



ESPAÑA

19	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	<b>464729</b>		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

Case 16 B

PATENTE DE INVENCION

20	PRIORIDADES:	22	FECHA	23	PAIS
	21	NUMERO			
		50646/76	4 Diciembre 1976		Inglaterra

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

54	TITULO DE LA INVENCION
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE BENZISOTIAZOLONAS AMINO- -ALQUIL SUBSTITUIDAS"	

71	SOLICITANTE (ES)
ROBAPHARM AG.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
St. Albanrheinweg 174, CH-4006 BASEL (Suiza)	

72	INVENTOR (ES)
Keith Howard BAGGALEY	

73	TITULAR (ES)
ROBAPHARM AG.	

74	REPRESENTANTE
D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta. UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

20 JUL. 1978

### MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a una clase de bencisotiazolonas que son valiosas en el tratamiento profiláctico y terapéutico de enfermedades tromboticas.

5. El invento se refiere también a un método para la preparación de estos compuestos y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

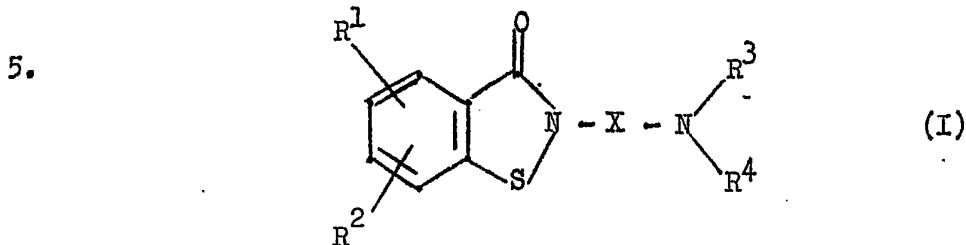
10. La trombosis arterial se produce, inicialmente, por la agregación de plaquetas sanguíneas en el interior de la arteria. Este agregado puede conducir, eventualmente, a la formación de fibrina y a la formación de un trombo obstructor consolidado. La terapia mas ampliamente utilizada para la trombosis es el empleo de agentes anticoagulantes, que influencia la coagulación de la sangre. Sin embargo, aunque efectiva en la trombosis venosa, en donde los trombos se forman fundamentalmente por fibrina, la terapia anticoagulante no afecta sobre la agregación de plaquetas y tiene, por consiguiente, efectividad limitada en la trombosis arterial. Se ha aceptado ahora
15. que los farmacos anticoagulantes tienen poco que ofrecer en el tratamiento de la trombosis arterial.

20. Con el reconocimiento en aumento de la regla fundamental de las plaquetas en la trombosis, se ha vuelto la atención a farmacos que son capaces de inhibir la agregación de plaquetas.
- 25.

Ahora se ha descubierto que una clase de bencisotiazolonas son efectivas para inhibir la agregación de plaquetas.

De conformidad con ello el presente invento

proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal de adición de ácido respectiva aceptable en farmacia cuando se encuentra un átomo de nitrógeno básico en la molécula:



en donde

10.  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o distintos y cada uno es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , alcoxilo de  $C_1-C_6$ , halo-alquilo de  $C_1-C_6$ , nitro, amino, alcancilamino de  $C_1-C_6$ , o halógeno, o bien  $R^1$  junto con  $R^2$  cuando se unen a átomos de
15. carbono adyacentes representan un alquilenoxi de  $C_3-C_6$  o una fracción oxí ( $C_1-C_3$ ) alquilenoxi;
20. X representa un grupo alquilénico de cadena lineal o ramificada con uno a doce átomos de carbono;
- $R^3$  representa hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , opcionalmente substituido por un grupo arílico o hidroxílico, alqueno de  $C_2-C_6$ , arilo, o un anillo heterocíclico conteniendo
25. nitrógeno; y  $R^4$  representa alquilo de  $C_1-C_6$ , opcionalmente substituido por un grupo arílico o hidroxílico, alqueno de  $C_2-C_6$ , arilo, o cuando  $R^3$  es distinto a hidrógeno, un anillo hete-

- rociclico conteniendo nitrógeno;  
con la salvedad de que cuando  $R^1$  y  $R^2$  se encuentran en las posiciones 5 y 7 son hidrógeno o halógeno y X es un grupo de alquileo inferior, entonces  $R^3$  y  $R^4$  no son hidrógeno o alquilo inferior.
- 5.

El sistema de numeración del núcleo benzisotiazolónico es como sigue:



- Las sales de adición de ácido apropiadas incluyen sales inorgánicas tal como el sulfato, nitrato, fosfato y borato, halohidratos, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato y yodhidrato, y sales de adición de ácido orgánicas tal como acetato, oxalato, tartrato, maleato, citrato, succinato, benzoato, ascorbato, metansulfonato y p-toluensulfonato.
- 15.

20. Los grupos apropiados para  $R^1$  y  $R^2$  incluyen hidrógeno, metilo, etilo, n- e iso-propilo, n-, sec-, iso, y terci-butilo, metoxilo, n- e iso-propoxilo, n-, sec-, iso- y terci-butoxilo, cloro, bromo fluor, nitro, acetilamino. De preferencia  $R^1$  es hidrógeno o un grupo

25. metílico o metoxílico o átomo de cloro. Cuando de  $R^1$  y  $R^2$  ninguno es hidrógeno, son de preferencia alquilo de  $C_1-C_6$  o alcoxilo de  $C_1-C_6$ , especialmente metilo o metoxilo.

De preferencia  $R^1$  y  $R^2$  están en las posiciones

5 y 6 respectivamente. En una clase apropiada de compuestos, el sustituyente en la posición 5 es un alquilo inferior.

- Los grupos alquilénicos apropiados para el grupo X incluyen, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno, n-pentileno, n-hexileno, n-dodecileno, 1-metil-etileno, 1- o 2-metilpropileno, isopropileno, isobutileno. De preferencia el grupo X tiene de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente dos átomos de carbono.
10. Cuando el grupo  $R^3$  o  $R^4$  es un anillo heterocíclico conteniendo nitrógeno, este anillo puede ser aromático o no aromático. Un anillo de esta índole puede contener también otros heteroátomos, por ejemplo oxígeno o azufre. El anillo puede ser simple o policíclico y puede comprender un total de 5 a 12 átomos. Ejemplos de estos anillos incluyen pirimidilo, 2-, 3- o 4-piridilo, pirrolilo, tiazolilo, tiazolinilo, diazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, purinilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisotiazolonilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, piperacínilo, azabicyclo[3,2,2]nonilo, azabicyclo[3,3,1]nonilo, homopiperidinilo, azabicyclo[2.2.2]octilo.  $R^3$  o  $R^4$  representa, apropiadamente, 2-piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, 2-metilpiperidinilo, azabicyclo[3,2,2]nonilo, tetrahidroisoquinolilo. Ventajosamente uno de  $R^3$  y  $R^4$  es 2-piridilo.
- 15.
- 20.
- 25.

