

20 JUL. 1978

|    |    |    |                       |          |    |    |
|----|----|----|-----------------------|----------|----|----|
| 10 | ES | 11 | NUMERO                | 465173   | 10 | A1 |
|    |    | 21 |                       |          |    |    |
|    |    | 22 | FECHA DE PRESENTACION | 16-12-77 |    |    |



ESPAÑA

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

PATENTE DE INVENCION

|    |              |    |          |    |              |
|----|--------------|----|----------|----|--------------|
| 30 | PRIORIDADES: | 32 | FECHA    | 33 | PAIS         |
| 31 | NUMERO       |    |          |    |              |
|    | 47373/75     |    | 18-11-75 |    | GRAN BRETAÑA |

|    |                     |    |                             |    |                                   |
|----|---------------------|----|-----------------------------|----|-----------------------------------|
| 47 | FECHA DE PUBLICIDAD | 51 | CLASIFICACION INTERNACIONAL | 62 | PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA |
|    |                     |    | C07D/A01K                   |    | Nº 453.420                        |

|    |  |
|----|--|
| 54 | TITULO DE LA INVENCION   |
|    | UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS BENZOISOTIAZOLONAS. |

|    |                        |
|----|------------------------|
| 71 | SOLICITANTE (S)        |
|    | BEECHAM GROUP LIMITED. |

|  |   |
|--|---|
|  | DOMICILIO DEL SOLICITANTE   |
|  | Beecham House, Grat West Road - Brentford, Middlesex TW8 9BD - GRAN BRETAÑA |

|    |  |
|----|--|
| 72 | INVENTOR (ES)  |
|    | KEITH HOWARD BAGGALEY, de nacionalidad británica, el cual ha cedido sus derechos a la entidad solicitante. |

|    |              |
|----|--------------|
| 73 | TITULAR (ES) |
|    |              |

|    |                             |
|----|-----------------------------|
| 74 | REPRESENTANTE               |
|    | D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU. |

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

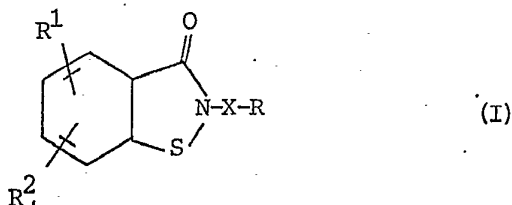
          La trombosis arterial se desarrolla inicialmente a partir de la agregación de plaquetas de la sangre dentro de la arteria. Este agregado puede conducir finalmente a la formación de fibrina y a la formación de un trombo oclusivo consolidado.  
10           La terapia más ampliamente utilizada para la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

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

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

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

5



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

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

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

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

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

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

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

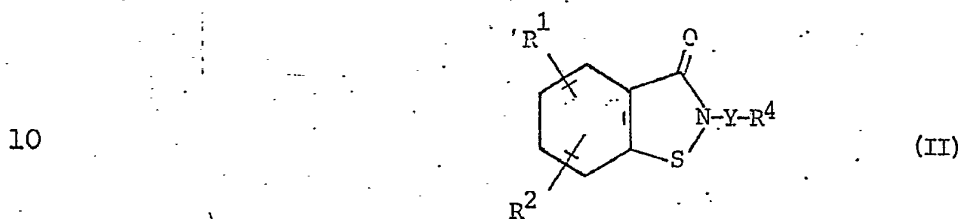
1 cialmente dos átomos de carbono.

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

El grupo R o R<sup>3</sup> puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo inferior, carboxi o alcóxicarbonilo. Los grupos alcóxicarbonilo preferidos son grupos alcóxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, por ejemplo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, n-propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, n-butóxicarbonilo, isobutóxi-

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

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

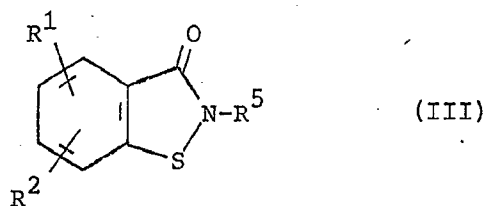


15 donde  $R^1$  y  $R^2$  son los definidos en relación con la fórmula (I) anterior; Y es una cadena alquilénica lineal o ramificada que contiene de 1 a 12 átomos de carbono y  $R^4$  es un anillo aromático nitrogenado. Los grupos  $R^4$  adecuados son pirimidilo, piridilo y tiazolilo. Entre los compuestos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

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

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

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



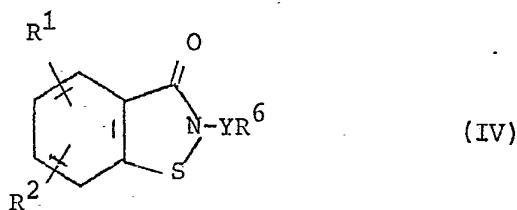
15 donde  $R^1$  y  $R^2$  son los definidos en relación con la fórmula  
 (I) anterior y  $R^5$  es tiazolilo, piperidinilo, pirrolidinilo,  
 20 morfolinilo, piperazinilo, 3-aza-biciclo{3.2.2}non-3-ilo, 9-  
 aza-biciclo{3.3.1}non-9-ilo, homopiperidinilo y 2-aza-bici-  
 clo{2.2.2}non-2-ilo.

