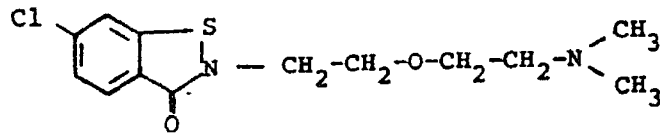
Ejemplo 3



De 5,5'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(4-dietilamino-1-metil)butil-amida se obtiene la 2-(4-dietilamino-1-metil)butil-6-cloro-1,2-benzisotiazolinona-3 como jarabe amarillento.

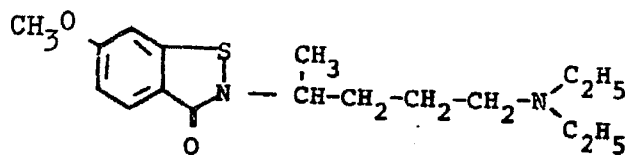
<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, en CCl<sub>3</sub>, TMS); CH<sub>3</sub> 8,95(t,6H); CH<sub>3</sub> 8,55(d,3H); N-CH<sub>2</sub>- 7,45 (g,6H); -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 8,35 (m,4H); Hetero-N-CH- 5,10 (Sextett, 1H) protones de aromatos 4-H 2,0 (d); 5-H 2,6 (d); 7-H 2,35 (s). Rendimiento: 26 % de la teoría.

Ejemplo 4



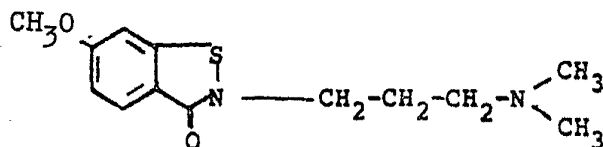
De 5,5'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-[2-(2-dimetilamino-etiloxi)]-etil-amida se obtiene el 2-[2-(2-dimetilamino-etiloxi)]-etil-6-cloro-1,2-benzisotiazolinona-3. 1/2 ácido 1,5-naftalendisulfónico: prismas incoloros en agua. Punto de fusión: 259-260°C; rendimiento: 18 % de la teoría.

Ejemplo 5



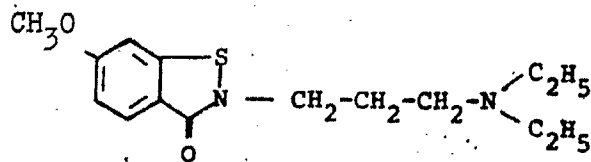
De 5,5'-dimetoxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(4-dietilamino-1-metil)butilamida se obtiene el 2-(4-dietilamino-1-metil)butil-6-metoxi-1,2-benzisotiazolinona-3 . 1/2 ácido 1,5-naftalendisulfónico: prismas incoloros en agua; punto de fusión: 218°C; rendimiento: 25 % de la teoría.

Ejemplo 6



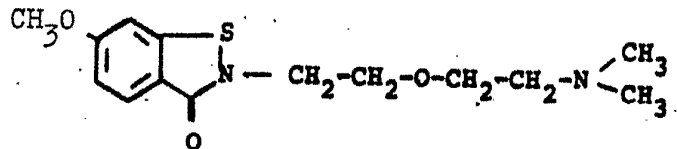
De 5,5'-dimetoxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-dimetilamino)propil-amida se obtiene el 2-(3-dimetilamino)propil-6-metoxi-1,2-benzisotiazolinona-3 . 1/2 ácido 1,5-naftalendisulfónico: prismas incoloros en etanol (bajo adición de una huella de agua); punto de fusión: 288°C; rendimiento: 33,5 % de la teoría.

Ejemplo 7



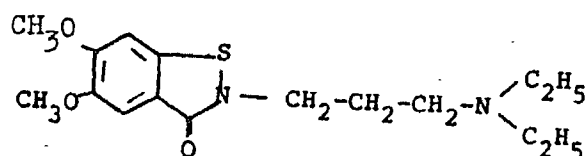
De 5,5'-dimetoxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-diethylamino)propil-amida se obtiene el 2-(3-diethylamino)propil-6-metoxi-1,2-benzisotiazolinona-3 . 1/2 ácido 1,5-naftalendisulfónico, de metanol/acetona; cristales incoloros; punto de fusión: 228-229°C; rendimiento: 15 % de la teoría.

