



**NORGE**

**[NO]**

**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**[B] (1) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 145198**

(51) Int. Cl.<sup>3</sup> C 07 D 275/04, 417/04, 417/06

(21) Patentsøknad nr. 770060

(22) Inngitt 07.01.77

(23) Løpedag 07.01.77

(41) Alment tilgjengelig fra 26.07.77

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 26.10.81

(30) Prioritet begjært 24.01.76, Forbundsrepublikken Tyskland,  
nr. P 26 02 643

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte til fremstilling  
av terapeutisk aktivt 1,2-benzisotiazolinon-3.

(71)(73) Søker/Patenthaver BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,  
D-509 Leverkusen, Bayerwerk,  
Forbundsrepublikken Tyskland.

(72) Oppfinner HORST BOSHAGEN, Haan,  
ULRICH HÖRLEIN, Wuppertal,  
KARL-AUGUST MENG, Wuppertal,  
FRIEDEL SEUTER, Velbert,  
Forbundsrepublikken Tyskland.

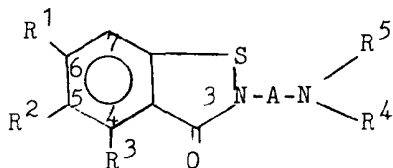
(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Oppfinnelsen vedrører analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktivt 1,2-benzisothiazolinon-3.

Det er allerede kjent tilsvarende 1,2-benzisothiazolinoner-3 som i 2-stilling har en aminoalkyl-gruppe og som har antiflogistiske virkninger fra tysk patent nr. 1.147.947. Videre er i DOS nr. 2,340.709 omtalt lignende 1,2-benzisothiazolinoner-3 som viser antimikrobielle virkninger. I fransk patent nr. 1.020-M (tysk patent nr. 1.135.468) nevnes likeledes lignende benzisothiazolinoner som overfor mikroorganismer viser veksthemmende resp. utryddende virkning.

Oppfinnelsen vedrører altså analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktivt 1,2-benzisothiazolinon-3 med den generelle formel I



hvor

$R^1$  betyr klor, brom, fluor, nitro, alkyl med 1 - 4 karbonatomer, alkoksy med 1 - 4 karbonatomer eller en aromatisk substituent valgt fra gruppen bestående av fenoksy, benzyloksy og fenyltio, hvilken aromatisk substituent er usubstituert eller substituert med alkyl med 1 - 4 karbonatomer eller halogen,

$R^2$  betyr hydrogen, alkyl med 1 - 4 karbonatomer eller alkoksy med 1 - 4 karbonatomer,

$R^1$  og  $R^2$  betyr sammen trimetylen, tetrametylen eller pentametylen,

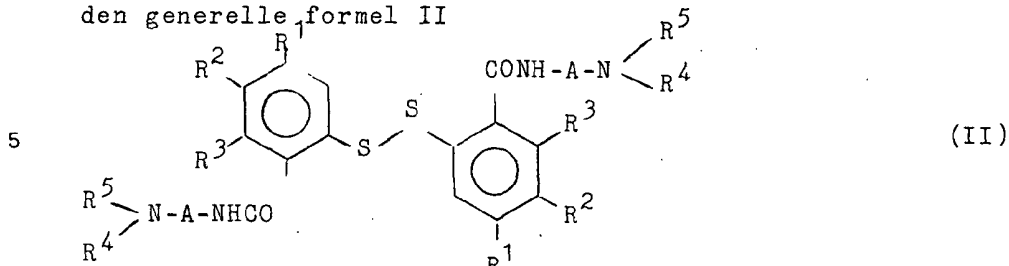
$R^3$  betyr hydrogen, halogen, alkyl med 1 - 4 karbonatomer, eller alkoksy med 1 - 4 karbonatomer,

$R^4$  og  $R^5$  betyr hver alkyl med 1 - 4 karbonatomer, og

A betyr alkylen med 2 - 5 karbonatomer, alkylenoksyalkyl med 4 - 8 karbonatomer eller alkylenthioalkyl med 4 - 8 karbonatomer, samt farmasøytisk tålbare syreaddisjonssalter herav, idet fremgangsmåten er karakterisert ved at

a) Difenylsulfid-2,2'-biskarboksylsyreamider med

den generelle formel II



10 hvori  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  og A har overnevnte betydning, zykliseres oksyderende på i og for seg kjent måte, idet oksydasjonen f. eks. foregår med klor, brom eller thionylklorid eller ved hjelp av en disproporsjonering i alkalisk vandig oppløsning, eller

15 b) Fenylnsulfenylhalogenider med den generelle formel III



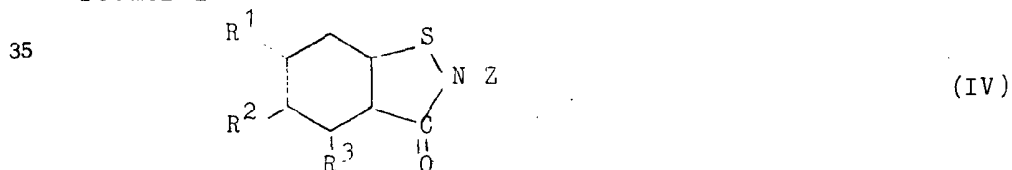
20 hvori  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  har overnevnte betydning, Hal betyr klor eller brom, og X betyr en uttredende gruppe som klor, brom, alkoksy eller alkylmerkaptto, omsettes i nærvær av inert organisk oppløsningsmiddel med aminer med den generelle formel IV

25



30 hvori  $R^4$ ,  $R^5$  og A har overnevnte betydning, eller

c) 1,2-benzisothiazolinoner-3 med den generelle formel IV



hvor

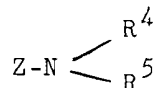
$R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  har overnevnte betydning, og

Z betyr hydrogen eller gruppen -A-Y idet A har overnevnte  
5 betydning, og

Y betyr en uttredende rest som klor, brom, OSO<sub>2</sub>-aryl eller  
OSO<sub>2</sub>-alkyl

omsettes i et inert oppløsningsmiddel med temperaturer mellom  
20 og 120°C med aminoforbindelser med den generelle formel

10 V



hvor

$R^4$  og  $R^5$  har overnevnte betydning, og

15

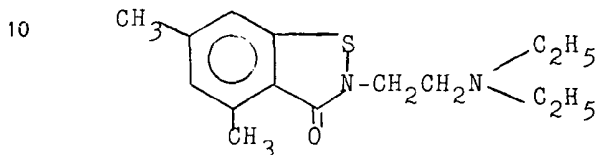
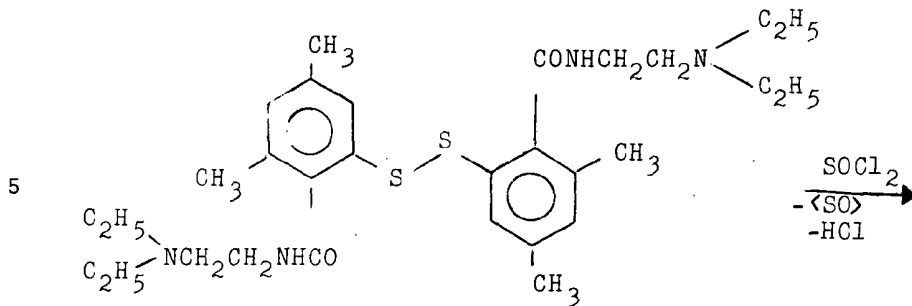
Z har likeledes den ovennevnte, angitte betydning, idet i  
en av de to formler IV eller V Z betyr hydrogen.