Entre los compuestos específicos de fórmula (III) se  
 encuentran los siguientes:

- 25 2-(morfolino)-1,2-benzoisotiazol-3-ona

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

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



10

donde  $R^1$  y  $R^2$  son los definidos en relación con la fórmula  
(I) anterior, Y es una cadena alquilénica lineal o ramificada  
conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono y  $R^6$  es 3-aza-bi-  
ciclo{3.2.2}non-3-ilo, 9-aza-biciclo{3.3.1}non-9-ilo, homopipe-  
ridinilo y 2-aza-biciclo{2.2.2}non-2-ilo o 1,2-benzoisotiazol-  
3-on-2-ilo y tetrahidroisoquinoleílo. Entre los compuestos  
15 específicos de fórmula (IV) se encuentran los siguientes:

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

20

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

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

25

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

1 3-ona

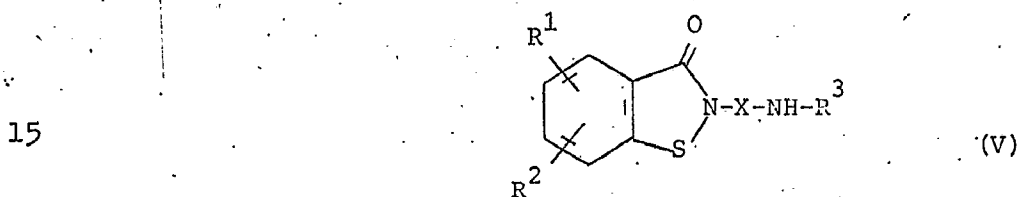
1,2-bis(1,2-benzoisotiazol-3-on-2-il)etano

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

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

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

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



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y X son los definidos en relación con la fór-  
mula (I) anterior. Entre los compuestos específicos de fórmu-  
la (V) se encuentran los siguientes:

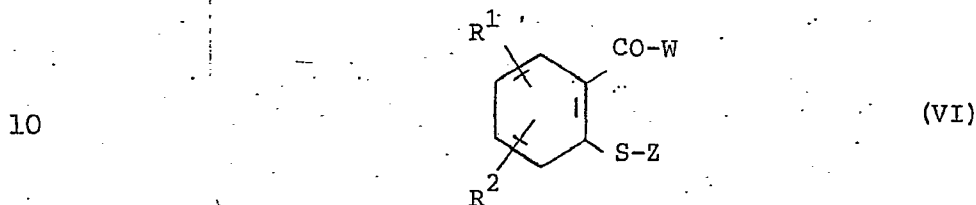
20 2-{2'-piridilaminometil}-1,2-benzoisotiazol-3-ona  
2-{4'-piridilaminometil}-1,2-benzoisotiazol-3-ona  
2-{5'-etoxicarboniltiazol}-2'-il)aminometil -1,2-benzoisotia-  
zol-3-ona.

25 Otros compuestos específicos comprendidos dentro de

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

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

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



15 donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los definidos en relación con la fórmula (I)  
anterior y W y Z son iguales o diferentes y cada uno de ellos  
representa un átomo de halógeno, con un compuesto de fórmula  
(VII):

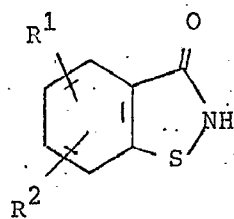


donde X y R son los definidos en relación con la fórmula (I)  
anterior.

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

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

1



(VIII)

5

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



10

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

15

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

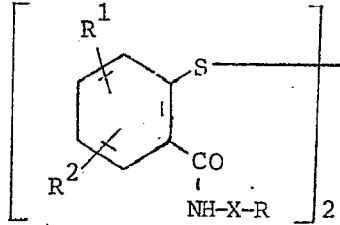
20

Si se desea, el compuesto intermedio (IX) puede formarse in situ en la reacción. Por ejemplo, para los compuestos de fórmula (I) donde X representa un grupo CH<sub>2</sub>, este proceso puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto (VIII) con una amina R-NH<sub>2</sub> en presencia de formaldehído.