Otros grupos apropiados  $R^3$  y  $R^4$  incluyen grupos alquílicos de  $C_1-C_4$ , especialmente metilo y etilo; grupos alquénílicos de  $C_2-C_4$  tal como vinilo, prop-2-enilo, but-2-

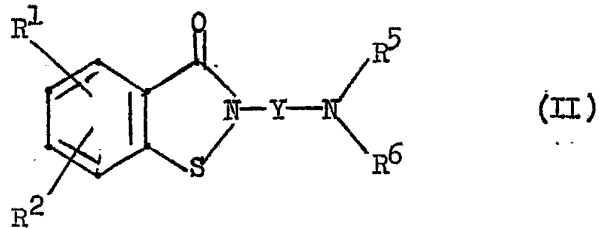
-enilo, but-3-enilo; bencilo; y fenilo.

Cuando  $R^3$  y  $R^4$  representan un anillo heterocíclico conteniendo nitrógeno, un grupo arílico o un grupo alquílico aril-substituido, estos grupos pueden comportar

5. substituyentes tal como, por ejemplo alcoxilo  $C_1-C_6$  y halógeno.

De cuanto antecede puede apreciarse que una clase apropiada de compuestos de conformidad con este invento son los compuestos de la fórmula (II) y sus sales

10. de adición de ácido aceptables en farmacia:



15. en donde

$R^1$  y  $R^2$  tienen el significado antes indicado con respecto a la fórmula (I) anterior,

Y es una cadena alquilénica lineal o ramificada con uno a seis átomos de carbono y

20.  $R^5$  y  $R^6$  son alquilo de  $C_1-C_6$  o fenilo.

Los grupos  $R^5$  y  $R^6$  apropiados incluyen metilo y etilo. Los compuestos específicos de la fórmula (II) incluyen los siguientes, así como sus sales de adición de ácido:

25. 2-(dietilamino-2-etil)-5-metil-1,2-bencisotiazol-3-ona;

5,6-dicloro-2-(dietilamino-2-etil)-1,2-bencisotiazol-3-ona;

2-(dietilamino-2-etil)-6-nitro-1,2-bencisotiazol-

- 3-ona;  
6-acetilamino-2-(diethylamino-2-ethyl)-, 2-bencisotiazol-  
-3-ona;  
2-(N-metil-N-fenilamino-2-etil)-1, 2-bencisotiazol-  
5. -3-ona;  
2-(diethylamino-2-etil)-5, 6-dimetoxi-1, 2-bencisotiazol-  
-3-ona.

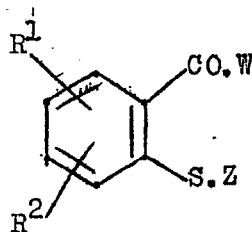
Otras sub-clases de compuestos que caen dentro de este invento incluyen las siguientes (i) a (v).

10. (i) compuestos de la fórmula (I) que tienen un átomo de hidrógeno en posición 5;  
(ii) compuestos de la fórmula (I) en donde uno de  $R^1$  y  $R^2$  es un grupo alcancilamínico de  $C_{1-6}$ ; apropiadamente acetilamino;  
15. (iii) compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^1$  o  $R^2$  está en posición 4 o 5 y representa halo-alquilo de  $C_{1-6}$ , nitro, amino, o alcancilamino de  $C_{1-6}$ ;  
(iv) compuestos de la fórmula (I) en donde  $R^3$  y  $R^4$  representa hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  substituido  
20. por un grupo arílico o hidroxílico, alqueno de  $C_{2-6}$ , arilo o un anillo heterocíclico conteniendo nitrógeno.  
(v) compuestos de la fórmula (I) en donde X representa una cadena alquilénica que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, especialmente 3 o 4 átomos de carbono,  
25. en particular cuando  $R^3$  y  $R^4$  representan grupos alquílicos de  $C_{1-6}$ .  
Los compuestos específicos del tipo (v) incluyen:  
2-(N-etil-N-propilamino-3-propil)-5-metil-

- 1,2-bencisotiazol-3-ona;  
 2-(diethylamino-4-butyl)-5-metil-1,2-bencisotiazol-  
 -3-ona;  
 5-metil-2-(dipropilamino-3-propil)-1,2-bencisotiazol-  
 5. -3-ona;  
 2-(N-etil-N-propilamino-2-etil)-5-trifluorometil-  
 -1,2-bencisotiazol-3-ona;  
 5-metoxi-2-(dimetilamino-2-etil)-1,2-bencisotiazol-  
 -3-ona;  
 10. 2-(N-etil-N-propilamino-3-propil)-5,6-dimetoxi-1-  
 2-bencisotiazol-3-ona.

Los compuestos de este invento pueden prepara-  
 rarse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula  
 (III):

15.



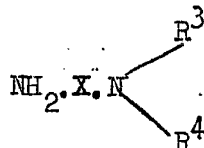
(III)

en donde

20. R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado expuesto con relación  
 a la fórmula (I) anterior, y  
 W y Z son iguales o distintos y cada uno es un  
 átomo de halógeno;

con un compuesto de la fórmula (IV):

25.



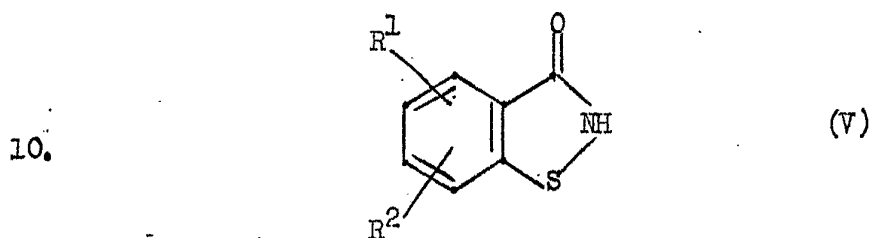
(IV)

en donde

- X, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado expuesto para la  
 fórmula (I) anterior.

De preferencia W es cloro y Z es cloro o bromo. Los disolventes apropiados para la reacción incluyen tetracloruro de carbono u otros disolventes hidrocarbónicos halogenados.

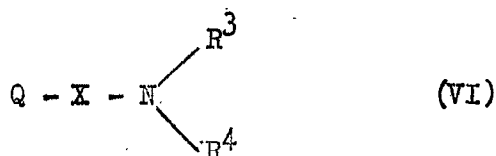
5. Un segundo método para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) comprende la reacción de un compuesto de la fórmula (V) o una sal respectiva:



en donde

$R^1$  y  $R^2$  tienen el significado expuesto para la fórmula (I) anterior;

15. con un compuesto de la fórmula (VI):



en donde

20. X,  $R^3$  y  $R^4$  tienen el significado expuesto con respecto a la fórmula (I) anterior, y Q es un grupo fácilmente desplazable.

Convenientemente Q es un átomo de halógeno.

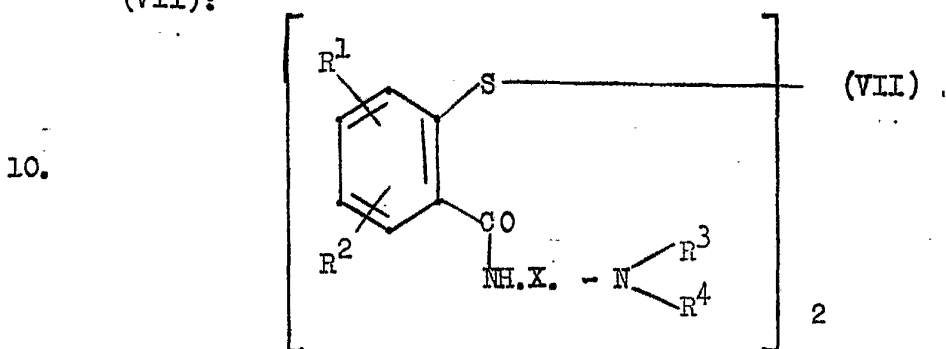
25. El compuesto (V) se utiliza, de preferencia, como su sal metálica alcalina, por ejemplo la sal sódica.