20

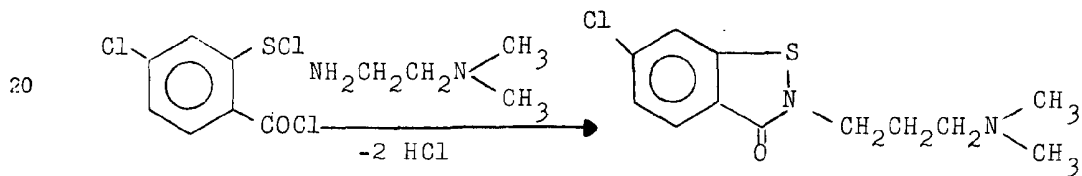
Overraskende viser de nye i 2-stilling basisk  
alkylerte 1,2-benzisothiazolinoner-3 ingen biocide eller anti-  
flogistiske egenskaper som de fra teknikkens stand kjente  
lignende 1,2-benzisothiazolinoner-3. De har mere sterke  
antitrombotiske og trombocyttagregasjonshekkende virkninger.  
Da det fra stoffklassen fremstillet ifølge oppfinnelsen dess-  
uten ikke er kjent noen antitrombotiske virkninger, betyr for-  
bindelsen ifølge oppfinnelsen ikke bare på grunn av deres  
nyhet, men likeledes på grunn av deres nye anvendelsesmulig-  
25 het en berikelse av teknikken.

30

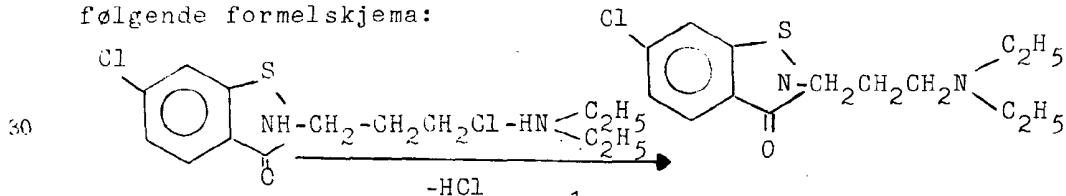
Anvender man 3,3', 5,5'-tetrametyl-difenyldisulfid-  
2,2'-dikarboksylysyre-bis-N-(2-dietyl-amino)etyl-amid som ut-  
gangsmaterial og tonylchlorid som oksydasjonsmiddel, så kan  
reaksjonsforløpet for fremgangsmåtevariant a) gjengis med  
følgende formelskjema:



15  
 Anvender man 3-klor-6-klor-karbonyl-fenylsulfenyl-  
 klorid og 3-dimethylaminopropylamin-1 som utgangsmaterial, så  
 kan reaksjonsforløpet for fremgangsmåtevariant b) gjengis  
 med følgende formelskjema:



25  
 Anvender man 2-(3-klorpropyl)-6-klor-1,2-benziso-  
 thiazolinon-3 og diletylamin som utgangsmaterial, så kan  
 reaksjonsforløpet for fremgangsmåtevariant c) gjengis med  
 følgende formelskjema:



35  
 I formel I betyr  $\text{R}^1$  fortrinnsvis halogen, spesielt  
 fluor eller klor, alkoksy, 1 - 4 karbonatomer, fenoksy eller  
 tiofenyl, eventuelt substituert med halogen spesielt sub-  
 stituert med fluor eller klor, alkyl med 1 - 4 karbonatomer,  
 $\text{R}^2$  betyr fortrinnsvis hydrogen, alkyl med 1 - 4  
 karbonatomer, spesielt med 1 - 2 karbonatomer, alkoksy med  
 1 - 2 karbonatomer eller sammen med substituent  $\text{R}^1$  en alkylen-

I formel I betyr  $R^1$  fortrinnsvis halogen, spesielt fluor eller klor, alkoksy, 1 - 4 karbonatomer, fenoksy eller tiofenyl, eventuelt substituert med halogen, spesielt med fluor eller klor, alkyl med 1 - 4 karbonatomer,

$R^2$  betyr fortrinnsvis hydrogen, alkyl med 1 - 4 karbonatomer, spesielt med 1 - 2 karbonatomer, alkoksy med 1 - 2 karbonatomer eller sammen med substituent  $R^1$  en alkylrest med 3 - 5 karbonatomer, spesielt en tetrametylenrest,

$R^3$  betyr fortrinnsvis hydrogen, alkyl med 1 - 4 karbonatomer, spesielt med 1 - 2 karbonatomer, klor eller alkoksy med 1 - 2 karbonatomer,

A betyr fortrinnsvis en alkylrest med 2 - 5 karbonatomer som eventuelt er avbrutt med et oksygen- eller svovelatom, og

$R^4$  og  $R^5$  betyr fortrinnsvis hver gang en alkylrest med 1 - 4 karbonatomer, spesielt med 1 eller 2 karbonatomer.

Ifølge oppfinnelsen anvendbare difenyldisulfid-2,2'-biskarboksylysyreamidet med formel II er tidligere ikke kjent. De er uten videre fremstillbare etter kjente metoder, idet man overfører først de tilsvarende 2-mercapto-benzosyrer med  $SOCl_2$  til difenyldisulfid-2,2'-biskarboksylysyreklorider og omsetter disse deretter i etanolisk oppløsning med det tilsvarende basiske amin.

(Litteratur: US-patent nr. 3 574 858.)

Fremgangsmåtevariant a) gjennomføres fortrinnsvis i et inert, organisk oppløsningsmiddel ved temperaturer mellom 10 og 100°C, spesielt mellom 20 og 80°C. Reaksjonstiden er avhengig av omsetningstemperaturen og utgjør 1 til 24 timer. Som inert oppløsningsmiddel kommer det fortrinnsvis på tale halogenhydrokarboner, spesielt karbontetraklorid, kloroform eller metylenklorid. Anvender man thionylklorid som oksydasjonsmiddel, arbeider man fortrinnsvis i et overskudd på 3 til 5 ganger mengden. Anvender man klor eller brom som oksydasjonsmiddel, anvendes fortrinnsvis en ekvivalent mengde. Omsetningen kan gjennomføres ved normalt trykk, men også ved forhøyet trykk. Vanligvis arbeider man ved normalt trykk.

I den generelle formel III har substituenten  $R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  overnevnte betydning, og Hal betyr klor eller brom, og

5 X betyr en uttredende gruppe som klor, brom, alkoksy med 1 - 4 karbonatomer, spesielt metoksy eller etoksy eller alkylmerkapt, spesielt thiometyl.

De ifølge oppfinnelsen anvendbare fenylsulfenylhalogenider med formel III er hittil ikke kjent, kan imidlertid fremstilles av de tilstedeværende difenyldisulfid-2,2'-dikarboksytsyreklorider ved spaltning med klor eller brom ved værelsestemperatur i et inert oppløsningsmiddel, som f. eks. karbontetraklorid (Litteratur: E.W. Mc Clelland og A. J. Gait, JCS 1926, s. 921).

15 Fremstillingen ifølge oppfinnelsen ifølge variant b) foregår hensiktsmessig ved omsetning av klorkarbonyl-fenylsulfenylklorid som er oppløst i et inert organisk oppløsningsmiddel med basisk amin idet man inndrypper den ekvivalente mengde av det basiske amin som er oppløst i et inert organisk  
20 oppløsningsmiddel. Som inert organiske oppløsningsmidler er det spesielt egnet etere som tetrahydrofuran, dietyleter eller halogenhydrokarboner som kloroform, metylenklorid eller karbontetraklorid eller alkoholer som metanol eller etanol eller hydrokarboner som benzen, benziner eller toluen.