25

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

1



(X)

5

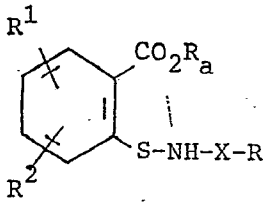
donde  $R^1$ ,  $R^2$ , X y R, son los definidos en relación con la fórmula (I) anterior, con una base o con cloro o bromo.

10

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

15

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



(XI)

20

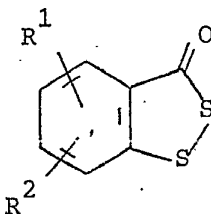
donde X, R,  $R^1$  y  $R^2$  son los definidos con respecto a la fórmula (I) anterior y  $CO_2R_a$  es un grupo éster carboxílico, con una base.

25

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

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

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



(XII)

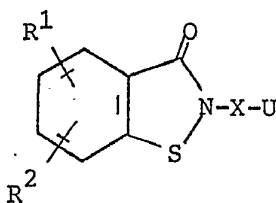
10

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

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

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

20

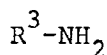


(XIII)

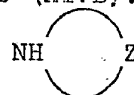
25

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

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



(XIVA)



(XIVB)

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

Adecuadamente, el grupo U es un átomo de halógeno,  
por ejemplo cloro o bromo o un grupo sulfonyloxi sustituido,  
por ejemplo p-toluensulfonyloxi o metanosulfonyloxi.

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

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

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

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

1           tériles.

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

5  
10  
15  
20  
25

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

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

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

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

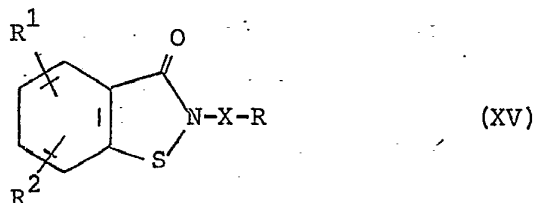
10 La dosis empleada para el tratamiento de adultos dependerá naturalmente de las características de respuesta a la dosis del ingrediente activo particular y también del volumen sanguíneo y del estado del paciente, pero normalmente será del orden de 0,01 a 30 mg/kg/día, de acuerdo con la vía y frecuencia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

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

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

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

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



15       donde  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y cada uno de ellos  
es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalquilo  
inferior, nitro, amino, acilamino o halógeno y  $R^1$  junto con  
 $R^2$ , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes, repre-  
sentan un radical alquilenos  $C_3-C_6$  u oxialquilen  $(C_1-C_3)$ oxi;

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

25       R representa un anillo heterocíclico nitrogenado o  
un grupo de fórmula  $-NH.R^3$ , donde  $R^3$  es un anillo heterocíclico

1 co nitrogenado, estando opcionalmente sustituidos los grupos  
R y R<sup>3</sup> con un grupo alquilo inferior, carboxi o alcoxicarbo-  
nilo; a sangre completa o a concentrados ricos en plaquetas.

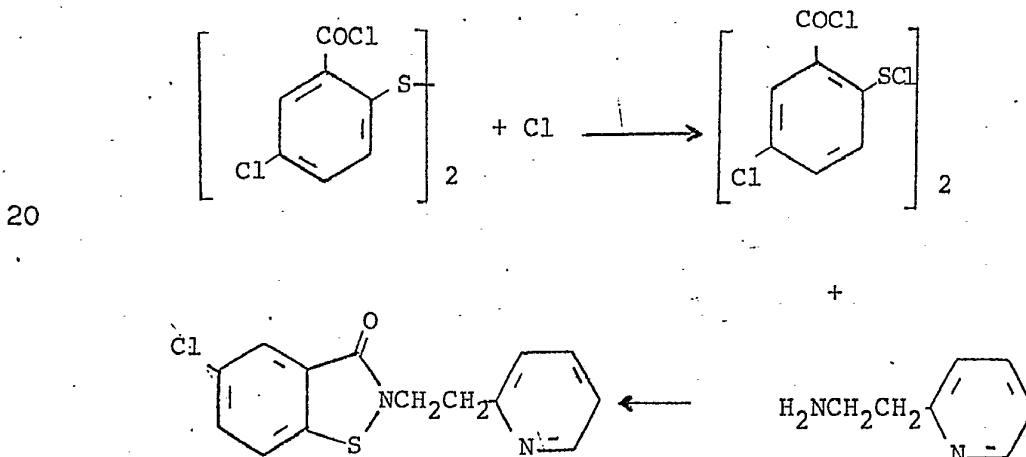
5 La dosis para esta adición es preferiblemente de 0,01  
a 50 microgramos/ml de sangre completa.

