

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

DIVISIONAL II.

PATENTE DE INVENCION

10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	478686		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			15 marzo 1.979		

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

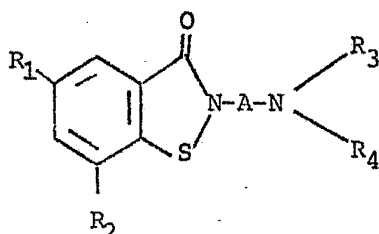
30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
25599/77	20 junio 1.977	Inglaterra
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	204D213/53, 275/04; A61K 311425, 31/445	470.977 del 20.6.1978
54 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL COMPUESTO 2-[d]-(1-PIPERIDINIL)PROFIL 7-1,2-BENZOISOTIAZOL-3-ONA.		
71 SOLICITANTE (ES)		
BEECHAM GROUP LIMITED. <b>ADUC</b>		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Beecham House, Great West Road - Brentford, Middlesex-GRAN BRETAÑA		
72 INVENTOR (ES)		
Barbara Nunn y Keith Howard Baggaley, ambos de nacionalidad inglesa.		
73 TITULAR (ES)		
El mismo solicitante.		
74 REPRESENTANTE		
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.		

1        Esta invención se refiere a un compuesto antitrombótico, especialmente a una benzoisotiazolona de actividad particularmente elevada.

5        La trombosis arterial se desarrolla inicialmente a partir de la agregación de las 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. La terapia más ampliamente utilizada para la trombosis es el uso de agentes anti-coagulantes, que influyen en la coagulación de la sangre. Sin embargo, aunque eficaces en 10        la trombosis venosa, donde el trombo se forma principalmente con fibrina, la terapia anti-coagulante no ejerce ningún efecto sobre la agregación de plaquetas y por lo tanto su eficacia es limitada en la trombosis arterial. Ahora se acepta 15        que las drogas anti-coagulantes tienen poco que ofrecer en el tratamiento de la trombosis arterial.

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

25        La patente estadounidense 3.227.715 describe una clase de benzoisotiazolonas de fórmula (I):



30        donde A representa un grupo alquileno inferior de 2 a 4 átomos de carbono; R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son hidrógeno o halógeno; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> representan hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, hidroxil-

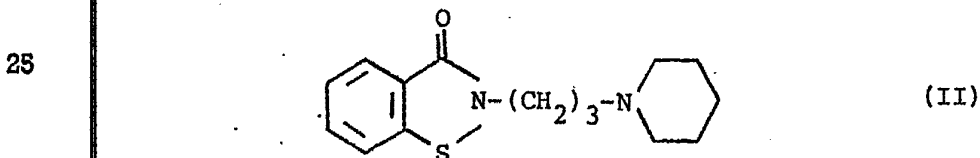
1 alquilo de 2 a 4 átomos de carbono o alcoxilquilo de 2 a 4  
átomos de carbono y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> junto con el átomo de nitrógeno  
al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 a 6  
5 átomos en el anillo, sin sustituir o con un sustituyente al-  
quilo inferior, como útiles en la terapia de los procesos in-  
flamatorios.

La patente estadounidense 3.227.715 no sugiere ningun-  
na actividad anti-trombótica para ninguno de los compuestos  
descritos en ella.

10 En nuestra solicitud de patente británica nº 47373/75  
se describe una clase similar de benzoisotiazolonas como efi-  
caces para inhibir la agregación de plaquetas.

Ahora hemos hallado que un compuesto de benzocicotiazolo-  
lona comprendido dentro de la descripción genérica de la pa-  
15 tente estadounidense 3.227.715 pero no específicamente des-  
crito en dicha patente ni en la solicitud de patente británi-  
ca 47373/75, presenta una actividad excepcionalmente alta en  
la inhibición de la agregación de plaquetas que no era previ-  
sible teniendo en cuenta la técnica anterior.

20 Por lo tanto, esta invención proporciona el compuesto  
2- $\sqrt{\text{Y}}$ -(1-piperidinil) propil]-1,2-benzoisotiazol-3-  
ona de fórmula (II) o una sal de adición de ácido farmacéu-  
ticamente aceptable de la misma:

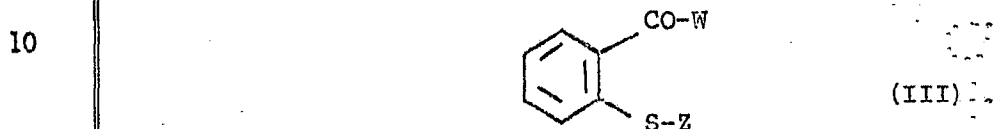


30 Las sales de adición de ácido adecuadas son las sales  
inorgánicas como sulfatos, nitrato, fosfato y borato, los hi-

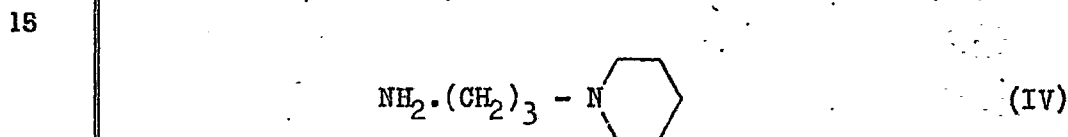
1 drohaluros, v.g. hidrocioruro, hidrobromuro e hidroyoduro y  
las sales de adición de ácidos orgánicos como acetato, oxala-  
to, tartrato, maleato, citrato, succinato, benzoato, ascorba-  
to, metanosulfonato y p-toluensulfonato.

5 Las sales preferidas son el hidrocioruro y el hidro-  
bromuro.

El compuesto de esta invención puede ser preparado ha-  
ciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III):

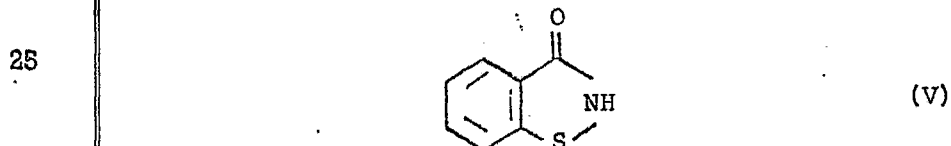


donde W y Z son iguales o diferentes y cada uno de ellos es  
un átomo de halógeno, con un compuesto de fórmula (IV):

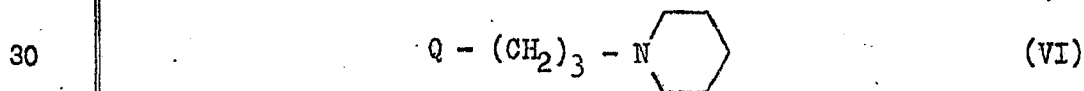


20 Preferiblemente W es cloro y Z es cloro o bromo. Los  
disolventes adecuados para la reacción son el tetracioruro  
de carbono u otros disolventes hidrocarbonados halogenados.

Un segundo método para la preparación del compuesto de  
fórmula (II) comprende la reacción de un compuesto de fórmu-  
la (V) o una sal del mismo:



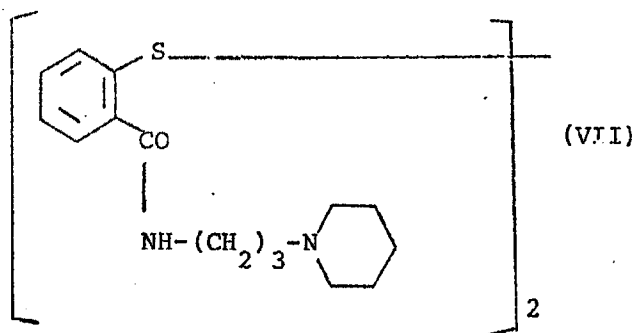
con un compuesto de fórmula (VI):



1 donde Q es un grupo fácilmente desplazable. Adecuadamente,  
Q es un átomo de halógeno. Preferiblemente el compuesto (VI)  
se utiliza como sal de metal alcalino, por ejemplo la sal so-  
dica.

5 En esta reacción, puede emplearse un disolvente como  
dimetilformamida o dimetilsulfóxido, preferiblemente a tem-  
peraturas elevadas. En general, también se forma el corres-  
pondiente 3-éter y el producto deseado puede ser separado  
por cristalización, destilación y técnicas cromatográficas.

10 El compuesto de fórmula (II) también puede ser prepa-  
rado por tratamiento de un compuesto de fórmula (VII):

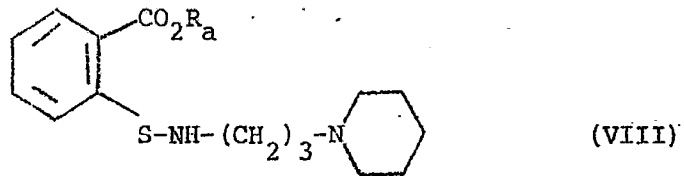


con una base o con cloro o bromo.