25 Reaksjonen gjennomføres fortrinnsvis i et temperaturområde mellom 0 og 80°C, spesielt mellom 10 og 40°C. Reaksjonstiden kan varieres innen et stort område, den avhenger av reaksjonstemperaturen og utgjør fortrinnsvis 1 til 6 timer. Reaksjonsdeltagerne anvendes fortrinnsvis i ekvivalente mengder. Omsetningen kan gjennomføres ved normalt trykk, men også  
30 ved forhøyet trykk. Vanligvis arbeider man ved normalt trykk.

De ifølge oppfinnelsen anvendbare aminer er kjent.

I de forbindelser som skal anvendes ved fremgangsmåtevariant c) og med formel V betyr

35 Y fortrinnsvis en uttredende gruppe som klor, brom, OSO<sub>2</sub>-aryl, spesielt tosyl eller OSO<sub>2</sub>-alkyl, idet alkyl inneholder 1 - 4 karbonatomer.

De som utgangsstoffer anvendte 1,2-benzisothiazoli-

noner-3 med formel IV er delvis kjent, resp. kan fremstilles etter kjente metoder.

5 De som reaksjonsdeltagere ved variant c) anvendte aminforbindelser er likeledes kjent.

Forbindelsene fremstillet ifølge oppfinnelsen, er stoffer anvendbare som legemidler. De bevirker ved oral eller parenteral anvendelse en sterk nedsettelse av trombo-cyttaggregasjonen og den trombocytiske utskillelse, og kan derfor anvendes til behandling av og profylaks av trombemboliske sykdommer.

10 De nye virksomme stoffer kan på kjent måte overføres i de vanlige formuleringer som tabletter, kapsler, dra-geer, emulsjoner, suspensjoner og oppløsninger under anvendelse av inerte, ikke-toksiske, farmasøytiske egnede bærestoffer eller oppløsningsmidler. Herved skal den terapeutisk virksomme forbindelse hver gang være til stede i en konsentrasjon fra ca. 0,5 til 90 vekt% av den samlede blanding, dvs. mengder som er tilstrekkelige til å oppnå det angitte doseringsspille-rom.

20 Den biologiske virkning av ifølge oppfinnelsen fremstilte forbindelser påvises ved følgende eksperimenter.

For in-vitro-forsøkene ble blod av sunne prøveobjekter av begge kjønn samt blod av kaniner og rotter anvendt. Som antikoagulant ble en del 3,8 %-ig vandig natrium-citrat-oppløsning tilblandet ni deler blod. Ved hjelp av sentrifugering får man av dette blod platerikt citratplasma (PRP) (litteratur: Jürgens/Beller, Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse, Thieme Verlag, Stuttgart 1959).

30 Tabell I angis for alle PRP-prøver område for virksomt stoffkonsentrasjon hvori i in-vitro-forsøk trombocyttagregasjonen hemmes rundt 50%.

35 For disse undersøkelser ble 0,8 ml PRP og 0,1 ml av den virksomme stoffoppløsning forinkubert ved 37°C i vannbad. Deretter ble trombocyttagregasjonen bestemt etter den turbidometriske metode (Litteratur: Born, G.V.R, J. Physiol. (London) 162, 67 (1962)) i agglomerometer ved 37°C (Litteratur: Therapeutische Berichte, 47, 80-86 (1975)). Hertil ble den



145198

8

forinkuberte prøve blandet med 0,1 ml av en aggregasjonsut-  
løsende stoff som kollagen eller ADP. Endringen av den optiske  
tetthet i prøven av PRP ble opptegnet i løpet av et tidsrom  
5 på 6 minutter og bestemt over flateintegraler resp. utslag  
etter 6 minutter. Den prosentuelle hemming beregner seg av  
prøve- og kontrollflater resp. tilsvarende utslag.

10

15

20

25

30

35

Tabell I. Virkning på trombocyttaggregationen in vitro (10 min. forinkubasjon)

Aggregasjons- utløsende stoff	Virksomt stoff	EC50 (g/ml)		
		Human-PRP	Kanin-PRP	Rotte-PRP
Kollagen	Patenteks. 1)	$1 \times 10^{-5}$ - $3 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$3 \times 10^{-6}$ - $1 \times 10^{-6}$
	ASS	$1 \times 10^{-5}$ - $3 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-5}$ - $3 \times 10^{-6}$	$3 \times 10^{-6}$ - $1 \times 10^{-6}$
	Dipyridamol	$1 \times 10^{-4}$ - $3 \times 10^{-5}$	---	---
	Sulfinpyrazon	$1 \times 10^{-4}$ - $3 \times 10^{-5}$	---	---
	Patenteks. 1)	$3 \times 10^{-5}$ - $1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$
	ASS	$> 1 \times 10^{-4}$	$> 1 \times 10^{-5}$	$> 1 \times 10^{-5}$
	Dipyridamol	$> 1 \times 10^{-4}$	---	$> 1 \times 10^{-5}$
Sulfinpyrazon	$> 1 \times 10^{-4}$	---	$> 1 \times 10^{-5}$	

ASS = Acetylsalicylsyre

Ved forbindelsen fremstillet ifølge oppfinnelsen, hemmes likeledes adrenalin-, arakidonsyre- og trombinindusert aggregasjon av blodplåtene.

1) 2-(2-dietylamin)etyl-4,6-dimetyl-1,2-benzisothiazolinon-3,1/2 1,5-naftalindisulfonsyre.

I tabell II vises den prosentuelle hemming av trombocyttaggregasjonen i PRP på kaniner og rotter. Ved gjennomføring av disse forsøk ble dyrene oralt administrert det virksomme stoff i en tragant-suspensjon. Deretter ble dyrene blodtappet 90 minutter (rotte) resp. 2 timer (kaniner) etter oral administrering av stoffet PRP dannet ved sentrifugering. Etter fremstilling av PRP begynner in vitro målingen av aggregasjonshemmingen analog fremgangsmåten som er omtalt for tabell I, imidlertid uten forinkubasjon av prøvene. 3 deler rotte-PRP ble dessuten fortynnet med 1 del fysiologisk kokesaltoppløsning.

I tabell III er det angitt den prosentuelle hemming av trombedannelsene etter gjennomføring av et dyreeksperimentelt forsøk. Ved dette forsøk friprepareres den venstre arterie carotis hos rotter og nedkjøles for stimulering av trombusdannelsen til 15°C. Samtidig nedsettes blødningen ved hjelp av en sølvklips. Trombusen prepareres 4 timer senere fra arterien og veies. Tabellen angir den prosentuelle vekt-nedsettelse av tromber. Applikasjonen av de virksomme stoffer foregå umiddelbart før operasjonen.

25

30

35

Tabell II: Måling av trombocyttagregasjonen i PRP in vitro. Bloduttak 90 minutter (rotte) resp. 2 timer (kaniner) etter administrering av stoffet in vivo.