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

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

EJEMPLO 1

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



1            Por una suspensión de 4,12 g (0,01 moles) de cloruro de  
5,5'-dicloro-2,2'-ditiodibenzoílo en 100 ml de  $\text{CCl}_4$  seco se  
hace pasar cloro hasta que la disolución es completa (aproxima-  
5            do pasar nitrógeno a través de la solución. Después se filtra  
la solución y se agrega sobre otra solución de 7,32 g (0,05  
moles) de 2-(2-aminoetil)piridina en 100 ml de  $\text{CCl}_4$  seco en  
un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500 ml de capacidad,  
provisto de un tubo desecador y agitador. Una vez completada  
10            la adición (alrededor de media hora), la solución se agita  
a la temperatura ambiente durante una hora más. La mezcla de  
reacción se lava con agua y después se extrae con una solución  
de HCl 2N. El extracto ácido se alcaliniza con solución de hi-  
15            dróxido sódico 2N y se extrae con diclorometano. El extracto  
orgánico se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se eva-  
pora el disolvente para dar la base libre cruda. Esta se di-  
suelve en alcohol isopropílico y se pasa por la solución clo-  
ruro de hidrógeno para formar la sal. Después de separar el  
isopropanol a presión reducida, el hidrocioruro resultante  
20            se recristaliza en etanol (3,5 g, 68 %), p.f. 178-181°C.

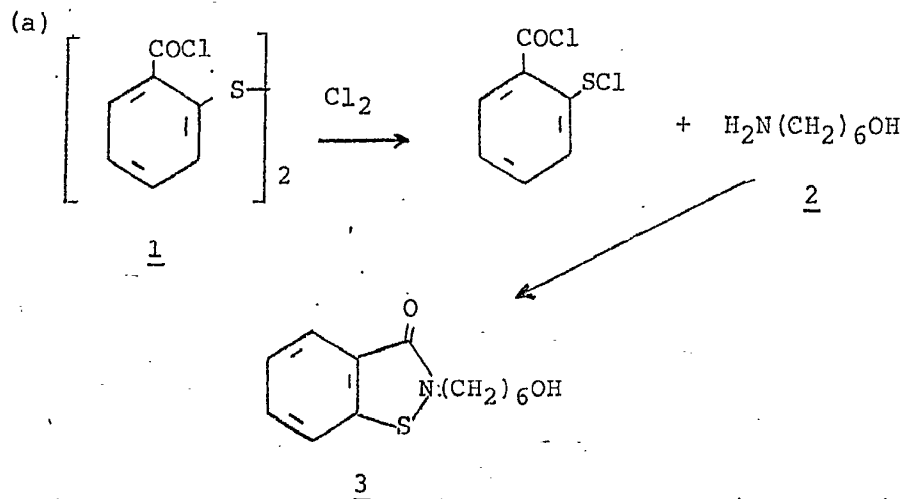
25

1

EJEMPLO 2

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

5

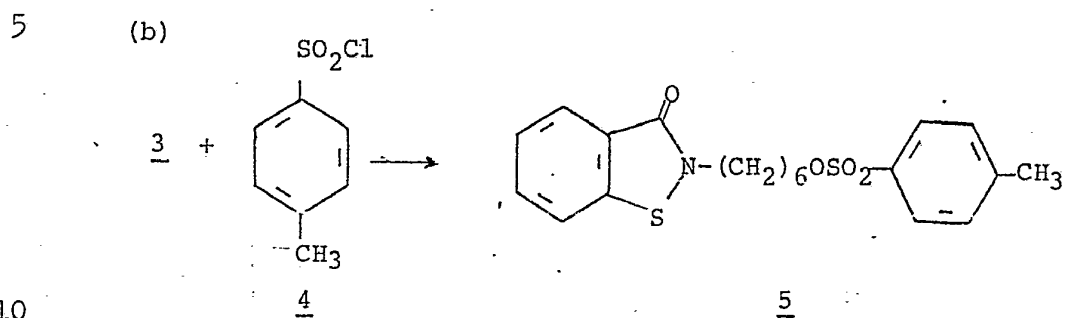


15

Se hace pasar cloro a través de una suspensión de 6,8 g (0,01 moles) de cloruro de 2,2'-ditiodibenzoílo (1) en 100 ml de CCl<sub>4</sub> seco hasta que la disolución es completa; después el exceso de cloro se elimina con una corriente de nitrógeno. A continuación se filtra la solución y se agrega lentamente y agitando a una solución de 7,02 g (0,06 moles) de 6-aminohexanol en 100 ml de CCl<sub>4</sub> seco a 0°C. Una vez completada la adición (30 minutos), la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante una hora más y después se lava con agua. Se seca la solución orgánica (sulfato magnésico anhidro) y por filtración y separación del disolvente a presión reducida se obtiene el com