Ejemplo 8



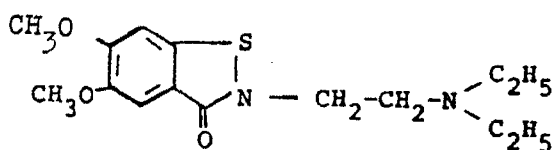
De 5,5'-dimetoxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-[2-(2-diethylamino-etiloxi)]etil-amida se obtiene el 2-[2-(2-dimetilamino-etiloxi)]etil-6-metoxi-1,2-benzisotiazolinona-3 . ácido oxálico: cristales incoloros; punto de fusión: 137-138°C; rendimiento: 9 % de la teoría.

Ejemplo 9



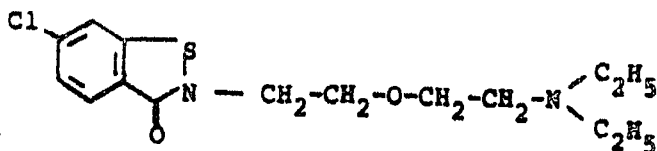
De 4,5,4',5'-tetrametoxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-diethylamino)propil-amida se obtiene el 2-(3-diethylamino)propil-5,6-dimetoxi-1,2-benzisotiazolinona-3 . ácido oxálico: cristales incoloros; punto de fusión: 138-140°C; rendimiento: 13 % de la teoría.

Ejemplo 10



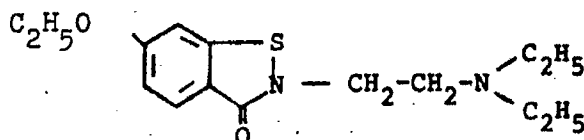
De 4,5,4',5'-tetrametoxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(2-diethylamino)etil-amida se obtiene el 2-(2-diethylamino)etil-5,6-dimetoxi-1,2-benzisotiazolinona-3 . 1/2 ácido 1,5-naftalendisulfónico: cristales incoloros; punto de fusión: 234-235°C; rendimiento 31 % de la teoría.

Ejemplo 11



De 5,5'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-[2-(2-dietilamino-etiloxi)]-etil-amida se obtiene la 2-[2-dietilamino-etiloxi]-etil-6-cloro-1,2-benzisotiazolinona-3 como aceite amarillo. Rendimiento: 24 % de la teoría.

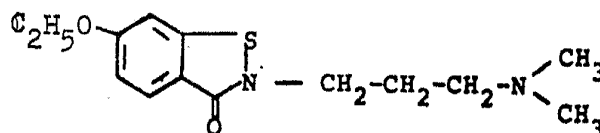
5 Ejemplo 12



De 5,5'-dietoxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(2-dietilamino)etil-amida se obtiene la 2-(2-dietilamino)-etil-6-etoxi-1,2-benzisotiazolinona-3. Prismas incoloros en metanol; punto de fusión: 88°C; rendimiento: 23 % de la teoría.

10

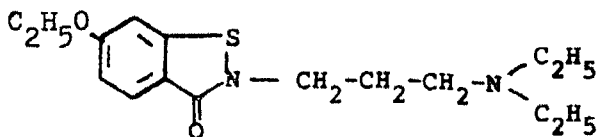
Ejemplo 13



De 5,5'-dietoxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-dimetilamino)propil-amida se obtiene el 2-(3-dimetilamino)-propil-6-etoxi-1,2-benzisotiazolinona-3 . 1/2 ácido 1,5-naftalen disulfónico: prismas incoloros en etanol bajo adición de poca agua; punto de fusión: 288°C; rendimiento: 35 % de la teoría.