En esta reacción puede utilizarse un disolvente tal como dimetilformamida o sulfoxido de dimetilo, de preferencia a temperaturas elevadas. Por lo general se forma también el 3-isómero correspondiente y el pro-

ducto deseado puede separarse mediante cristalización, destilación y técnicas cromatográficas.

Si se desea en la reacción puede formarse in situ intermediario (VI):

5. Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse también tratando un compuesto de la fórmula (VII):

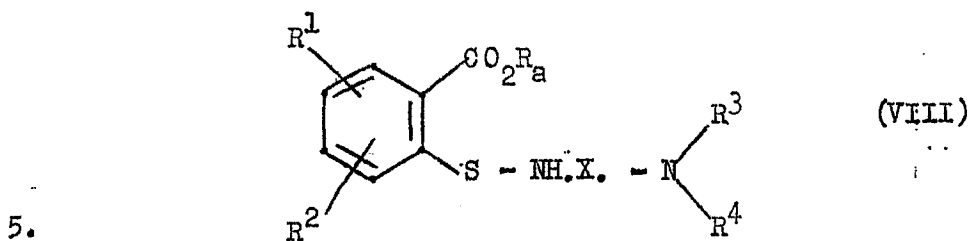


en donde

15.  $R^1$ ,  $R^2$ , X,  $R^3$  y  $R^4$  tienen el significado expuesto con respecto a la fórmula (I) anterior; con una base o con cloro o bromo.

20. Las bases apropiadas incluyen hidróxido sódico al 10% u otro álcali acuoso y la reacción puede llevarse a cabo a la temperatura del ambiente o temperaturas elevadas. Cuando se utiliza cloro en esta reacción éste puede insuflarse en una solución de un compuesto (VII) es un disolvente inerte tal como tetracloruro de carbono.

25. Los compuestos de la fórmula (I) pueden prepararse también tratando un compuesto de la fórmula (VIII):



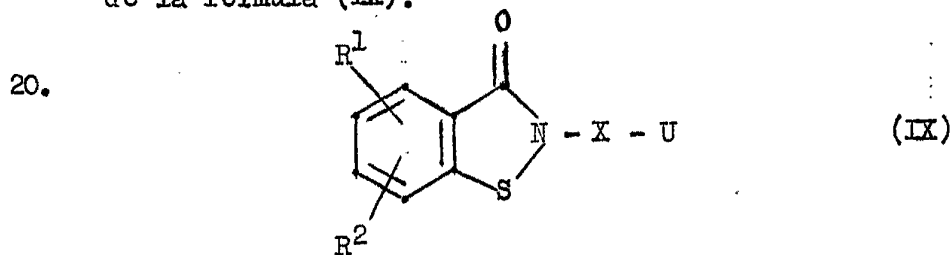
en donde

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado expuesto con respecto a la fórmula (I) anterior y

10. CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub> es un grupo de éster carboxílico; con una base.

15. El grupo R<sub>a</sub> es, convenientemente, un grupo alquílico o arílico. Las bases apropiadas para la reacción incluyen alcóxidos de metal alcalino, hidróxidos de metal alcalino y hidróxido de tetrametilamonio en alcoholes inferiores.

Otro método para la preparación de compuestos de la fórmula (I) comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IX):

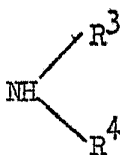


en donde

25. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y X tienen el significado expuesto con respecto a la fórmula (I) anterior y

U representa un grupo fácilmente desplazable;

con un compuesto de la fórmula (X);



en donde

5.  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  tienen el significado expuesto con referencia a la fórmula (I) anterior.

Convenientemente el grupo U es un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o bromo; un grupo sulfoxílico substituido, por ejemplo p-toluensulfoxililo o metansulfoxililo.

10.

La reacción puede llevarse a cabo, convenientemente, en un disolvente hidrocarbónico tal como tolueno a una temperatura elevada por ejemplo de 100° a 120°.

15. El invento proporciona también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, junto con, por lo menos, un vehículo aceptable en farmacia.

Como es práctica común, estas composiciones estarán normalmente acompañadas o asociadas con instrucciones escritas o impresas para uso en el tratamiento medido respectivo, en este caso como un agente para la inhibición de agregación de plaquetas o formación de trombos.

20.

Las composiciones pueden formularse para ser administradas por cualquier vía, si bien se prefiere la administración oral. Las composiciones pueden adoptar forma de pastillas, cápsulas, polvos, gránulos, trociscos, o preparados líquidos, tal como soluciones o suspensiones oral o parenteral estériles.

25.

Las pastillas y cápsulas para administración

- oral pueden adoptar forma de presentación para dosificación unitaria, y pueden contener excipientes convencionales tal como agentes ligantes, por ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinil-pirrolidona;
5. rellenos, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maiz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubricantes para formación de pastillas, por ejemplo estearato de magnesio talco, polietilenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo almidón de patata; o agentes humectantes aceptables
10. tal como lauril-sulfato sódico. Las pastillas pueden revestirse según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal. Los preparados orales líquidos pueden adoptar forma de, por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o pueden presentarse como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo apropiado antes del uso. Estos preparados líquidos pueden contener aditivos convencionales tal como agentes suspensores, por ejemplo sorbitol, jarabe, metil-celulosa, jarabe de glucosa, gelatina, hidroxietil-celulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulgentes, por ejemplo lecitina, sorbitan-monooléato, o acacia;
20. vehículos no acuosos (que pueden incluir los aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tal como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservadores, por ejemplo metil o propil p-hidroxibenzoato o ácido sórbico, y si se desea, agentes saborizantes o colorantes convencionales.
25. El compuesto puede incorporarse también, si se desea, a un

alimento, por ejemplo en forma de un biscuit.

Las formas de dosificación unitarias fluidas para administración parenteral se preparan utilizando el compuesto y un vehículo estéril, prefiriéndose el agua.

5. El compuesto, dependiendo del vehículo y concentración utilizada puede suspenderse o disolverse en el vehículo. El compuesto, en las soluciones de preparación, puede disolverse en agua para inyección y esterilizarse por filtración antes de envasarse en un vial apropiado
10. para ampollas y cerrarse. De preferencia pueden disolverse en el vehículo coadyuvante tales como un anestésico local, conservadores y agentes amortiguantes. Para favorecer la estabilidad la composición puede congelarse antes de envasarse en el vial y eliminarse el agua mediante vacío. El polvo liofilizado seco se cierra luego en el vial y se suministra un vial acompañante de agua para inyección con el fin de reconstituir el líquido antes del empleo. La suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de igual modo a excepción de que se suspende el compuesto en el vehículo en lugar de disolverse
20. y la esterilización no puede llevarse a cabo mediante filtración. El compuesto puede esterilizarse mediante exposición a óxido de etileno antes de suspenderse en el vehículo estéril. En la composición se incluye, ventajosamente, un agente tensoactivo o humectante para
25. facilitar la uniforme distribución del compuesto.