25

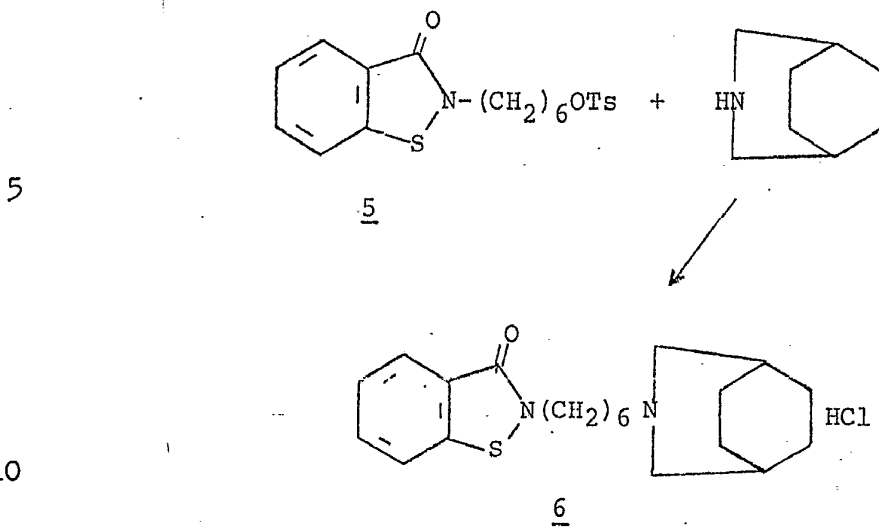
1 puesto (3) en forma de goma no cristalizabile, que resulta pu-  
ra por cromatografía en capa fina (4,8 g, 92 %). Los espectros  
infrarrojo y de resonancia magnética protónica concuerdan con  
la estructura propuesta.



15 A una solución de 5 g (0,02 moles) de 2-(6-hidroxihexil)-1,2-benzisotiazol-3-ona (3) en 30 ml de piridina a 0°C se añaden 7,6 g de cloruro de p-toluensulfonylo (4), manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a 0° con refrigeración externa. La mezcla de reacción se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 12 horas y después se vierte en agua de hielo. Se aísla el producto 5 por extracción con diclorometano en la forma habitual. El producto crudo se recoge en etanol, se trata con carbón activo y se filtra a través de celite. Por evaporación del etanol se obtiene el compuesto 5 puro en forma de goma no cristalizabile, que resulta pura por cromatografía en capa fina, espectro infrarrojo y espectro de resonancia magnética protónica. Rendimiento: 7,2 g (90 %).

25

1 (c)



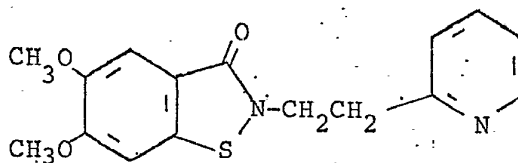
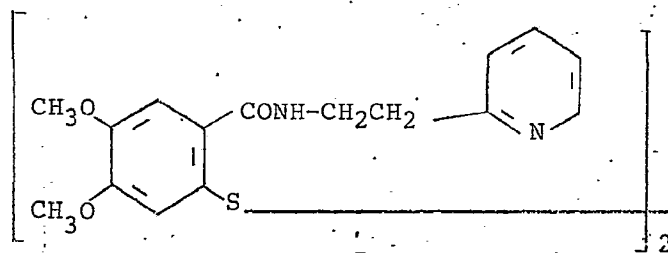
15 Se calienta a reflujo durante 5 horas una solución de 4,05 g (0,01 moles) del tosilato 5 y 1,25 g (0,01 moles) de 3-aza-biciclo [3.2.2] moneno en 100 ml de tolueno. Después la mezcla se extrae con una solución de HCl al 10 % y el extracto ácido se alcaliniza con solución de hidróxido sódico al 10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

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

25

EJEMPLO 3

5,6-Dimetoxi-2-{β-(2-piridil)etil}-1,2-benzoisotiazol-3-ona



15

A una suspensión de 2,0 g (4,32 milimoles) de cloruro de 4,4',5,5'-tetrametoxi-2,2'-ditiodibenzoílo en 100 ml de éter seco conteniendo 4 ml de piridina se añaden gota a gota y agitando a la temperatura ambiente 1,60 g (13,0 milimoles)