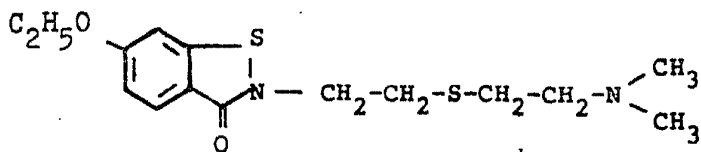
15

Ejemplo 14



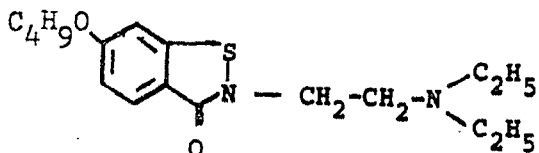
5 De 5,5'-dietoxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-dietilamino)propil-amida se obtiene el 2-(3-dietilamino)-propil-6-etoxi-1,2-benzisotiazolinona-3 . 1/2 ácido 1,5-naftalendisulfónico: prismas incoloros en agua; punto de fusión: 205°C; rendimiento: 26 % de la teoría.

Ejemplo 15



10 De 5,5'-dietoxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-[[2-(2-dimetilamino-etilmercapto)]-etil-amida se obtiene la 2-[[2-(2-dimetilamino-etilmercapto)]-etil-6-etoxi-1,2-benzisotiazolinona-3 como aceite amarillento.

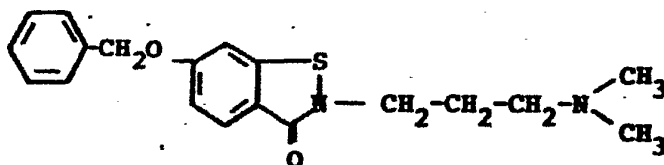
Ejemplo 16



15

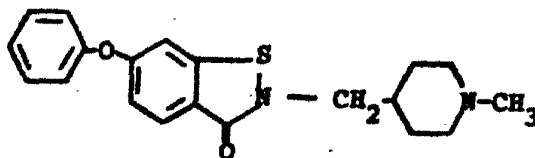
De 5,5'-dibutoxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(2-dietilamino)etil-amida se obtiene la 2-(2-dietilamino)-etil-6-n-butoxi-1,2-benzisotiazolinona-3 como jarabe amarillento. Peso molecular: 322 m/2 ( $C_{17}H_{26}N_2O_2S$ ) (determinado por espectroscopia de masas).  
Rendimiento: 71,5 % de la teoría.

Ejemplo 17



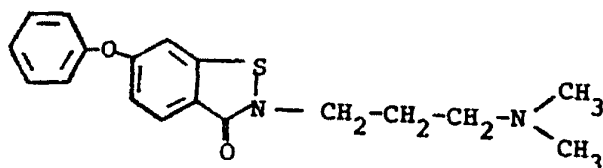
De 5,5'-dibenciloxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-dimetilamino)propil-amida se obtiene la 2-(3-dimetilamino)-propil-6-benciloxi-1,2-benzisotiazolinona-3. Hojitas incoloras en éster acético; punto de fusión: 90°C; rendimiento: 15,5 % de la teoría.

Ejemplo 18



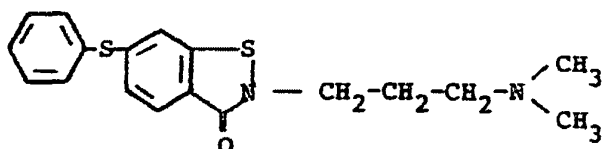
De 5,5'-bis-fenoxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(1-metil-piperidil-4)metil-amida se obtiene el 2-(1-metil-piperidil-4)metil-6-fenoxi-1,2-benzisotiazolinona-3. 1/2 ácido 1,5-naftalendisulfónico; cristales del punto de fusión 173°C; rendimiento: 11 % de la teoría.

Ejemplo 19



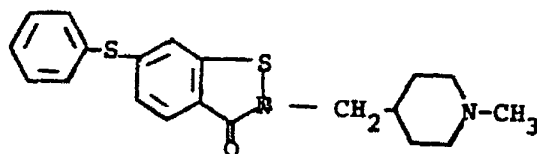
5 De 5,5'-bis-fenoxi-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-dimetilamino)-propil-amida se obtiene la 2-(3-dimetil-amino)-propil-6-fenoxi-1,2-benzisotiazolinona-3 como aceite amarillento. Rendimiento: 17 % de la teoría.