20 Las bases adecuadas son el hidróxido sódico al 10 %  
u otro álcali acuoso y la reacción puede llevarse a cabo a  
la temperatura ambiente o a temperaturas elevadas. Si se em-  
plea cloro en esta reacción, puede hacerse borbotear por  
una solución del compuesto (VII) en un disolvente inerte co-  
mo tetracloruro de carbono.

25 El compuesto de fórmula (II) también puede prepararse  
por tratamiento de un compuesto de fórmula (VIII):

30



10

donde  $\text{CO}_2\text{R}_a$  es un grupo éster carboxílico, con una base.

Adecuadamente el grupo  $\text{R}_a$  es un grupo alquilo o arilo. Las bases adecuadas para la reacción son los alcóxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos e hidróxido de tetrametilamonio en alcoholes inferiores.

15

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como el definido anteriormente junto con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

Como es práctica común, esta composición habitualmente va acompañada de instrucciones escritas o impresas para uso en el tratamiento médico implicado, en este caso como agente para la inhibición de la agregación de plaquetas o de la formación de trombos.

25

La composición puede ser formulada para su administración por cualquier vía, aunque se prefiere la administración por vía oral. Las composiciones pueden encontrarse en forma de tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, rótulas o preparados líquidos, tales como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

30

Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden encontrarse en forma de dosis unitaria y pueden contener los excipientes convencionales como agentes ligantes, por ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, traga-

1 canto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa,  
azúcar, almidón de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina;  
lubricantes para la formación de tabletas, por ejemplo  
5 estearato magnésico, talco, polietilenglicol o sílice; des-  
integrantes, por ejemplo almidón de patata o agentes humec-  
tantes aceptables como laurilsulfato sódico. Las tabletas  
pueden ser recubiertas por métodos muy conocidos en la prác-  
tica farmacéutica habitual. Los preparados líquidos orales  
10 pueden adoptar la forma, por ejemplo, de suspensiones, so-  
luciones o emulsiones acuosas u oleosas, jarabes o elixires  
o pueden presentarse como producto seco para su reconstitu-  
ción con agua o con otro vehículo adecuado antes de su em-  
pleo. Estos preparados líquidos pueden contener los aditivos  
15 convencionales tales 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 sorbita-  
no o goma arábiga; vehículos no acuosos, (entre los que se  
20 pueden incluir los aceites comestibles), por ejemplo aceite  
de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos  
como glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; preserva-  
tivos, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo,  
25 ácido sórbico y, si se desea, agentes saborizantes o colo-  
rantes convencionales. Si se desea, el compuesto también  
puede ser incorporado a un alimento, por ejemplo en forma de  
galleta.

30 Para administración parenteral, las dosis unitarias  
fluídas se preparan utilizando el compuesto y un vehículo  
estéril, siendo preferida el agua. El compuesto, de acuerdo

1 con el vehículo y la concentración utilizada, puede suspen-  
derse o disolverse en el vehículo. En la preparación de so-  
luciones, el compuesto puede disolverse en agua para inyec-  
ción y esterilizarse por filtración antes de introducirlo en  
5 un vial o ampolla adecuados y cerrar. Ventajosamente, pueden  
disolverse en el vehículo coadyuvantes como anestésicos loca-  
les, preservativos y agentes reguladores del pH. Para aument-  
tar la estabilidad, la composición puede ser congelada des-  
pués de introducirla en el vial, eliminando el agua a vacío.  
10 El polvo liofilizado seco se cierra después en el vial y se  
suministra un vial acompañante de agua para inyección para  
reconstituir el líquido antes de su uso. Las suspensiones  
parenterales se preparan prácticamente de la misma manera a  
excepción de que el compuesto se suspende en el vehículo en  
15 lugar de disolverlo y la esterilización no puede realizarse  
por filtración. El compuesto puede ser esterilizado por expo-  
sición al óxido de etileno antes de suspenderlo en el vehícu-  
lo estéril. Ventajosamente, se incluye en la composición un  
agente tensoactivo o humectante para facilitar la distribu-  
ción uniforme del compuesto.  
20

Las composiciones pueden contener de 0,1 a 99 % en pe-  
so, preferiblemente de 10 a 60 % en peso, del material acti-  
vo, de acuerdo con el método de administración. Cuando las  
composiciones están constituidas por dosis unitarias, cada  
25 unidad contendrá preferiblemente de 1 a 500 mg del ingredien-  
te activo.