Virksomt stoff	Dyretype	Aggregasjons- utløsende stoff	Dosis (mg/kg)	Prosentuell hemming (1)	Prosentuell hemming (2)
Patenteksempel <sup>1)</sup>	Rotte	Kollagen	10 p.o.	72 <sup>+</sup>	71 <sup>+</sup>
ASS	Rotte	Kollagen	10 p.o.	31	35
Dipyridamol	Rotte	Kollagen	10 p.o.	5	7
Sulfinpyrazon	Rotte	Kollagen	10 p.o.	-3	0
Patenteksempel <sup>1)</sup>	Rotte	ADP	30 p.o.	45 <sup>+</sup>	77 <sup>+</sup>
ASS	Rotte	ADP	30 p.o.	15	27
Dipyridamol	Rotte	ADP	30 p.o.	--	-23
Sulfinpyrazon	Rotte	ADP	30 p.o.	--	-5
Patenteksempel <sup>1)</sup>	Kanin	Kollagen	30 p.o.	74 <sup>+</sup>	72 <sup>+</sup>
ASS	Kanin	Kollagen	30 p.o.	63 <sup>+</sup>	58 <sup>+</sup>
Patenteksempel <sup>1)</sup>	Kanin	ADP	30 p.o.	33 <sup>+</sup>	54 <sup>+</sup>
ASS	Kanin	ADP	30 p.o.	15	6

(1) Vurdering over flateintegral

(2) Vurdering over amplituden

1) 2-(2-dietylamino)etyl-4,6-dimetyl-1,2-benzisothiazolinon-3 . 1/2 1,5-naftalindisulfonsyre

+ ) = signifikant (p < 0,05)

Tabell III: Profylaktisk innvirkning på kulde og strømningsnedsettelse frembragt arteriell trombe på rotte.

Virksomt stoff	Dosis (mg/kg)	Prosentuell hemming
Patenteksempel <sup>1)</sup>	30 p.o.	48
Dipyridamol	30 p.o.	17

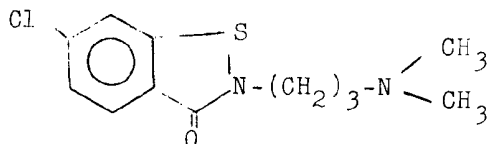
1) 2-(2-dietyl amino)etyl-4,6-dimetyl-1,2-benzisothiazolinon-3 . 1/2 1,5-naftalindisulfonsyre.

Som tabellene I og II viser, er forbindelsen fremstillet ifølge oppfinnelsen sterke hemmere av blodplateaggregasjonen med annen virkningsprofil enn acetylsalicylsyre, da i tillegg til kollagenindusert aggregasjon hemmes også ADP-indusert aggregasjon. De klinisk anvendte hemmere ADP-indusert aggregasjon dipyridamol og sulfinpyrazon er in vitro vesentlig svakere virksomme resp. in vivo uvirksomme ved de prøvede doser.

Som tabell III viser, hemmer forbindelsene fremstillet ifølge oppfinnelsen dyreeksperimentelt også dannelsen av tromber.

For å hindre tromboser og til hemming av blodplateaggregasjon administreres de virksomme stoffer ifølge oppfinnelsen fortrinnsvis oral. De er imidlertid også egnet for en parenteral applikasjon. Den daglige virksomme dose ligger fortrinnsvis i området fra 0,5 til 100, spesielt fra 1-30 ml/kg ved oral applikasjon. For hemming av plateaggregasjonen er det fordelaktig å tilsette forbindelsen i slike mengder at sluttkonsentrasjonen i plasma omtrent utgjør  $10^{-6}$  g/ml.

Oppfinnelsen skal forklares nærmere ved hjelp av noen eksempler.

Eksempel 1

22 g 5,5'-diklor-difenyldisulfid-2,2'-dikarboksyly-  
 syre-bis-N-(3-dimetylaminopropyl)-amid . 2HCl oppløses i 50  
 ml kloroform og tildryppes langsomt 50 ml thionylklorid.  
 Blandingen holdes 18 timer ved 35-40°C og inndampes deretter  
 i vakuum. Residuet opptas i 100 ml vann, uoppløselige deler  
 fraskilles, den vandige oppløsning gjøres alkalisk ved tilset-  
 ning av natronlut, og den utfelte base ekstraheres flere  
 ganger med eter. Eterekstraktet tørkes og inndampes. Etter  
 omkrystallisering får man 15,1 g 2-(3-dimetylaminopropyl)-  
 6-klor-1,2-benzisothiazolinon-3 som farveløse småplater.  
 Smeltepunkt: 69°C, Utbytte: 78 % av det teoretiske.

Det tilsvarende hydroklorid får man ved tilsetning  
 av etanolisk saltsyre som fargeløse prizmer som omkrystalli-  
 seres fra etanol.  
 Smeltepunkt: 208°C.

Utgangsforbindelsene for dette fremstillings-  
 eksempel (variant a) kan fremstilles som følger:

a) 5,5'-diklor-difenyldisulfid-2,2'-dikarboksylysyre-  
 klorid

15,4 g 4-klor-2-merkaptobenzosyre innføres i 45 ml  
 thionylklorid og omrøres 5 timer ved 60°C til fullstendig opp-  
 løsning. Deretter fjernes overskytende thionylklorid i vakuum.  
 Det krystallinske residuum viser etter omkrystallisering fra  
 benzen et sm.p. på 184°C.  
 Utbytte: 12,6 g, 75 % av det teoretiske.

b) 5,5'-diklor-difenyldisulfid-2,2'-dikarboksylysyre-  
 bis-N-(3-dimetylaminopropyl)-amid . 2HCl

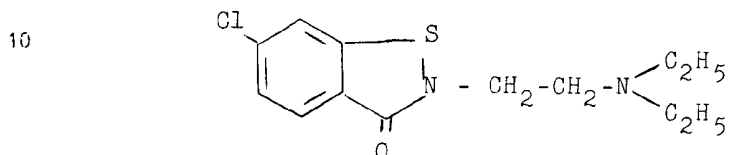
20,6 g 5,5'-diklor-difenyldisulfid-2,2'-dikarbok-  
 sylysyreklorid oppløses i 100 ml THF og ved værelsestemperatur  
 inndryppes i en oppløsning av 5,1 g 3-dimetylaminopropylamin  
 i 100 ml etanol. Det etteromrøres i 2 timer, og deretter  
 inndampes reaksjonsoppløsningen i vakuum. Den dannede sirup

utkrystalliserer langsomt. Råproduktet kan cykliseres uten videre rensning. Etter omkrystallisering fra etanol viser forbindelsen et smeltepunkt på 204°C under spaltning.

5 Utbytte: 85 % av det teoretiske.

Analogt eksempel 1 ble det fremstilt følgende forbindelser:

Eksempel 2



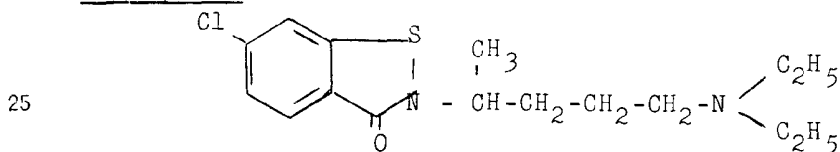
15 Av 5,5'-diklor-difenyl-disulfid-2,2'-dikarboksylysyre-bis-N-(2-diethylamino)etyl-amid får man 2-(2-diethylamino)etyl-6-klor-1,2-benzisothiazolinon-3. Farveløse prismer fra cyklohexan.

Smeltepunkt: 78°C, Utbytte: 65 % av det teoretiske.

Hydroklorid: Farveløse, knollignende krystaller fra etanol.

20 Smeltepunkt: 210°C. Utbytte: 90 % av det teoretiske.

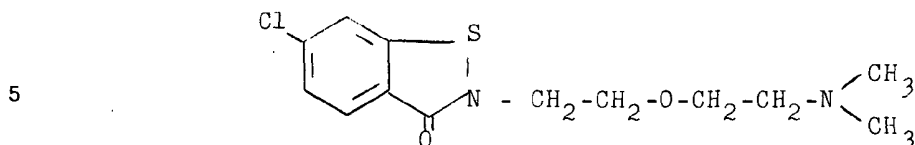
Eksempel 3



30 Av 5,5'-diklor-difenyl-disulfid-2,2'-dikarboksylysyre-bis-N-(4-diethylamino-1-metyl)butyl-amid får man 2-(4-diethylamino-1-metyl)butyl-6-klor-1,2-benzisothiazolinon-3

som gulaktig sirup. <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, i CDCl<sub>3</sub>, TMS), CH<sub>3</sub> 8,95(t, 3H), CH<sub>3</sub> 8,55(d, 3H), N-CH<sub>2</sub>-7,45(q, 6H), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-8,35(m, 4H). hetero-N-CH-5,10 (seksstett, 1H) aromatprotoner 4-H 2,0 (d), 5-H 2,6 (d), 7-H 2,35 (s). Utbytte: 26 % av det teoretiske.