Ejemplo 20



10 De 5,5'-bis-fenilmercapto-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-dietilamino)propil-amida se obtiene el 2-(3-dietilamino)propil-6-fenilmercapto-1,2-benzisotiazolinona-3 . ácido oxálico: cristales incoloros; punto de fusión: 80°C; rendimiento: 26 % de la teoría.

Ejemplo 21

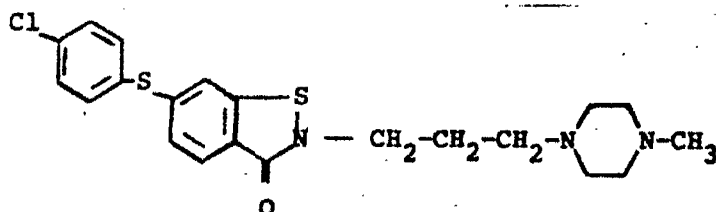


15

De 5,5'-bis-fenilmercapto-difenildisulfuro-2,2'-dicar-

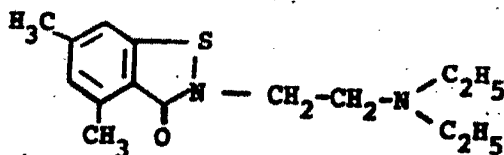
oxil-bis-N-(1-metil-piperidil-4)metil-amida se obtiene la 2-(1-metil-piperidil-4)metil-6-fenilmercapto-1,2-benzisotiazolinona-3 como aceite amarillento. Rendimiento: 18 % de la teoría.

5 Ejemplo 22



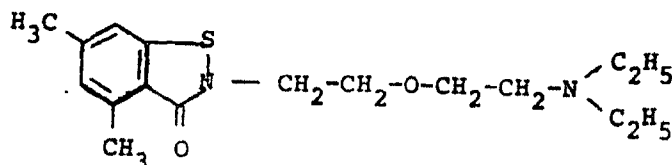
De 5,5'-bis-(4-clorofenil)mercapto-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(1-metil-piperazil-4)propilamida se obtiene el 2-(1-metil-piperazil-4)propil-6-(4-clorofenil)mercapto-1,2-benzisotiazolinona-3 . ácido 2-oxálico: cristales incoloros; punto de fusión: 206-207°C; rendimiento: 35 % de la teoría.

Ejemplo 23



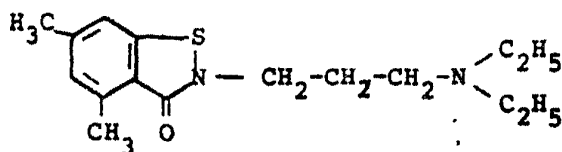
De 2,5,3',5'-tetrametil-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(2-dietilamino)etil-amida se obtiene el 2-(2-dietilamino)-etil-4,6-dimetil-1,2-benzisotiazolinona-3 . ácido clorhídrico: cristales incoloros, bulbosos en metanol; punto de fusión: 241°C; rendimiento 36 % de la teoría.

Ejemplo 24



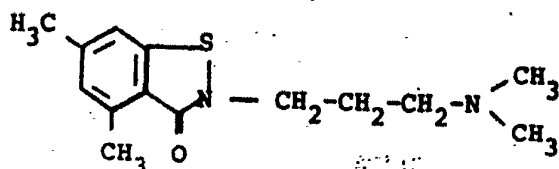
De 3,5,3',5'-tetrametil-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis- $\int$ 2-(2-dietilamino-etiloxi) $\int$ etil-amida se obtiene el  
5 2- $\int$ 2-(2-dietilamino-etiloxi) $\int$ etil-4,6-dimetil-1,2-benzisotiazolinona-3. ácido oxálico: cristales incoloros; punto de fusión: 101-102°C, rendimiento: 45 % de la teoría.