Las composiciones pueden contener de 0,1% a 99% en peso, de preferencia del 10 al 60% en peso, del material activo, según sea el método de administración.

Cuando las composiciones comprenden unidades de dosificación, cada unidad contendrá, de preferencia, de 1 a 500 mg, del ingrediente activo.

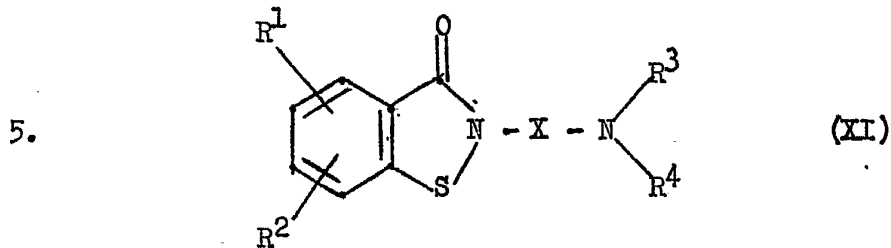
5. La dosificación utilizada para tratamiento de adultos dependerá, evidentemente, de las características de respuesta a la dosis del ingrediente activo particular, y también del volumen sanguíneo y estado del paciente, pero normalmente estará comprendida en la gama de 0,01 a 30 mg/kg/ día dependiendo de la vía y frecuencia de la administración. La dosis preferida es de 10 a 500 mg, por vía oral de 1 a 3 veces por día para un humano adulto.

15. Las composiciones del invento son útiles para administración a humanos y animales para impedir la formación de coágulos por ejemplo después de intervenciones quirúrgicos para prevenir trombosis post-operatorias; en pacientes geriátricos para prevenir ataques isquémicos cerebrales transitorios; y profilaxis prolongada después de infartos y ataques del miocardio.

20. Los compuestos de la fórmula (I) pueden tener también aplicación en el almacenamiento de sangre completa en bancos de sangre, y en la sangre que ha de utilizarse en máquinas de corazón-pulmón, o para circular a través de órganos, tal como corazón y riñones, que se han separado de un cadáver y antes del trasplante.

25. Por consiguiente este invento proporciona también un procedimiento para inhibir la agregación de plaquetas in vitro que comprende la adición de un compuesto de la fórmula (XI) o una sal de adición de ácido

aceptable en farmacia de dicho compuesto con un átomo de nitrógeno básico en la fórmula:



endonde

10.  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o distintos y cada uno es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , alcoxilo de  $C_1-C_6$ , halo-alquilo de  $C_1-C_6$ , nitro, amino, acilamino o halógeno, o

15.  $R^1$  junto con  $R^2$ , cuando se enlaza a átomos de carbono contiguos representa un alquileno de  $C_3-C_6$  o una fracción oxi( $C_1-C_3$ )alquilenoxí,

X representa un enlace o un grupo alquilénico de cadena lineal o ramificada con uno o doce átomos de carbono; y

20.  $R^3$  y  $R^4$  son iguales o distintos y cada uno representa hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido por un grupo enílico; alqueno de  $C_2-C_6$ , arilo o un anillo heterocíclico conteniendo nitrógeno;

25. para sangre completa o concentrados ricos en plaquetas.

La dosificación para una adición de este tipo está comprendida, de preferencia entre 0,01 y 50 microgramos/cc de sangre completa.

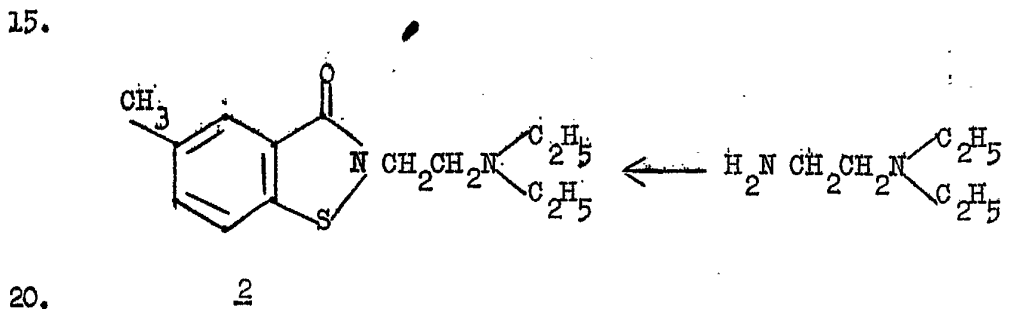
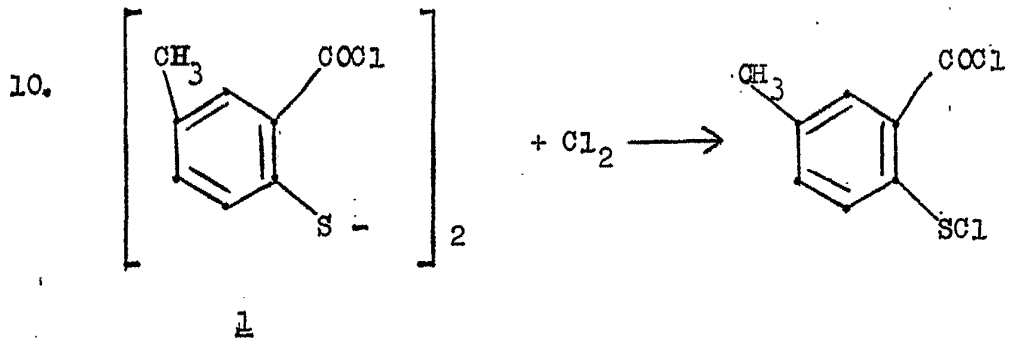
El invento proporciona también una composición

que comprende sangre completa y un compuesto de la fórmula (XI) anterior o una sal de adición de ácido aceptable en farmacia de tal compuesto con un átomo de nitrógeno básico en la molécula.

5. Los ejemplos que siguen ilustran la preparación de algunos de los compuestos de este invento.

EJEMPLO 1.

2-(dietilamino-2-etil)-5-metil-1,2-bencisotiazol-3-ona



20. Se pasa cloro seco a una suspensión de cloruro de 5,5'-dimetil-2,2'-ditiodibenzoilo (1,67 g, 4,5 m. mol) (1) en  $\text{CCl}_4$  seco (50 cc) hasta que se completa la solución. El exceso de cloro se separa pasando nitrógeno a través de la mezcla reaccional, se filtra la solución y se instila el filtrado, con agitación, a una solución de N,N-dietil-etilendiamina (3,25 g., 28 m mol) en  $\text{CCl}_4$  seco (100 cc) a la temperatura del ambiente.