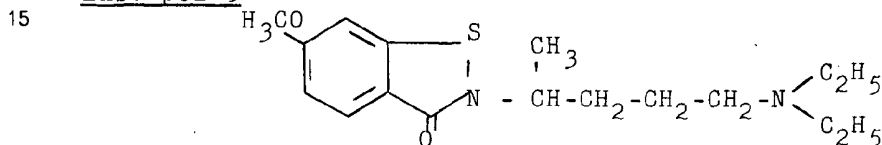
35

Eksempel 4

Av 5,5'-diklor-difenyldisulfid-2,2'-dikarboksylysyre-bis-N-(2-(2-dimethylamino-etyloksy))etyl-amid får man 2-(2-(2-dimethylamino-etyloksy))etyl-6-klor-1,2-benzisothiazolinon-3.

. 1/2 1,5-naftalindisulfonsyre: fargeløse prismer av vann.

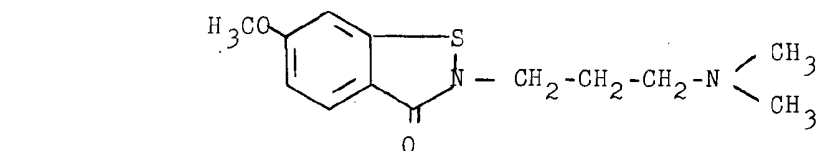
Smeltepunkt: 259-260°C. Utbytte: 18% av det teoretiske.

Eksempel 5

Av 5,5'-dimetoksy-difenyldisulfid-2,2'-dikarboksylysyre-bis-N-(4-dietylamino-1-metyl)butyl-amid får man 2-(4-dietylamino-1-metyl)butyl-6-metoksy-1,2-benzisothiazolinon-3.

. 1/2 1,5-naftalindisulfonsyre: Farveløse prismer fra vann.

Smeltepunkt: 210°C. Utbytte: 25 % av det teoretiske.

Eksempel 6

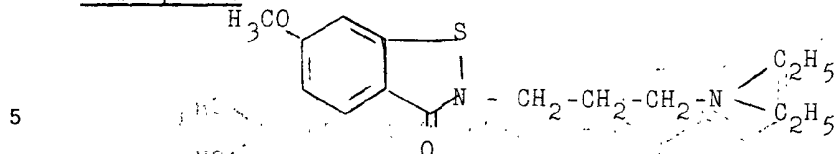
Av 5,5'-dimetoksy-difenyldisulfid-2,2'-dikarboksylysyre-bis-N-(3-dimetylamin)propyl-amid får man 2-(3-dimetylamin)-propyl-6-metoksy-1,2-benzisothiazolinon-3.

. 1/2 1,5-naftalindisulfonsyre: Farveløse prismer av etanol (under tilsetning av et spor vann).

Smeltepunkt: 288°C. Utbytte: 33,5 % av det teoretiske.



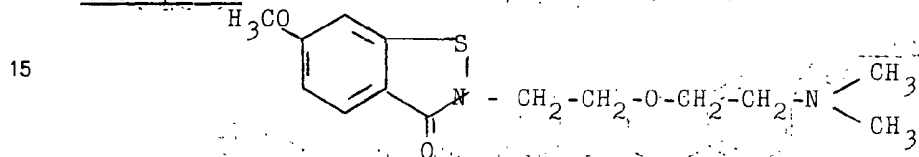
## Eksempel 7



Av 5,5'-dimetoksy-difenyldisulfid-2,2'-karboksylylsyre-bis-N-(3-diethylamino)propyl-amid får man 2-(3-diethylamino)-propyl-6-metoksy-1,2-benzisothiazolinon-3.

10 . 1/2 1,5-naftalindisulfonsyre fra metanol/acetone: farveløse krystaller, smeltepunkt 228-229°C, Utbytte: 15 % av det teoretiske.

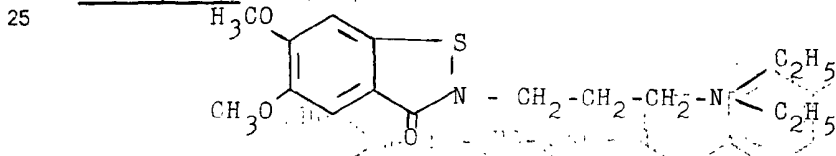
## Eksempel 8



Av 5,5'-dimetoksy-difenyldisulfid-2,2'-dikarboksylylsyre-bis-N-(2-(2-dimethylamino-etyloksy))etyl-amid får man 2-(2-(2-dimethylamino-etyloksy))etyl-6-metoksy-1,2-benzisothiazolinon-3.

20 -oxalsyre: Farveløse krystaller, Smeltepunkt: 137-138°C. Utbytte: 9 % av det teoretiske.

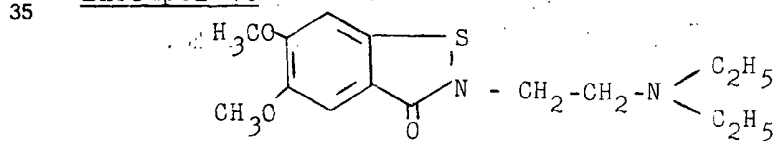
## Eksempel 9



30 Av 4,5,4',5'-tetrametoksy-difenyldisulfid-2,2'-dikarboksylylsyre-bis-N-(3-diethylamino)propyl-amid får man 2-(3-diethylamino)propyl-5,6-dimetoksy-1,2-benzisothiazolinon-3.

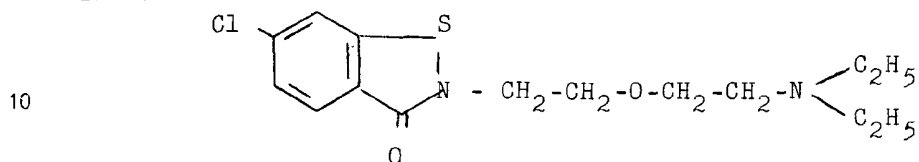
-oxalsyre: Farveløse krystaller. Smeltepunkt: 138-140°C. Ubytte: 13 % av det teoretiske.

## Eksempel 10



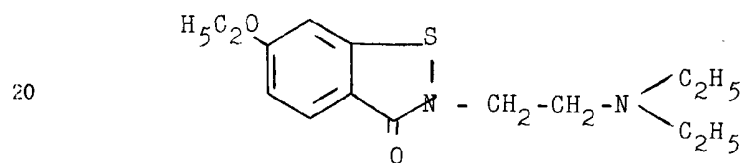
Av 4,5,4',5'-tetrametoksy-difenyldisulfid-2,2'-dikarboksylysyre-bis-N-(2-dietylamo)etyl-amid får man 2-(2-dietylamo)etyl-5,6-dimetoksy-1,2-benzisothiazolinon-3.  
 5 - 1/2 . 1,5-naftalindisulfonsyre: Faveløse krystaller.  
 Smeltepunkt: 243-235°C. Utbytte: 31 % av det teoretiske.