Ejemplo 25



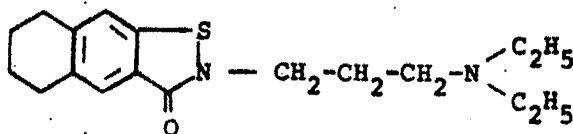
10 De 3,5,3',5'-tetrametil-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-diethylamino)propil-amida se obtiene la 2-(3-diethylamino)propil-4,6-dimetil-1,2-benzisotiazolinona-3 como aceite amarillento.  $^1\text{H-NMR}$  (60 MHz, en  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  
15  $\text{CH}_3$ , 9,05(t,6H);  $-\text{CH}_2-$  8,20(q,2H); N- $\text{CH}_2$  7,50(m,6H); Hetero-N- $\text{CH}_2-$  6,20(t,2H); 4- $\text{CH}_3$ -fenil 7,30(s,3H); 6- $\text{CH}_3$ -fenil 7,70 (s,3H); protones de aromatos 5H 3,15 (s); 7H 2,90(s).  
Rendimiento: 23,5 % de la teoría.

Ejemplo 26



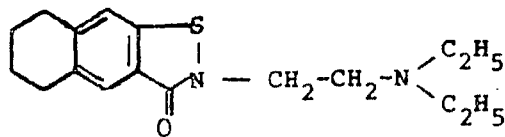
De 3,5,3',5'-tetrametil-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-dimetilamino)propil-amida se obtiene el 2-(3-dimetilamino)propil-4,6-dimetil-1,2-benzisotiazolinona-3 . 1/2 ácido 1,5-naftalendisulfónico: prismas bastos incoloros en etanol; punto de fusión: 204°C; rendimiento: 40 % de la teoría.

Ejemplo 27



De 4,5,4',5'-bis-tetrametilen-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-dietilamino)propil-amida se obtiene la 2-(3-dietilamino)propil-5,6-tetrametilen-1,2-benzisotiazolinona-3 como aceite amarillento. Peso molecular = 318 m/2 (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>OS). (determinado por espectroscopia de masa). Rendimiento: 10 % de la teoría.

Ejemplo 28

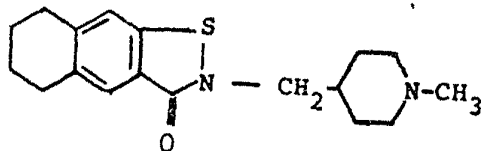


De 4,5,4',5'-bis-tetrametilen-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(2-diethylamino)etil-amida se obtiene la 2-(2-diethylamino)etil-5,6-tetrametilen-1,2-benzisotiazolinona-3 como aceite amarillento. Rendimiento: 61 % de la teoría.

<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)

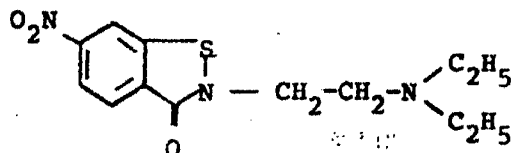
CH<sub>3</sub> 8,95(t,6H); -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 8,20(q,4H); aromato-CH<sub>2</sub> 7,20(m,4H); N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> 7,45 (t,4H); N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- 7,15(t,2H); Hetero-N-CH<sub>2</sub>- 6,08(t,2H); protones de aromatos 4-H 2,28 (s); 7-H 2,80(s).

Ejemplo 29



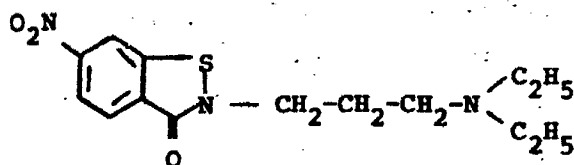
De 4,5,4',5'-bis-tetrametilen-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(1-metil-piperidil-4)metil-amida se obtiene la 2-(1-metil-piperidil-4)metil-5,6-tetrametilen-1,2-benzisotiazolinona-3. Cristales incoloros en éter de petróleo; punto de fusión: 109°C; rendimiento: 17 % de la teoría.

Ejemplo 30



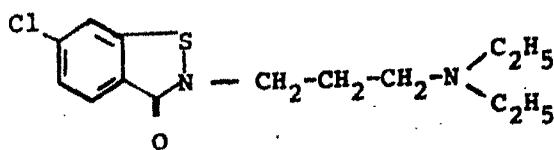
De 5,5'-dinitro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(2-diethylamino)etil-amida se obtiene la 2-(2-diethylamino)-etil-  
5 6-nitro-1,2-benzisotiazolinona-3 como hojitas amarillo pálido brillantes en etanol; punto de fusión: 132°C; rendimiento: 60,5 % de la teoría.