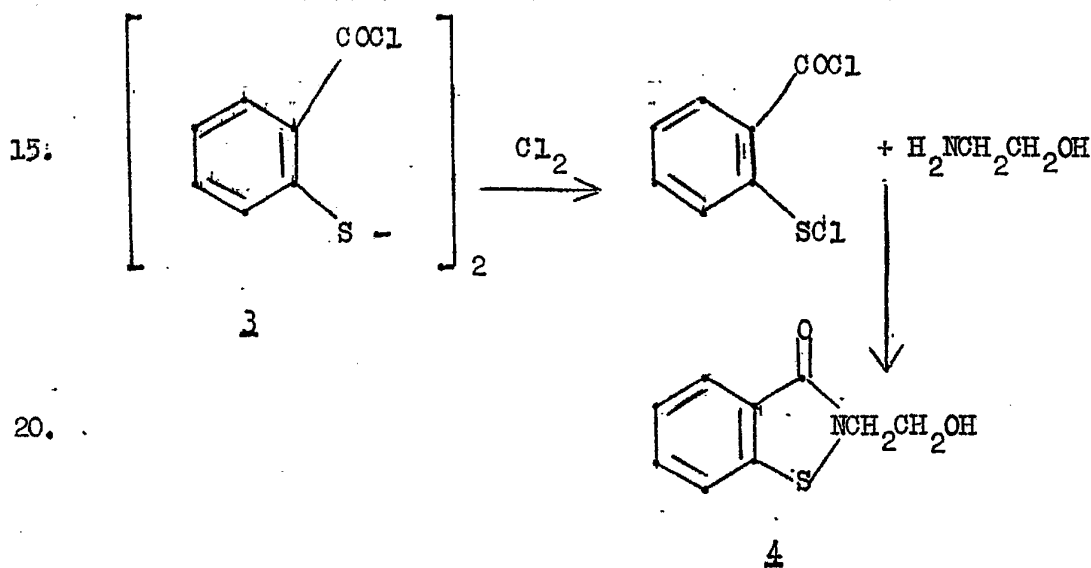
Después de completada la adición se prosigue

la agitación durante otras dos horas.

- Se lava la mezola una vez con agua y se extrae la fase acuosa con cloroformo. Se lavan las fases orgánicas combinadas con agua y se secan sobre  $MgSO_4$  anhidro. La evaporación del disolvente da una goma que se disuelve en cloroformo y se purifica mediante filtración a través de una corta columna de alúmina. El producto 2 se obtiene en forma de un aceite de color amarillo claro (1,52 g., 64%),  $n^{22} = 1,5754$ , que cristaliza lentamente dando agujas, punto de fusión 30-32°.

EJEMPLO 2.

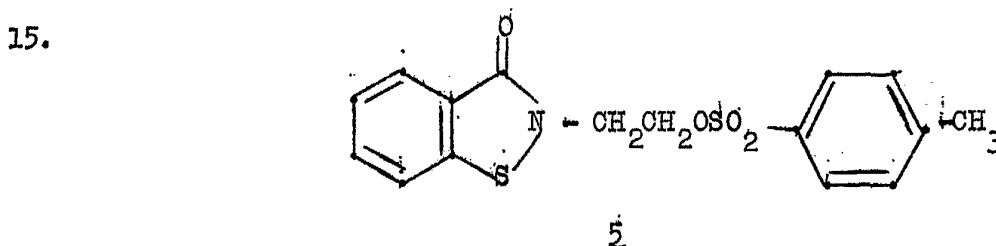
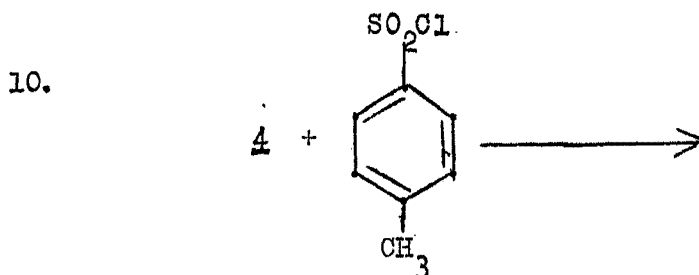
2-(N-metil-N-fenilamino-2-etil)-1,2-bencisotiazol-3-ona



- Se hace pasar cloro seco a una suspensión de cloruro de 2,2'-ditiodibenzolilo (34,3 g, 0,1 mol) (3) en  $CCl_4$  seco (200 cc) hasta que se completa la solución. Se separa el exceso de cloro mediante el paso de nitrógeno a través de la mezcla reaccional, se filtra la solución y se instila el filtrado, con agitación, a una solución de etanolamina (36,6 g., 0,6 mol) en diclo-

rometano a 0°. Después de completada la adición se prosigue la agitación durante 2 horas mas.

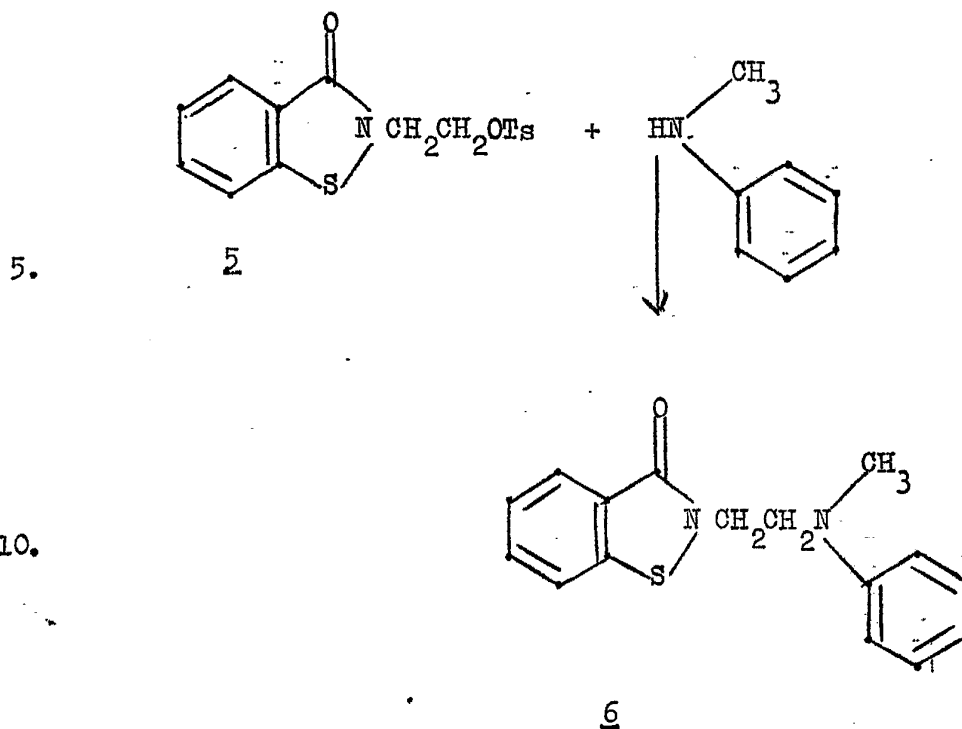
Se lava la mezcla con solución de hidróxido sódico acuoso al 10% (50 cc), agua (3 x 50 cc), y salmuera (50 cc) y se seca (MgSO<sub>4</sub> anhidro). La separación del disolvente bajo presión reducida dá un sólido que se recristaliza en etanol, lo que dá 4 puro (22,2 g., 57%) punto de fusión 102 - 103°.



20.