La dosis empleada para el tratamiento de adultos depen-  
derá naturalmente de las características de respuesta a la  
dosis del ingrediente activo particular y también del volu-  
men sanguíneo y del estado del paciente pero normalmente se-  
30

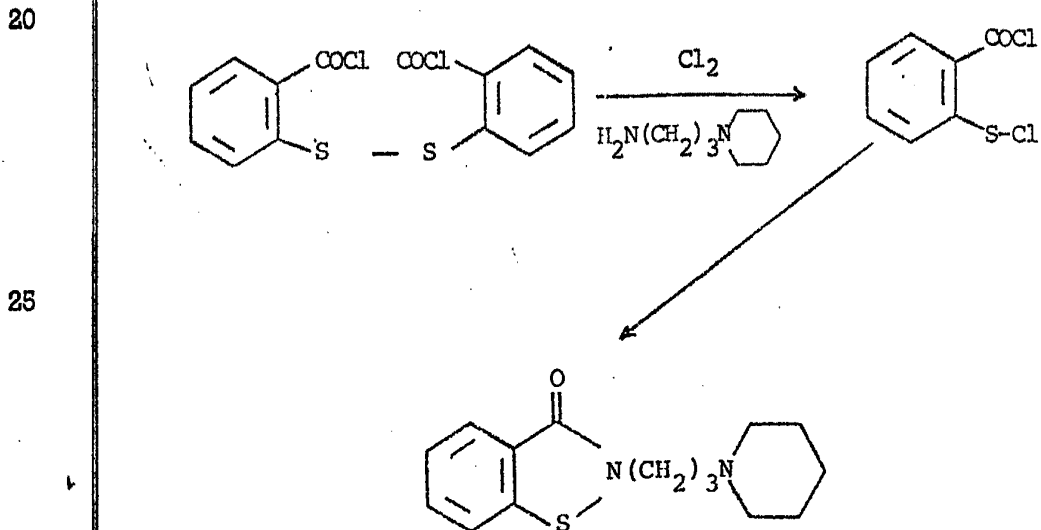
1 rá del orden de 0,01 a 30 mg/kg/día de acuerdo con la vía y  
frecuencia de administración. La dosis preferida es de 10 a  
500 mg por vía oral, 1 a 3 veces al día para un adulto huma-  
no.

5 Las composiciones de la invención son útiles para ad-  
ministración al hombre y a los animales para evitar la forma-  
ción de coágulos, por ejemplo después de una operación qui-  
rúrgica para evitar la trombosis post-operatoria; en geria-  
tría para evitar los ataques isquémicos cerebrales transito-  
rios y en la profilaxis a largo plazo después de infartos y  
10 ataques de miocardio.

Los compuestos de fórmula (II) también pueden tener  
aplicación en el almacenamiento de sangre completa en los  
bancos de sangre y de la sangre completa a utilizar en las  
15 máquinas pulmón-corazón o que ha de circular a través de los  
órganos, por ejemplo el corazón y los riñones, que han sido  
extraídos de un cadáver previamente a su trasplante.

El siguiente ejemplo ilustra la invención:

Ejemplo



1           Se hace pasar cloro gaseoso a través de una suspen-  
sión de 2,41 g (7,03 milimoles) de cloruro de 2,2'-ditiodi-  
benzoilo en 50 ml de tetracloruro de carbono seco hasta que  
5           la disolución es completa. El exceso de cloro se separa ha-  
ciendo pasar nitrógeno por la mezcla de reacción, se filtra  
la solución y el filtrado se agrega gota a gota y agitando  
a una solución de 6,0 g (42,25 milimoles) de N-(3-aminopro-  
pil)piperidina en 100 ml de tetracloruro de carbono seco, a  
la temperatura ambiente.

10           La mezcla de reacción se transfiere a un embudo de  
separación con diclorometano y la suspensión se lava con una  
solución acuosa de hidróxido sódico al 10 %, agua y salmue-  
ra. Se seca la capa orgánica (sobre sulfato magnésico anhi-  
dro), se evapora y el residuo se cromatografía sobre 150 g  
15           de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 90:10 de  
diclorometano y metanol.

Una solución del producto en éter diisopropílico se  
trata con carbón animal, se filtra, se evapora y el residuo  
(alrededor de 1,3 g) se recristaliza de éter diisopropílico  
20           para dar 2-Y-(piperidino)propil-1,2-benzoisotiazol-3-ona co-  
mo agujas incoloras, 720 mg (18,5 %), p.f. 71,5-73°.

#### Datos biológicos

El compuesto del ejemplo fue sometido a ensayo para  
determinar su capacidad de inhibición de la agregación de  
25           plaquetas en la cobaya ex vivo por el método dado a continua-  
ción y se comparó con dos compuestos estrechamente relacio-  
nados descritos en la patente estadounidense 3.337.715 y  
también con dos compuestos descritos en la solicitud de pa-  
tente británica 47373/75, así como con tres compuestos anti-  
30           agregantes conocidos.