Ejemplo 31



10 De 5,5'-dinitro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-diethylamino)propil-amida se obtiene la 2-(3-diethylamino)-propil-6-nitro-1,2-benzisotiazolinona-3. Prismas amarillo pálido en ligroína; punto de fusión: 85°C, rendimiento: 15 % de la teoría.

15 Ejemplo 32 (variante de procedimiento a)

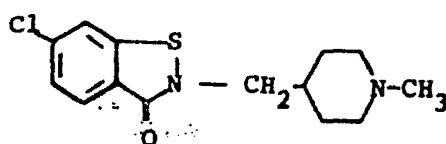


5,5'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-dietilamino)propil-amida se preparan análogo al ejemplo lb. 31 g del producto en bruto se disuelven en 100 cc de cloroformo y bajo agitación se gotea una solución de 8,0 g de bromo en 30 cc de tetraclorocarbono. Se sigue agitando durante 2 horas, después se evapora en vacío y el residuo se hierve brevemente con etanol. A continuación se vuelve a evaporar, el residuo se recoge en agua, se separa de lo insoluble y la solución clara se pone alcalina con lejía sódica. La base precipitada se recoge en éter, la solución etérica se seca y se evapora, 13 g (48 %).

La base en bruto se disuelve en 10 cc de metanol y mediante adición de 13 g de ácido 1,5-naftalindisulfónico, disuelto en acetona, se precipita como disulfonato de naftalina. Después de recristalizar en etanol bajo adición de una huella de agua, se obtiene el disulfonato de la 2-(3-dietilamino-propil)-6-cloro-1,2-benzisotiazolinona-3 en forma de plaquitas incoloras.

Punto de fusión: 255°C; rendimiento: 85 % de la teoría.

Ejemplo 33 (variante de procedimiento b)



24,1 g de cloruro 3-cloro-6-clorocarbonil-fenilsulfenílico se disuelven en 100 cc de tetrahidrofurano y a 25°C se gotea, bajo agitación, en una solución de 5,8 g de N-metil-4-metilamino-piperidina y 10,0 g de trietilamina en 250 cc de etanol. La mezcla se agita durante 2 horas a temperatura ambiente

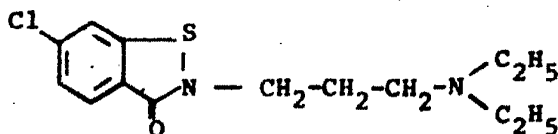
y a continuación se evapora en vacío.

El residuo se recoge en 250 cc de agua y 20 cc de ácido clorhídrico concentrado, se separa lo insoluble, la solución clara se pone alcalina con lejía sódica y la base precipitada se recoge en éter. El extracto etérico se seca y evapora. Se obtienen 12,6 g de 2-(1-metil-piperidil-4)metil-6-cloro-1,2-benzisotiazolinona-3 después de recrystalizar en etanol. Punto de fusión: 144-145°C; rendimiento: 42 % de la teoría.

El producto de partida necesario, el cloruro 3-cloro-6-clorocarbonil-fenilsulfenílico, se obtiene como sigue:

a) 100 g de cloruro 5,5'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxílico se disuelven en 300 cc de tetraclorocarbono y a 25°C se introducen 20 g de cloro. El preparado se mantiene durante 18 horas a temperatura ambiente. Después se filtra el preparado y el filtrado se evapora en vacío. El producto en bruto se recoge en ligroína y se desecha lo insoluble. Después de evaporar la solución de ligroína se obtienen 85-95 g (72-81 % de la teoría) de cloruro 3-cloro-6-clorocarbonil-fenilsulfenílico; agujas amarillas del punto de fusión 86°C.

Ejemplo 34 (variante de procedimiento c)



18,0 g de 2-(3-cloropropil)-6-cloro-1,2-benzisotiazolinona-3 se hierven durante 15 horas con un exceso de dietilamina en alcohol. Se evapora en vacío y el residuo se recoge en agua bajo adición de algo de ácido clorhídrico. Se separa por

filtración lo insoluble, la solución clara se pone alcalina con lejía sódica y la base precipitada se recoge en éter. La solución etérica se lava varias veces con agua. Después se seca el extracto etérico y se evapora.