A una solución de 2-(2-hidroxietil)-1,2-bencisotiazol-3-ona (19,5 g., 0,1 mol) (4) en piridina (150 cc) a 0° se adiciona cloruro de p-toluensulfonilo (38,0 g., 0,2 mol), manteniendo la temperatura de la mezcla reaccional por debajo de 5° mediante enfriamiento externo. Se agita la solución a 0-5° durante 3 horas, luego se vierte sobre hielo (200 g). Se recoge el producto, se lava con etanol y se seca, lo que dá 5 en forma de un polvo incoloro (31,75 g., 91%), punto de fusión 210-211°.

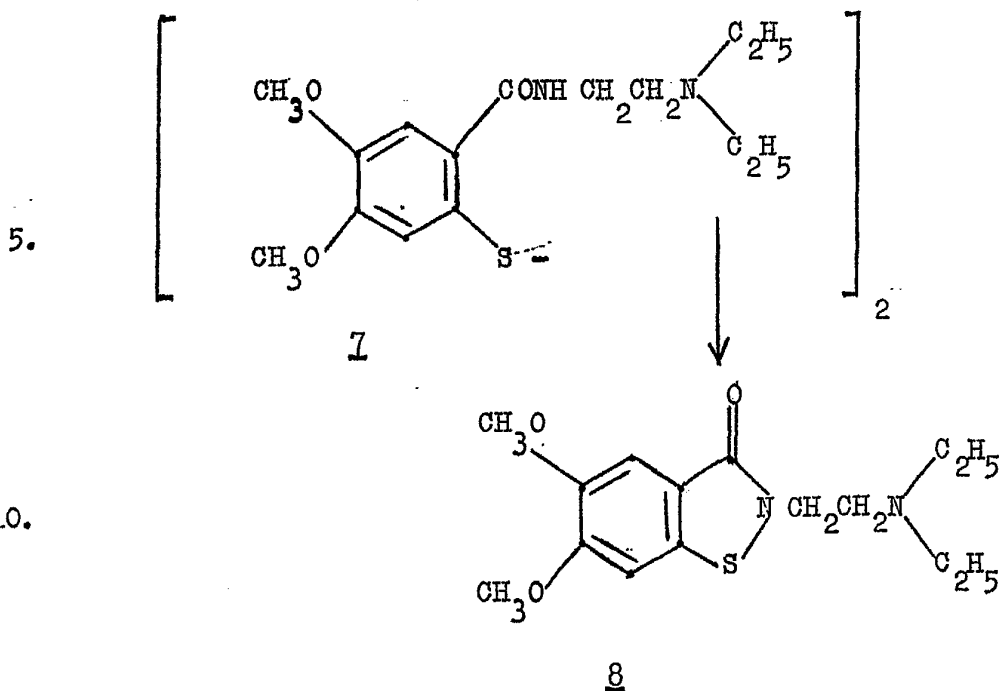
25.



15. Se hierve bajo reflujo, durante 3 horas, una solución del p-toluensulfonato 5 (3,49 g., 0,01 mol) y N-metilanilina (2,14 g., 0,02 mol) en tolueno (100 cc). Se enfría la solución y se lava con solución de HCl al 10% (2 x 50 cc). Se basifican los extractos ácidos combinados con solución acuosa de NaOH al 10% y se extrae
20. el producto en diclorometano (3 x 50 cc). Se secan las fases orgánicas combinadas (MgSO<sub>4</sub> anhidro), se filtran, y se tratan con carbón activado. La filtración da una solución de color amarillo pálido que con la evaporación da un sólido color ante. La recristalización en etanol
25. da 6 puro (1,78 g., 62%), punto de fusión 127-130°.

EJEMPLO 3.

2-(diethylamino-2-etil-5,6-dimetoxi-1,2-bencisotiazol-3-ona



15. A una suspensión de cloruro de 4,4',5,5'-tetrametoxi-2,2'-ditiodibenzoinlo (5,0 g, 10,8 m. mol) en éter seco (175 cc) conteniendo piridina (8,8 cc, 0,11 mol) se instala una solución de N,N-dietiletilendiamina (3,80 g, 32,75 m. mol) en éter seco (90 cc), con agitación a la

20. temperatura del ambiente. Se agita la mezcla durante 4 horas y media y se deja reposar durante 3 días antes de evaporarse el disolvente bajo presión reducida. Se disuelve el residuo en diclorometano mas un pequeño volumen de agua y se lava la fase orgánica con solución acuosa de NaOH al 10% (2 x 300cc), agua (300 cc), salmuera (300 cc),

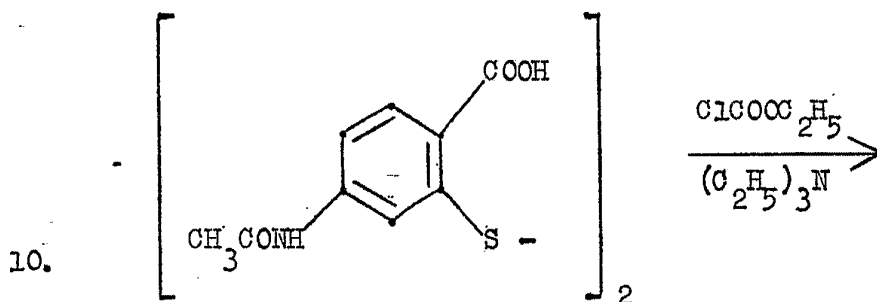
25. y se seca (MgSO<sub>4</sub> anhidro). La separación del disolvente dá un aceite color naranja que cristaliza después de pasar a través de una columna de sílice (100 g.) utilizando diclorometano-metanol (0-5%) como eluyente. La recristalización del producto en petróleo-éter (punto de ebullición

60-80°) da 8 como agujas incoloras (1,90 g, 28,4%), punto de fusión 83-85°.

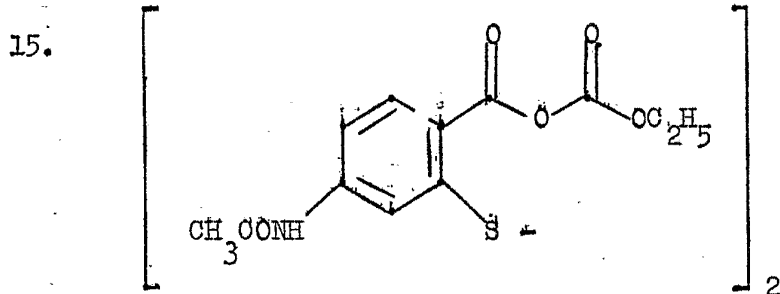
EJEMPLO 4.

6-acetilamino-2-(dietilamino-2-etil)-1,2-bencisotiazol-3-ona

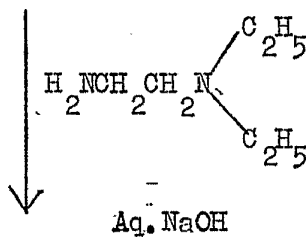
5.

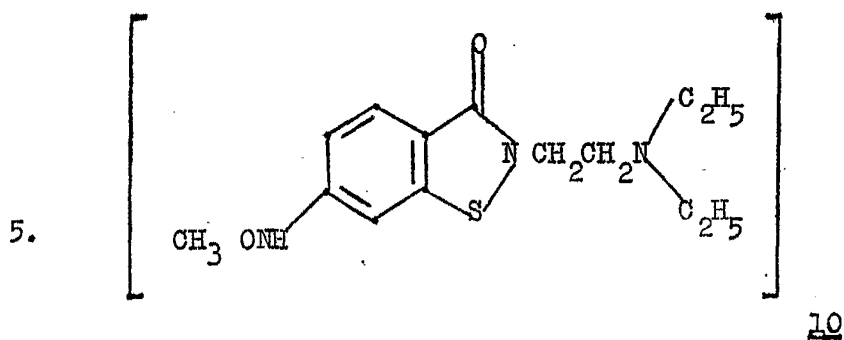


9



20.