1 Método

Diez cobayas macho con un peso de 250-300 g recibieron por vía oral 5 ml/kg de metilcelulosa al 1 % en la que se había suspendido el compuesto sometido a ensayo. Diez animales de control recibieron solamente metilcelulosa. Dos horas más tarde, se sacrificaron todos los animales y se sacaron 4,5 ml de sangre de la vena cava inferior en 0,5 ml de dihidrato de citrato trisódico. Se preparó plasma rico en plaquetas (PRP) a partir de cada muestra de sangre por centrifugación a 450 x g durante 5 minutos. La concentración de plaquetas en cada muestra de PRP se ajustó con plasma pobre en plaquetas autólogo para dar un número de 500.000 plaquetas/microlitro de PRP. La agregación se midió turbidimétricamente (G.V.R. Born, 1962, Nature, 194, 927-929) a 37°, utilizando un agregómetro Bryston combinado con un registro gráfico. La concentración de colágeno que producía aproximadamente el 50 % de la agregación máxima y la concentración de ADP que producía la agregación de primera fase se compararon en muestras de PRP de animales de control y tratados con droga. Los resultados se encuentran en la Tabla I junto con algunos compuestos anti-agregantes conocidos con fines comparativos.

En la Tabla I, la relación de dosis representa la relación entre la concentración de agente agregante que produce la agregación en PRP de los animales tratados con la droga y la concentración del agente agregante que produce la agregación en PRP de los animales de control.

La Tabla I contiene los resultados del compuesto de esta invención (Compuesto A), dos compuestos descritos en la solicitud de patente británica 47373/75 (Compuestos B y C), dos compuestos descritos en la patente estadounidense

1 3.227.715 (Compuestos D y E) y tres agentes anti-agregantes conocidos (Compuestos F, G y H).

TABLA I

5	Compuesto ensayado	Dosis oral mmoles/kg	Relación de dosis	
			Colágeno	ADP
	A. 2-[γ-(1-piperidinil)propil]-1,2-benzoisotiazol-3-ona	0,15	> 27 <sup>†</sup>	> 27 <sup>†</sup>
	B. 2-[β-(3-azabicyclo[3.2.2]-non-3-il)etil]-1,2-benzoisotiazol-3-ona	0,15	1,7	1,1
10	C. 5,6-dimetoxi-2-[β-(2'-piridil)etil]-1,2-benzoisotiazol-3-ona	0,15	1,5	1,1
	D. 2-[β-(1-piperidil)etil]-1,2-benzoisotiazol-3-ona	0,15	> 18,2 <sup>†</sup>	8,3 <sup>†</sup>
	E. 2-[β-(1-pirrolidinil)etil]-1,2-benzoisotiazol-3-ona	0,15	13,9 <sup>†</sup>	1,9
15	F. Sulfinpirazona	0,3	2,1 <sup>†</sup>	1,2
	G. Aspirina	0,15	2,2 <sup>†</sup>	1,3
	H. Dihidrocloruro de 4-(4-morfolinil)-2-(1-piperazinil)-tieno [3,2-d]pirimidina	0,15	3,0 <sup>†</sup>	1,3

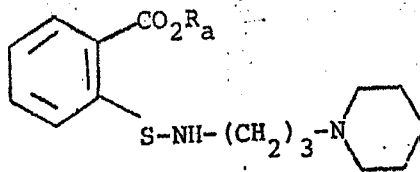
20 Puede observarse en la Tabla I que el compuesto A es muchas veces más activo que cualquier otro compuesto de la misma tabla como inhibidor de la agregación de plaquetas.

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

REIVINDICACIONES

25 1. Un procedimiento para la preparación del compuesto 2- $\overline{\text{R}}$ -(1-piperidinil)propil $\overline{\text{R}}$ -1,2-benzoisotiazol-3-ona o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)

30



5 donde  $\text{R}_a$  es alquilo o arilo, con una base, y después, opcionalmente, convertirlo en una sal de adición de ácido.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde se produce la sal de hidrocioruro.

3. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

10 UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DEL COMPUESTO 2-[ $\int$  & - (1-PIPERIDINIL)PROPIL 7-1,2-BENZOISOTIAZOL-3-ONA.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de trece páginas mecanografiadas.

Madrid, 15 marzo 1.979

BERNARDO FIGUEROA  
P.p.

20

25

30