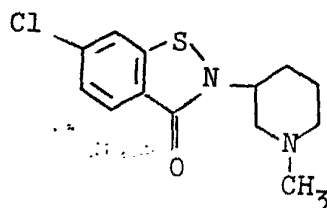
5 Se obtiene la 2-(3-dietilamino)-propil-6-cloro-1,2-benzisotiazolona-3; jarabe amarillento (65 %) . 1/2 ácido 1,5-naftalendisulfónico. Punto de fusión: 255°C.

La 2-(3-cloropropil)-6-cloro-1,2-benzisotiazolona-3 se obtiene como sigue:

10 a) 26 g de 5,5'-dicloro-difenildisulfuro-2,2'-dicarboxil-bis-N-(3-hidroxi)-propil-amida del p.f. 171°C (obtenida análogo a Ber.dtsch.chem.Ges.99,2566 (1966)) se disuelven en 200 cc de cloruro tiónílico y la solución se agita durante media hora a 30°C, después durante varias horas a temperatura ambiente. A  
15 continuación se separa el cloruro tiónílico por destilación en vacío y el residuo se recristaliza en ciclohexano. Se obtienen 18,4 g de 2-(3-cloropropil)-6-cloro-1,2-benzisotiazolona-3 (70 % de la teoría) del p.f. 89°C.

Ejemplo 35

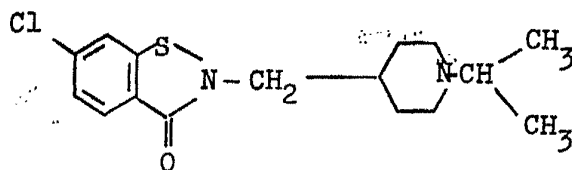
20



Análogo al ejemplo 33 se obtienen de cloruro 3-cloro-6-clorocarbonil-fenilsulfenílico y 1-metil-3-aminopiperidina (obtenida según L.M. Werbel et al. Journ. Het. Chem. 10, 381 (1973)) la 2-(1-metilpiperidil-3)-6-cloro-1,2-benzisotiazolino-

na-3 en un rendimiento del 35 %. Hidrocloruro: p.f. 296-297°C en metanol/acetona.

Ejemplo 36

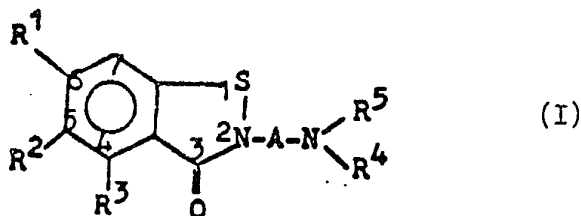


5           Análogo al ejemplo 33 se obtiene de cloruro 3-cloro-6-clorocarbonil-fenilsulfenílico y 1-isopropil-4-aminometil-piperidina (p.eb. <sub>15</sub> 95-97°C, obtenida de 4-acetilaminometil-piperidina y cloruro isopropílico, análogo a T. Singh et al. Journ.Med.Chem. 12, 949 (1969) y L.M. Werbel et al. Journ. Het. Chem. 10, 381 (1973)) la 2-(1-isopropilpiperidil-4)-metil-6-cloro-1,2-benzisotiazolinona-3 del p.f. 134-135°C (en acetona) en un rendimiento del 37 %.

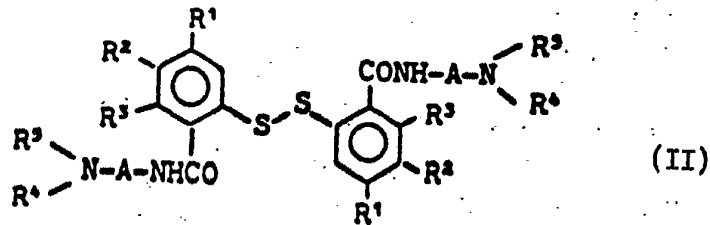
15           Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de 1,2-benzisotiazolinonas-3 de fórmula general