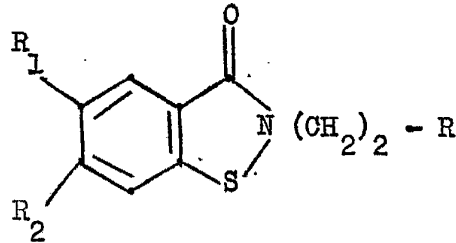


Se disuelve en disulfuro 2 (3 g., 7,1 m. mol) en dimetilformamida seca (30 cc) y se enfría a -52.

10. Se adiciona la trietilamina (3 cc, 14,3 m. mol) a la mezcla agitada seguido de la instilación de cloroformato etílico (1,55 g., 14,3m. mol). Se deja calentar la mezcla hasta la temperatura del ambiente y se agita durante 2 horas. Se separa el disolvente bajo presión reducida
15. y se basifica con hidróxido sódico diluido y al residuo se adiciona acetato etílico (50 cc). Se calienta la mezcla ligeramente y luego se separa la fase orgánica. La fase acuosa se vuelve a extraer con acetato de etilo (3 x 50 cc) y se secan las fases orgánicas combinadas
20. ( $MgSO_4$  anhidro) y se evaporan. La recristalización del residuo en acetato de etilo-petróleo ligero de 6-acetilamino-2-(diethylamino-2-etil)-1,2-bencisotiazol-3-ona 10 (0,82 g., 35%), punto de fusión 145-147°.

EJEMPLO 5-6

25. Se preparan los compuestos siguientes utilizando el método expuesto:



5.

Ejemplo Nº	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R	p. f. (°C)	Rendi- mien- to %	Preparado según el método del Ejemplo 4
10. 5	Cl	Cl	N,N-dietilamino	83-86°	43	1
6	H	NO <sub>2</sub>	N,N-dietilamino HCl, 1/2H <sub>2</sub> O	212-214°	40	3

DATOS BIOLÓGICOS

15. Se probó la capacidad de los compuestos de los ejemplos 1 a 6 anteriores para inhibir la agregación de plaquetas in vitro como sigue:

20. Se extrae sangre humana (20 cc) en una jeringa de plástico y se anti-coagula inmediatamente mezclándola con 0,1 volumen de dihidrato de bitrato trisódico al 3,8% (peso/vol). El plasma rico en plaquetas (PRP) se prepara mediante la centrifugación de la sangre anti-coagulada a 180 g., durante 12 minutos a la temperatura del ambiente. Se suspende colágeno (tendón de aquiles ex-bovino) en solución salina al 0,9% (peso/vol), utilizando un emulgente mezclador que se encuentra en el comercio.

25. Se mezcla el PRP con 0,1 volumen de solución salina (testigo) o compuesto disuelto en solución salina y se inube a 37° durante 3 minutos antes de la adición de colágeno. Los compuestos insolubles en agua se adicionan a PRP, se

disuelven en 0,005 volúmenes de dimetilformamida, incluyéndose el disolvente en los testigos cuando es apropiado. La concentración final de cada compuesto resulta de 100  $\mu$ M.

5. La agregación de plaquetas en respuesta al colágeno se mide fotométricamente (Born, G.V.R., 1962 Nature, 194, 927) en un agregómetro Bryston acoplado a un registrador escritor lineal Vitatron. La actividad de cada compuesto se expresa como porcentaje de inhibición
10. de la respuesta de agregación a una dosis de colágeno productor de un cambio justo máximo en transmisión de luz en el PRP testigo.

En la Tabla I se expone la inhibición % de agregación de plaquetas en respuesta a colágeno con soluciones de 100  $\mu$ M de los ejemplos 1-6.

15.

TABLA I

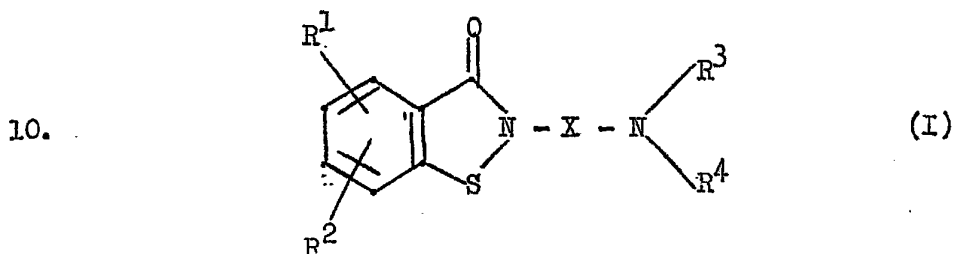
<u>Compuesto del ejemplo N°</u>	<u>% de inhibición</u>
1	100
2	100
20, 3	100
4	41
5	91
6	100

= . =

REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

5. 1. Un procedimiento para la preparación de benzisotiazolonas amino-alkil substituidas, de la fórmula general



en donde

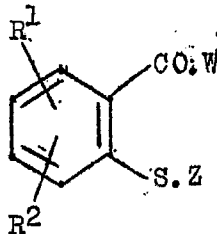
15.  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o distintos y cada uno es hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , alcoxilo de  $C_1-C_6$ , halo-alkilo de  $C_1-C_6$ , nitro, amino, alcanoilamino de  $C_1-6$ , o halógeno, o bien
20.  $R^1$  junto con  $R^2$  cuando se unen a átomos de carbono adyacentes representan un alquileo de  $C_3-C_6$  o una fracción oxi ( $C_1-C_3$ ) alquile-noxi;
25. X representa un grupo alquilénico de cadena lineal o ramificada con uno a doce átomos de carbono;
- $R^3$  representa hidrógeno, alquilo de  $C_1-C_6$ , opcionalmente substituido por un grupo arílico o hidroxílico alquenoilo de  $C_2-C_6$ , arilo o un anillo heterocíclico conteniendo ni-

B

- trógeno; y
5.  $R^4$  representa alquilo de  $C_1-C_4$ , opcionalmente substituido por un grupo arílico o hidroxílico, alqueno de  $C_2-C_6$ , arilo, o cuando  $R^3$  es distinto a hidrógeno, un anillo heterocíclico conteniendo nitrógeno;
10. con la salvedad de que cuando  $R^1$  y  $R^2$  se encuentran en las posiciones 5 y 7 y son hidrógeno o halógeno y X es un grupo de alqueno inferior, entonces  $R^3$  y  $R^4$  no son hidrógeno o alquilo inferior,

o una sal de adición respectiva de ácido farmacológicamente aceptable, aptas para la profilaxis y tratamiento de enfermedades trombóticas, caracterizado porque comprende:

15. (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III):



(III)

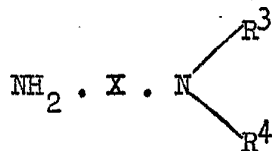
20.

en donde

$R^1$  y  $R^2$  tienen el significado antes indicado y

W y Z son iguales o distintos y cada uno es un átomo de halógeno;

25. con un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

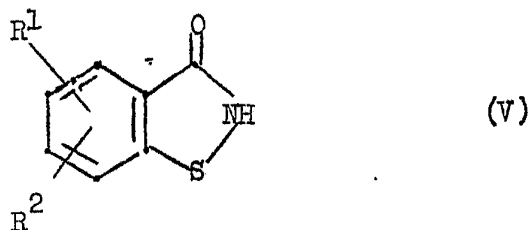
6

en donde

X, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado antes indicado;

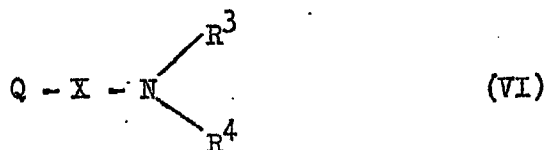
(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V) o una sal respectiva:

5.



en donde

10. R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tienen el significado antes indicado; con un compuesto de la fórmula (VI):



15.