Eksempel 11



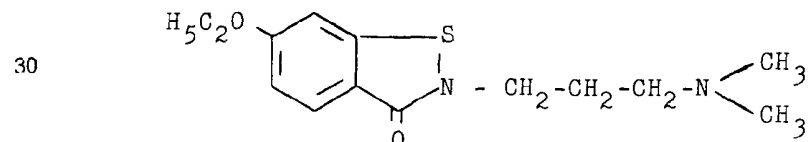
Av 5,5'-diklor-difenyldisulfid-2,2'-dikarboksylysyre-bis-N-(2-(2-dietylamo-etyloksy))-etyl-amid får man 2-(2-dietylamo-etyloksy)etyl-6-klor-1,2-benzisothiazolinon-3.  
 15 som gul olje.  
 Utbytte: 24 % av det teoretiske.

Eksempel 12

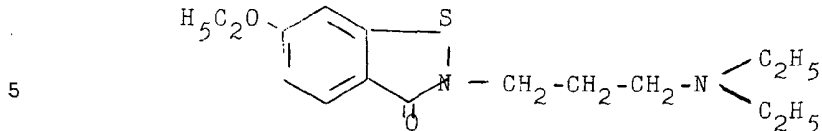


Av 5,5'-dietoksy-difenyldisulfid-2,2'-dikarboksylysyre-bis-N-(2-dietylamo)etyl-amid får man 2-(2-dietylamo)etyl-6-etoksy-1,2-benzisothiazolinon-3. Farveløse prismer fra metanol. Smeltepunkt: 88°C. Utbytte: 23 % av det teoretiske.

Eksempel 13

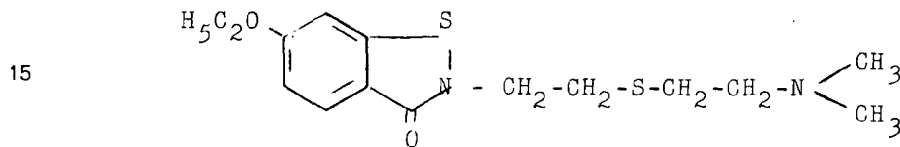


Av 5,5'-dietoksy-difenyldisulfid-2,2'-dikarboksylysyre-bis-N-(3-dimetylamo)propyl-amid får man 2-(3-dimetylamo)propyl-6-etoksy-1,2-benzisothiazolinon-3.  
 35 -1/2 . 1,5-naftalindisulfonsyre: Farveløse prismer av etanol under tilsetning av litt vann. Smeltepunkt: 288°C.  
 Utbytte: 35 % av det teoretiske.

Eksempel 14

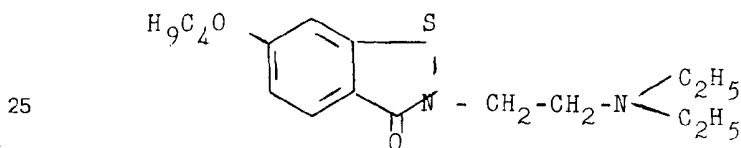
Av 5,5'-dietoksy-difenylsulfid-2,2'-dikarboksylysyre-bis-N-(3-diethylamino)propyl-amid får man 2-(3-diethylamino)-propyl-6-etoksy-1,2-benzisothiazolinon-3.

10 - 1/2 . 1,5-naftalindisulfonsyre: Farveløse prismer av vann. Smeltepunkt: 250°C. Utbytte: 26 % av det teoretiske.

Eksempel 15

Av 5,5'-dietoksy-difenyldisulfid-2,2'-dikarboksylysyre-bis-N-(2-(2-dimethylamino-etylmerkapt))etyl-amid får man 2-(2-(2-dimethylamino-etylmerkapt))etyl-6-etoksy-1,2-benzisothiazolinon-3 som gulaktig olje.

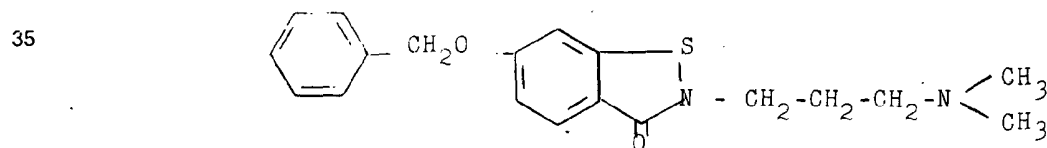
20

Eksempel 16

Av 5,5'-dibutoksy-difenyldisulfid-2,2'-dikarboksylysyre-bis-N-(2-diethylamino)etyl-amid får man 2-(2-diethylamino)etyl-6-n-butoksy-1,2-benzisothiazolinon-3 som gulaktig sirup.

30 Molekylvekt: 322 m/e (C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S) (bestemt massespektroskopisk).

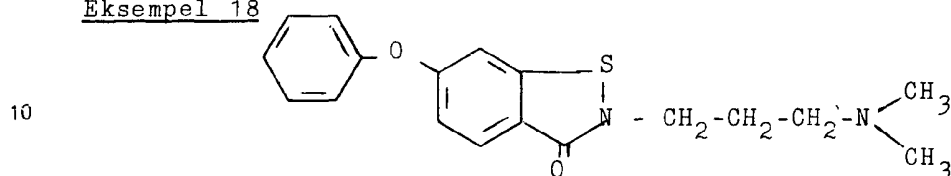
Utbytte: 71,5 % av det teoretiske.

Eksempel 17

Av 5,5'-dibenzylloksy-difenyldisulfid-2,2'-dikar-  
boksylsyre-bis-N-(3-dimetylamo)propyl-amid får man 2-(3-  
dimetylamo)propyl-6-benzylloksy-1,2-benzisothiazolinon-3.

5 Farveløse småblader av eddikester. Smeltepunkt  $90^{\circ}\text{C}$ . Utbytte:  
15,5 % av det teoretiske.

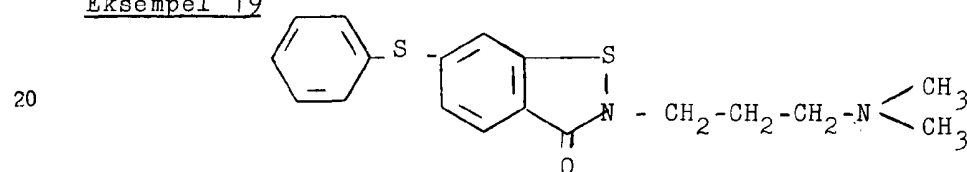
Eksempel 18



Av 5,5'-bis-fenoksy-difenyldisulfid-2,2'-dikar-  
boksylsyre-bis-N-(3-dimetylamo)propyl-amid får man 2-(3-  
dimetylamo)-propyl-6-fenoksy-1,2-benzisothiazolinon-3 som  
15 gulaktig olje.

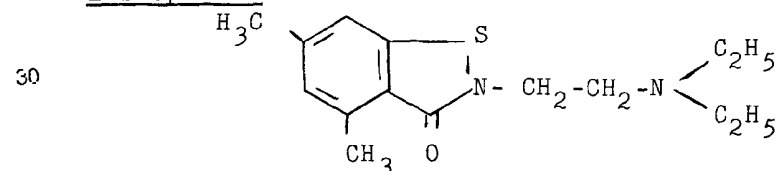
Utbytte: 17 % av det teoretiske.