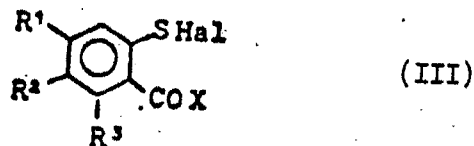


5 donde R<sup>1</sup> significa halógeno, nitro, amino, alquilo, alcoxi, trifluórmétilo, alquilmercapto, sulfonamida, sulfonamida en caso  
10 dado sustituida por uno ó dos grupos alquilo, arilo, ariloxi, arilmercapto o ariloxi, donde los grupos arilo mencionados en caso dado están sustituidos por halógeno o alquilo, R<sup>2</sup> significa  
15 hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, sulfonamida o sulfonamida en caso dado sustituida por alquilo o junto con el sustituyente R<sup>1</sup> forma un anillo alifático o aromático, R<sup>3</sup> significa hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi, A significa una cadena alquile-  
20 no, que es recta o ramificada, y que, en caso dado, está interrumpida por oxígeno o azufre, y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, en cada caso, significan grupos alquilo o juntos forman un grupo alquileno, o uno de los restos R<sup>4</sup> o bien R<sup>5</sup> con un átomo de carbono de la cadena alquileno A está enlazado a un anillo pirrolidino o piperidino, donde los anillos formados con los sustituyentes R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> están  
en caso dado sustituidos por alquilo o alcoxi, y, en caso dado, contienen un segundo átomo de nitrógeno, caracterizado porque  
a) Difenildisulfuro-2,2'-biscarboxilamidas de fórmula general  
(II)

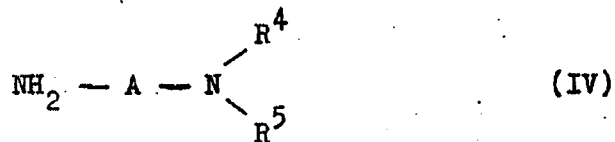


5 donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y A tienen el significado arriba indicado, se ciclizan en forma oxidante en forma conocida, efectuándose la oxidación, por ejemplo, con cloro, bromo o cloruro tionífico o mediante una desproporción en solución acuosa alcalina, o

b) Fenilsulfenilhaluros de fórmula general (III)

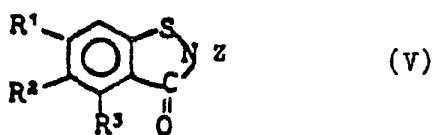


10 donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado arriba indicado, Hal significa cloro o bromo y X significa un grupo saliente tal como cloro, bromo, alcoxi o alquilmercapto, se hacen reaccionar con aminas de fórmula general (IV)



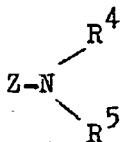
15 donde  $R^4$ ,  $R^5$  y A tienen el significado arriba indicado, en presencia de disolventes orgánicos inertes, o

c) 1,2-benzisotiazolinonas-3 de fórmula general (V)



donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen el significado arriba indicado y Z significa hidrógeno o el grupo  $-A-Y$ , donde A tiene el significado arriba indicado, y

Y significa un resto saliente, tal como cloro, bromo,  $OSO_2$ -arilo u  $OSO_2$ -alquilo, se hacen reaccionar con compuestos amino de fórmula general (VI)



donde  $R^4$  y  $R^5$  tienen el significado arriba indicado y Z tiene asimismo el significado arriba indicado, donde en una de las dos fórmulas (V) ó (VI) Z significa hidrógeno, en un disolvente inerte a temperaturas entre 20 y 120°C.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la ciclización oxidativa del compuesto de fórmula (II) se efectúa empleando cloro, bromo o cloruro tionílico como agente oxidante, o desproporcionando el compuesto de fórmula (II) en una solución acuosa alcalina.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque X en la fórmula (III) representa cloro, bromo, alcoxi o alquilmercapto.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque Y en la fórmula (IV) significa cloro, bromo,  $-OSO_2$ -arilo u  $-OSO_2$ -alquilo.

5.- Procedimiento para la obtención de 1,2-benzisotiazolinonas-3, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 44 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 ENE. 1977  
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT.

DEPOSITO EN EL REGISTRO DE PATENTES  
DE ESPAÑA EL DIA 21 DE ENERO DE 1977