20

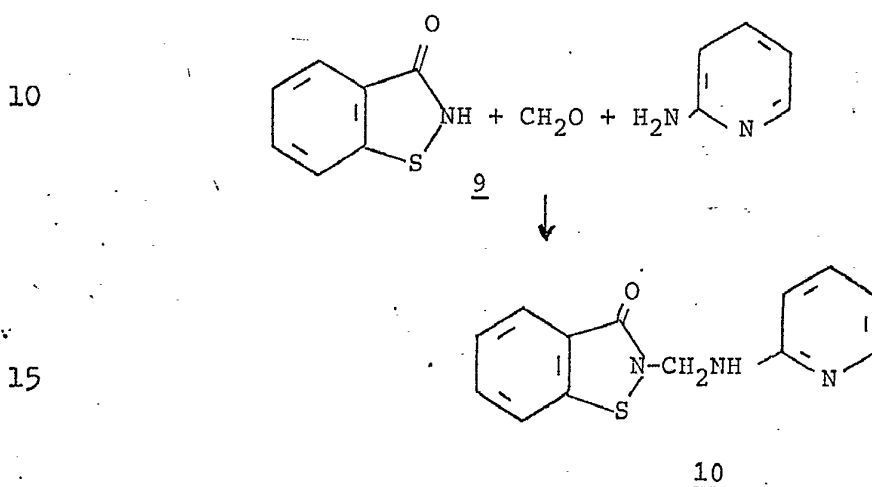
de 2-(2-aminoetil)piridina en 50 ml de éter seco. La mezcla se agita durante una hora y se deja en reposo durante 18 horas antes de evaporar el disolvente a presión reducida. Una solución del residuo en diclorometano se lava con agua y después se sacude con ácido clorhídrico 2N. La capa ácida se alcaliniza con solución acuosa de hidróxido sódico al 10 % y la

25

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

EJEMPLO 4

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

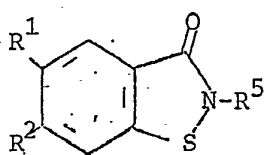


A una solución de 1,5 g (0,01 moles) de 1,2-benzoisotiazol-3-ona (9) y 1 g (0,0106 moles) de 2-aminopiridina en 20 ml de etanol se añaden 2 ml de una solución de formalina y la mezcla se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 3 días. Después de separar el disolvente a presión reducida, el residuo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

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

EJEMPLOS 5-8

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



10

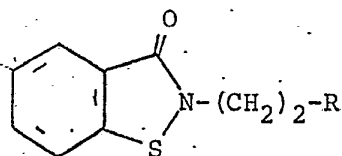
| Ej.<br>n° | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>5</sup> | P.f. (°C)  | Rendimien<br>to (%) |
|-----------|----------------|----------------|----------------|------------|---------------------|
| 5         | H              | H              | morfolinilo    | 122-3°     | 60                  |
|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

15

EJEMPLOS 9-21

Los siguientes compuestos se preparan utilizando el  
método indicado:

20



25

1

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

5

10

15

20

25

1

5

10

15

20

25

| Ej. n° | R <sup>1</sup>     | R <sup>2</sup>     | R                               |
|--------|--------------------|--------------------|---------------------------------|
| 9      | H                  | H                  | 2-piridilo.HCl                  |
| 10     | CH <sub>3</sub>    | H                  | 2-piridilo.HCl                  |
| 11     | H                  | Cl                 | 2-piridilo.HCl                  |
| 12     | Cl                 | Cl                 | 2-piridilo                      |
| 13     | H                  | H                  | 3-aza-biciclo (3.2.2) non-3-ilo |
| 14     | Cl                 | Cl                 | 3-aza-biciclo (3.2.2) non-3-ilo |
| 15     | CH <sub>3</sub> O- | CH <sub>3</sub> O- | 3-aza-biciclo (3.2.2) non-3-ilo |
| 16     | Cl                 | Cl                 | 1-pirrolidinilo                 |
| 17     | Cl                 | Cl                 | 1-pirrolidinilo.HCl             |
| 18     | CH <sub>3</sub> O- | CH <sub>3</sub> O- | 1-pirrolidinilo.HCl             |
| 19     | H                  | H                  | 1-homopiperidinilo.HCl          |
| 20     | H                  | H                  | N-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol   |
| 21     | H                  | H                  | 1,2-benzoisotiazol-3-on-2-ilo   |