Eksempel 19

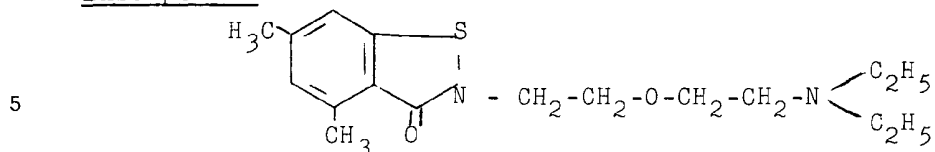


Av 5,5'-bis-fenylmerkpto-difenyldisulfid-2,2'-  
dikarboksylsyre-bis-N-(3-dietylamo)propyl-amid får man  
25 2-(3-dietylamo)propyl-6-fenylmerkpto-1,2-benzisothiazoli-  
non-3. -Oxalsyre: Farveløse krystaller. Smeltepunkt:  $80^{\circ}\text{C}$ .  
Utbytte: 26 % av det teoretiske.

Eksempel 20

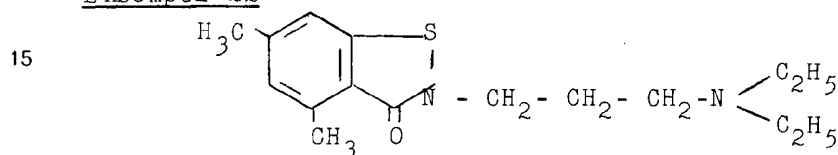


Av 2,5,3',5'-tetrametyl-difenyldisulfid-2,2'-  
dikarboksylsyre-bis-N(2-dietylamo)etyl-amid får man 2-  
35 (2-dietylamo)etyl-4,6-dimetyl-1,2-benzisothiazolinon-3.  
- Klorhydrogensyre: Farveløse, knollaktige krystaller fra  
metanol. Smeltepunkt:  $241^{\circ}\text{C}$ . Utbytte: 36 % av det teoretiske.

Eksempel 21

Av 3,5,3',5'-tetrametyl-difenylsulfid-2,2-dikar-  
boksylsyre-bis-(2-(2-dietyl-amino-etyl-oksy))etyl-amid får man  
2-(2-(2-dietyl-amino-etyl-oksy))etyl-4,6-dimetyl-1,2-benziso-  
thiazolinon-3.

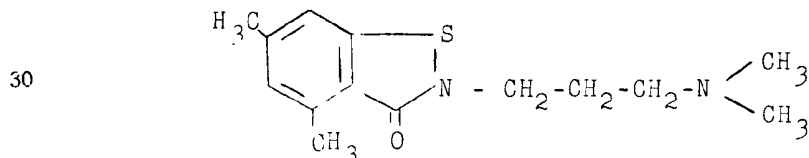
-Oxalsyre: Farveløse krystaller. Smeltepunkt: 101 - 102°C.  
Utbytte: 45 % av det teoretiske.

Eksempel 22

Av 3,5,3',5'-tetrametyl-difenyl-disulfid-2,2'-di-  
karboksylsyre-bis-N-(3-dietyl-amino)propyl-amid får man 2-  
(3-dietyl-amino)propyl-4,6-dimetyl-1,2-benzisothiazolinon-3  
som gulaktig olje. <sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, i CDCl<sub>3</sub>, TMS):

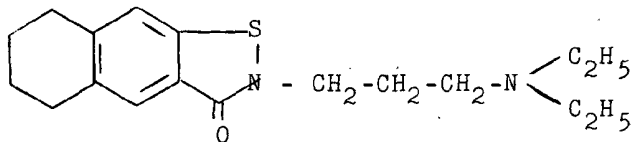
CH<sub>3</sub>, 9,05(t, 6H), -CH<sub>2</sub>- 8,20(q, 2H), N-CH<sub>2</sub> 7,50(m, 6H),  
Hetero-N-CH<sub>2</sub>- 6,20(t, 2H), 4-CH<sub>3</sub>-fenyl 7,30(s, 3H),  
6-CH<sub>3</sub>-fenyl 7,70(s, 3H), aromaprotoner 5H 3,15 (s):  
7H 2,90 (s).

Utbytte: 23,5 % av det teoretiske.

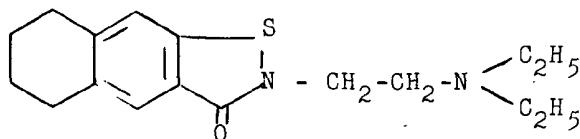
Eksempel 23

Av 3,5,3',5'-tetrametyl-difenyl-disulfid-2,2'-  
dikarboksylsyre-bis-N-(3-dimetyl-amino)propyl-amid får man  
2-(3-dimetyl-amino)propyl-4,6-dimetyl-1,2-benzisothiazolinon-3.

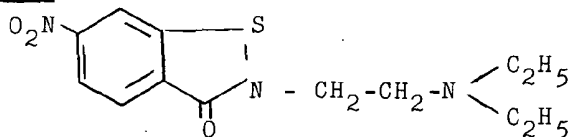
- 1/2 . 1,5-naftalindisulfonsyre: Farveløse kompakte prismer  
fra etanol. Smeltepunkt: 204°C. Utbytte: 40 % av det teo-  
retiske.

Eksempel 24

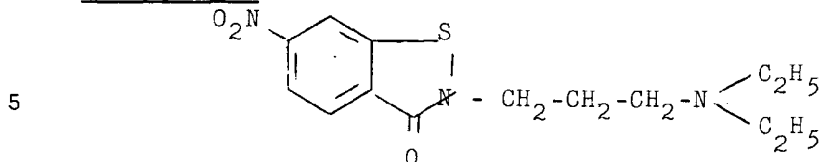
Av 4,5,4',5'-bis-tetrametylen-difenyldisulfid-  
2,2'-dikarboksylysyre-bis-N-(3-diethylamino)propyl-amid får man  
2-(3-diethylamino)propyl-5,6-tetrametylen-1,2-benzisothia-  
zolinon-3 som gulaktig olje. MG = 318 m/e (C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>OS)  
(bestemt massespektroskopisk).  
Utbytte: 10 % av det teoretiske.

Eksempel 25

Av 4,5,4',5'-bis-tetrametylen-difenyldisulfid-  
2,2'-dikarboksylysyre-bis-N-(2-diethylamino)etyl-amid får man  
2-(2-diethylamino)etyl-5,6-tetrametylen-1,2-benzisothiazolinon-3  
som gulaktig olje. Utbytte: 61 % av det teoretiske.  
<sup>1</sup>H-NMR (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS)  
CH<sub>3</sub> 8,95 (t, 6H), -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-8,20 (q, 4H), Aromat-CH<sub>2</sub> 7,20  
(m, 4H), N - (CH<sub>2</sub>) - CH<sub>3</sub> 7,45 (t, 4H), N - (CH<sub>2</sub>) - CH<sub>2</sub> - 7,15  
(t, 2H), Hetero-N-CH<sub>2</sub>- 6,08 (t, 2H), Aromatprotoner 4-H 2,28  
(s), 7-H 2,80 (s).

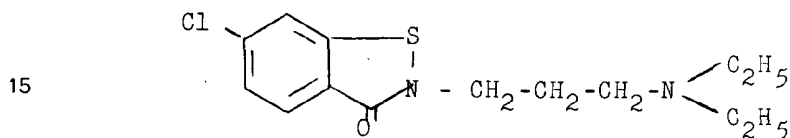
Eksempel 26

Av 5,5'-dinitro-difenyldisulfid-2,2'-karboksyl-  
syre-bis-N-(2-diethylamino)etyl-amid får man 2-(2-diethylamino)  
etyl-6-nitro-1,2-benzisothiazolinon-3 som lysegule, glinsende  
småblader fra etanol. Smeltepunkt: 132°C.  
Utbytte: 60,5 % av det teoretiske.