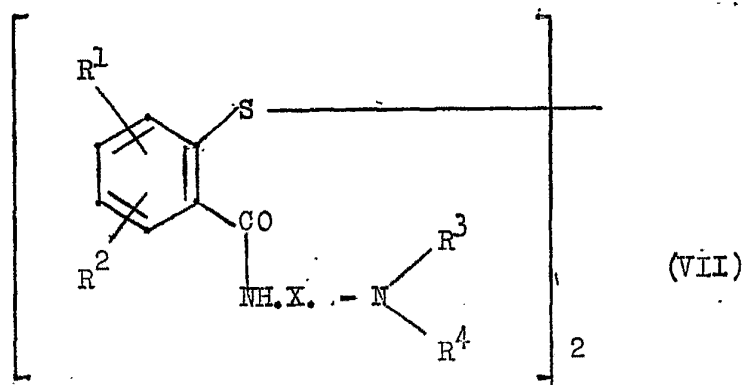
en donde

X, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado antes indicado y

Q es un grupo fácilmente desplazable;

(c) tratar un compuesto de la fórmula (VII):

20.



25.

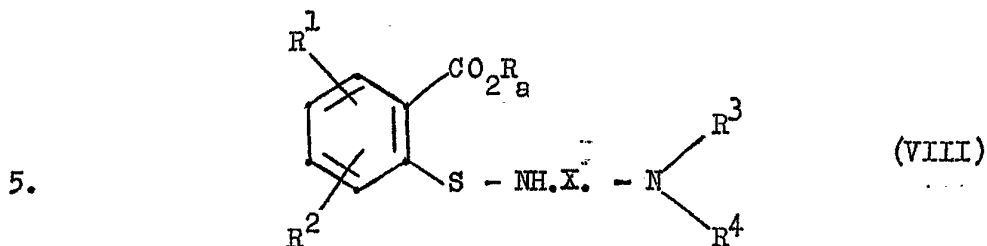
en donde

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado antes indicado;

con una base o con cloro o bromo;

*de*

(d) tratar un compuesto de la fórmula (VIII):



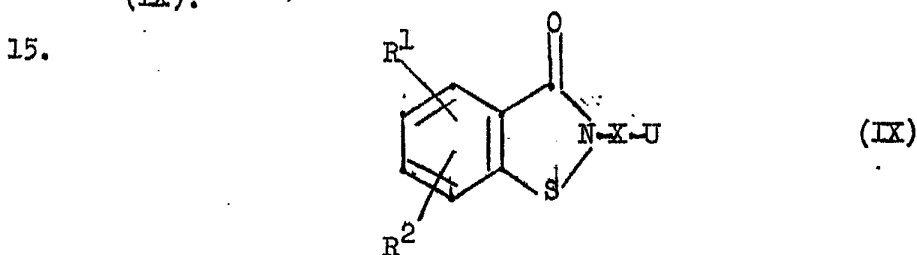
en donde

X, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado antes indicado y

10. CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub> es un grupo de éster carboxílico;  
con una base;  
o bien

(e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

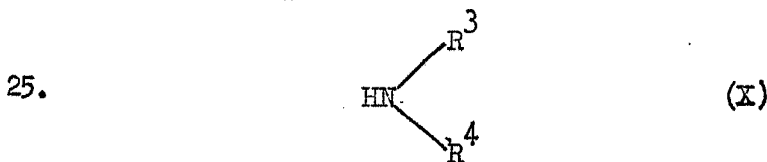
(IX):



en donde

20. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y X tienen el significado antes indicado y  
U representa un grupo fácilmente desplazable;

con un compuesto de la fórmula (X):



en donde

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> tienen el significado antes indicado.

2. Un procedimiento, de conformidad con la

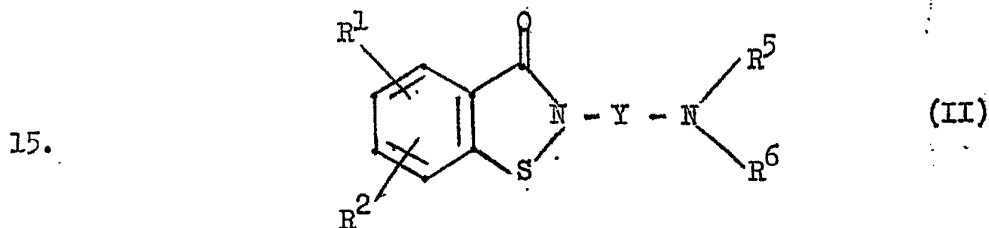


reivindicación 1, caracterizado porque  $R^1$  y  $R^2$  tienen un significado distinto a hidrógeno.

3. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque uno, por lo menos, de  $R^1$  y  $R^2$  es alquilo de  $C_{1-6}$ , alcoxilo de  $C_{1-6}$ .

4. Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde  $R^3$  y  $R^4$  representan alquilo de  $C_{1-4}$ , bencilo o fenilo.

5. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto que tiene la fórmula (II), o una sal de adición de ácido respectiva aceptable en farmacia:



on donde

$R^1$  y  $R^2$  tienen el significado expuesto en la reivindicación 1,

20. Y es una cadena alquilénica lineal o ramificada con uno a seis átomos de carbono y  $R^5$  y  $R^6$  son alquilo de  $C_{1-6}$  o fenilo.

6. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1 que tiene un átomo de hidrógeno en la posición 5.

25. 7. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque uno de  $R^1$  y  $R^2$  es un grupo alcancilamínico de  $C_{1-6}$ .

*ds*

8. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque  $R^1$  o  $R^2$  está en posición 4 o 5 y representa halo-alquilo de  $C_{1-6}$ , nitró, amino o alcanoilamino de  $C_{1-6}$ .
5. 9. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque  $R^3$  y  $R^4$  representan hidrógeno, alquilo de  $C_{1-6}$  substituido por un grupo arílico o hidroxílico, alquenilo de  $C_{2-6}$ , arilo o un anillo heterocíclico conteniendo nitrógeno.
10. 10. Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque X representa una cadena alquilénica con 2 a 6 átomos de carbono.
11. Un procedimiento para la preparación de benzisotiazolonas amino-alquil substituidas.
15. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 31 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 3 Diciembre 1977

P.a.

JAIME ISERN  
p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO

6