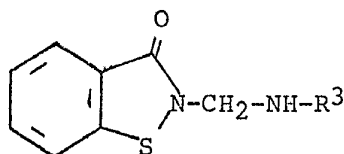
| R <sup>2</sup>     | R                                    | P.f.: (°C)       | Rendimien<br>to (%) | Preparado por<br>el método del<br>Ej. n° |
|--------------------|--------------------------------------|------------------|---------------------|--|
| H                  | 2-piridilo.HCl                       | 183-5°           | 62                  | 1  |
| H                  | 2-piridilo.HCl                       | 176-8°           | 65                  | 1  |
| Cl                 | 2-piridilo.HCl                       | 172-3°           | 58                  | 1  |
| Cl                 | 2-piridilo                           | 167,5-70°        | 35                  | 3  |
| H                  | 3-aza-biciclo {3.2.2} non-3-ilo.HCl  | 238-245° (desc.) | 80                  | 2  |
| Cl                 | 3-aza-biciclo {3.2.2} non-3-ilo      | 160-2°           | 60,5                | 2  |
| CH <sub>3</sub> O- | 3-aza-biciclo {3.2.2} non-3-ilo.HCl  | 229-32°          | 63                  | 3  |
| Cl                 | 1-pirrolidinilo                      | 152,5-154,5°     | 38                  | 1  |
| Cl                 | 1-pirrolidinilo.HCl                  | 243-5° (desc.)   | 17                  | 1  |
| CH <sub>3</sub> O- | 1-pirrolidinilo.HCl                  | 223-5°           | 39                  | 3  |
| H                  | 1-homopiperidinilo.HCl               | 178-80°          | 55                  | 2  |
| H                  | N-1,2,3,4-tetrahidroisquinoleílo.HCl | 180-95° (desc.)  | 60                  | 2  |
| H                  | 1,2-benzoisotiazol-3-on-2-ilo        | 210-11°          | 50                  |  |

1

EJEMPLOS 22-23

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

5



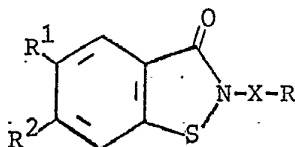
10

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

EJEMPLOS 24-25

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

15



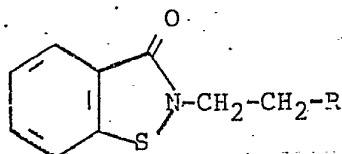
20

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

25

1 EJEMPLOS 26-27

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



| Ej. n° | R  | P.f. (°C)       | Rendimien to (%) |
|--------|--|-----------------|------------------|
| 26     | tetrahydroquinoleilo (hidrocloruro) 1/2 H <sub>2</sub> O | 180-195 (desc.) | 50               |
| 10 27  | 2-metilpiperidinilo (hidrocloruro)                       | 223-5           | 43               |

EJEMPLO 28

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

15 EJEMPLO 29

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

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

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

5 La mezcla se diluye en 50 ml. de agua, se extracta con 2 x 50 ml. de diclorometano y se seca la fase orgánica en Mg SO<sub>4</sub> anhidrido. La separación del agente secador y el disolvente da 3 g. de una goma, la cual después de cromatografía sobre alúmina con diclorometano como eluyente da 2,1 g. de 2-β-(4-metil-2-tiazolil)etil-1,2-benzisotiazol-3-ona puro, 10 p.f. 82-83°, rendimiento 68%.

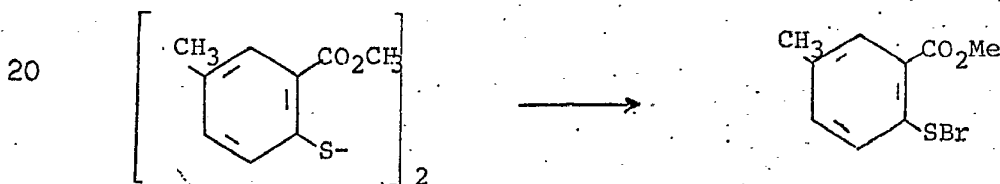
#### EJEMPLO 30

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

15

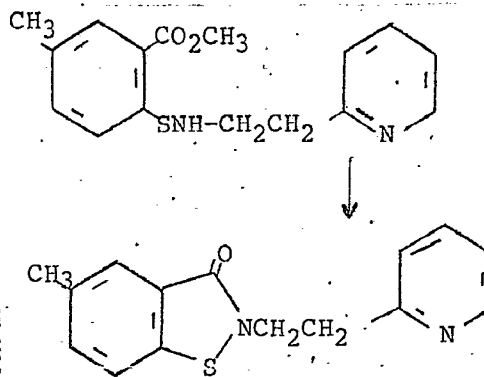
#### EJEMPLO 31

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



1

5



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

25

Este material crudo en 40 ml de etanol se trata con

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

#### 10 DATOS BIOLOGICOS

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

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

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

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

10 Los resultados se encuentran en la Tabla I.

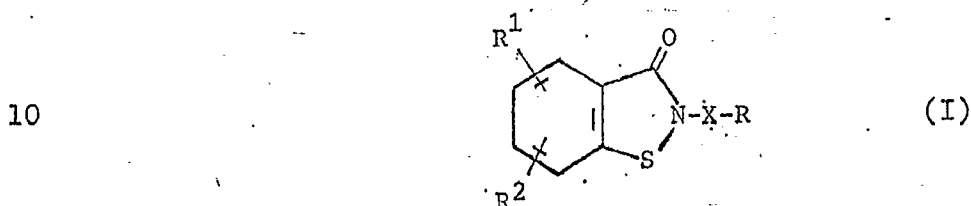
TABLA I

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

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

REIVINDICACIONES

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

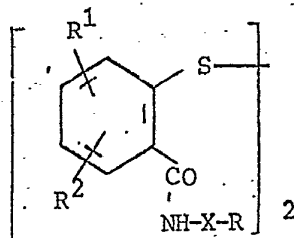


15 donde  $R^1$  y  $R^2$  son iguales o diferentes y cada uno de ellos  
es hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalqui-  
lo inferior, nitro, amino, acilamino o halógeno o  $R^1$  junto  
con  $R^2$ , cuando están unidos a átomos de carbono adyacentes,  
representan un radical alquileo  $C_3-C_6$  u oxialquileo ( $C_1-C_3$ )  
oxi; X representa un enlace o un grupo alquileo de cadena  
20 lineal o ramificada conteniendo de 1 a 12 átomos de carbo-  
no y R representa un anillo heterocíclico nitrogenado o un  
grupo de fórmula  $-NH.R^3$ , donde  $R^3$  es un anillo heterocícli-  
co nitrogenado, estando opcionalmente sustituidos los gru-  
pos R y  $R^3$  con un grupo alquilo inferior, carboxi o alcoxi-  
carbonilo; con las siguientes condiciones:

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

1 dilo, piridilo, tiazolinilo o benzotiazolilo;  
 (b) cuando  $R^1$  y  $R^2$  se encuentran en las posiciones 5 y 7 y  
 son hidrógeno o halógeno y X es un grupo alquileo in-  
 ferior, entonces R no es un grupo piperidinilo, pirro-  
 lidinilo, morfolinilo o piperazinilo que está unido a  
 5 través de un átomo de nitrógeno del mismo al grupo X;  
 cuyo procedimiento consiste en:  
 hacer reaccionar un compuesto de fórmula (X):

10



15

donde  $R^1$ ,  $R^2$ , X y R son los definidos anteriormente, con una base o con cloro o bromo.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el sustituyente sobre el anillo R o  $R^3$  es carboxi o alcóxicarbonilo.

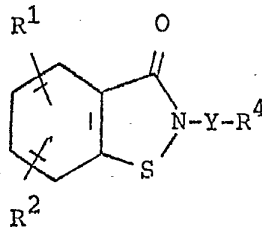
20

3. Un procedimiento según la reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de estructura (II), o una sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente aceptable del mismo:

25

~~A~~

1



(II)

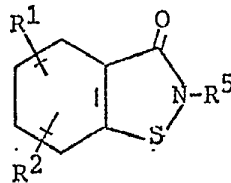
5

donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los definidos en la reivindicación 1, Y es una cadena alquilénica lineal o ramificada conteniendo de 1 a 12 átomos de carbono y R<sup>4</sup> es un anillo aromático nitro-  
10 genado.

10

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

15



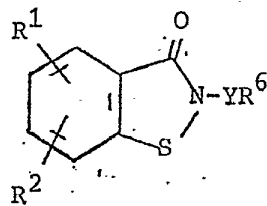
(III)

20

donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los definidos en la reivindicación 1 y R<sup>5</sup> es tiazolilo, piperidinilo, pirrodinilo, morfolinilo, piperazinilo, 3-aza-biciclo {3.2.2} non-3-ilo, 9-aza-biciclo {3.3.1} non-9-ilo, homopiperidinilo y 2-aza-biciclo {2.2.2} non-2-ilo.  
25

25

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



(IV)

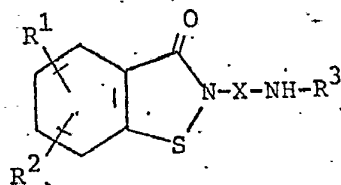
10

donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son los definidos en la reivindicación 1, Y es  
una cadena alquílica lineal o ramificada conteniendo de 1  
a 12 átomos de carbono y R<sup>6</sup> es 3-aza-biciclo {3.2.2} non-3-ilo,  
9-aza-biciclo {3.3.1} non-9-ilo, homopiperidinilo, 2-aza-bici-  
15                    clo {2.2.2} non-2-ilo, 1,2-benzoisotiazol-3-on-2-ilo o tetrahi-  
droisoquinoleílo.

15

20

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



(V)

25

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

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

8. Un procedimiento según la reivindicación 7, donde  
 $R^1$  y  $R^2$  están seleccionados entre hidrógeno, alquilo infe-  
rior, alcoxi inferior y halógeno.

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

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

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

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-  
sente memoria descriptiva que consta de treinta y ocho pági-  
nas mecanografiadas.

Madrid 16 de diciembre de 1977  
BERNARDO UNGRIA  
P.D.

25

~~A~~