Eksempel 27

Av 5,5'-dinitro-difenyldisulfid-2,2'-karboksylsyre-bis-N-(3-diethylamino)propyl-amid får man 2-(3-diethylamino)propyl-6-nitro-1,2-benzisothiazolinon-3.

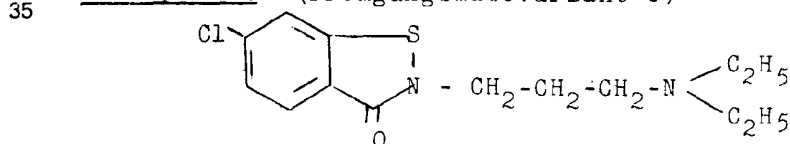
10 Lysegule prismer fra ligroin. Smeltepunkt  $85^{\circ}\text{C}$ .  
Utbytte: 15 % av det teoretiske.

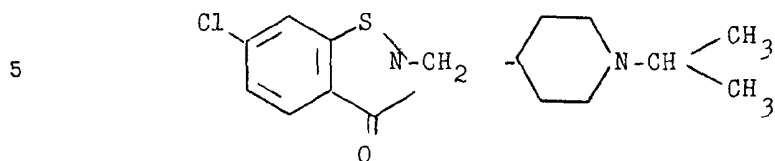
Eksempel 28 (Fremgangsmåtevariant a)

5,5'-diklor-difenyldisulfid-2,2'-dikarboksylsyrebis-N-(3-diethylamino)propyl-amid fremstilles analogt eksempel 1b. 31 g av råproduktet oppløses i 100 ml kloroform og en oppløsning på 8,0 g brom i 30 ml karbontetraklorid tildryppes under omrøring. Det etteromrøres i 2 timer, deretter inndampes i vakuum, og residuet oppkokes kort med etanol. Deretter inndampes igjen, residuet opptas i vann, uoppløselig fraskilles, og den klare oppløsning gjøres alkalisk med natronlut. Den utfelte base opptas i eter, eteroppløsningen tørkes og inndampes, 13 g (48 % av det teoretiske).

Råbasen oppløses i 10 ml metanol og utfelles ved tilsetning av 13 g 1,5-naftalindisulfonsyre oppløst i aceton som naftalindisulfonat. Etter omkrystallisering fra etanol under tilsetning av et spor vann, får man disulfonat av 2-(3-diethylamino-propyl)-6-klor-1,2-benzisothiazolinon-3 i form av farveløse småplater.

Smeltepunkt:  $255^{\circ}\text{C}$ . Utbytte: 85 % av det teoretiske.

Eksempel 29 (Fremgangsmåtevariant c)

Eksempel 30

10 Analogt eksempel 33 vil man av 3-klor-6-klor-karbonyl-fenylsulfenylchlorid og 1-isopropyl-4-aminometyl-piperidin (Kokepunkt 15 mm Hg 95-97°C, fremstilt av 4-acetyl-aminometyl-piperidin og isopropylchlorid analogt T.Singh et al. Journ. Med. Chem. 12, 949 (1969) og L.M. Werbel et al. Journ. Het. Chem. 10, 381 (1973)) få 2-(1-isopropylpiperidyl-4)-metyl-6-klor-1,2-benzisothiazolinon-3 av smeltepunkt 134-15 135°C (fra aceton) i 37 % utbytte.

20

25

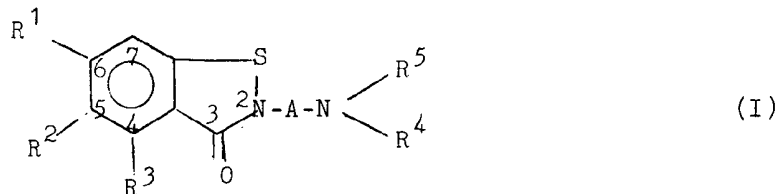
30

35



Patentkrav

1. Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktivt 1,2-benzisothiazolinon-3 med den generelle formel I,



hvor

R<sup>1</sup> betyr klor, brom, fluor, nitro, alkyl med 1 - 4 karbonatomer, alkoksy med 1 - 4 karbonatomer eller en aromatisk substituent valgt fra gruppen bestående av fenoksy, benzyl-  
 oksy og fenylothio, hvilken aromatiske substituent er usubstituert eller substituert med alkyl med 1 - 4 karbonatomer eller halogen,

R<sup>2</sup> betyr hydrogen, alkyl med 1 - 4 karbonatomer eller alkoksy med 1 - 4 karbonatomer,

R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> betyr sammen trimetylen, tetrametylen eller pentametylen,

R<sup>3</sup> betyr hydrogen, halogen, alkyl med 1 - 4 karbonatomer eller alkoksy med 1 - 4 karbonatomer,

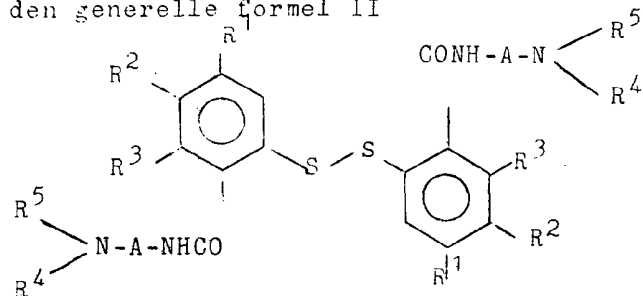
R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> betyr hver alkyl med 1 - 4 karbonatomer, og

A betyr alkyl med 2 - 5 karbonatomer, alkylenoksyalkyl med 4 - 8 karbonatomer eller alkylenthioalkyl med 4 - 8 karbonatomer,

samt farmasøytisk tålbare syreaddisjonssalter herav,

karakterisert ved at

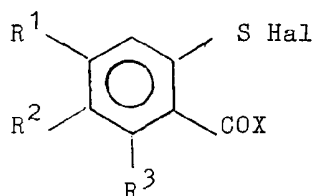
a) Difenyldisulfid-2,2'-biskarboksylyreamider med den generelle formel II



hvor

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  og A har overnevnte betydning, på i og for seg kjent måte cycliseres oksyderende, idet oksydasjonen f. eks. foregår med klor, brom eller thionylklorid eller ved hjelp av en disproporsjonering i alkalisk vandig oppløsning, eller

b) Fenyldisulfenylhalogenider med den generelle formel III



(III)

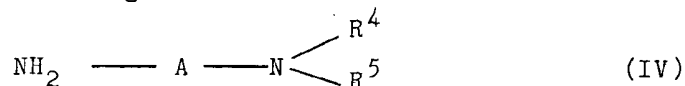
hvor

$R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  har overnevnte betydning,

Hal betyr klor eller brom, og

X betyr en uttredende gruppe som klor, brom, alkoksy eller alkylmercapto

omsettes i nærvær av inerte, organiske oppløsningsmidler med aminer med den generelle formel IV

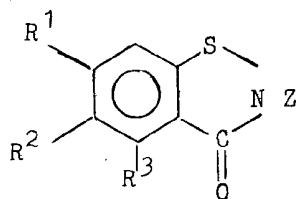


(IV)

hvor

$R^4$ ,  $R^5$  og A har overnevnte betydning, eller

c) 1,2-benzisothiazolinoner-3 med den generelle formel IV



(IV)

hvor

$R^1$ ,  $R^2$  og  $R^3$  har overnevnte betydning, og

Z betyr hydrogen eller gruppen  $-A-Y-$ , idet A har overnevnte betydning, og

Y betyr en uttredende rest som klor, brom,  $OSO_2$ -aryl eller

OSO<sub>2</sub>-alkyl

omsettes i et inert oppløsningsmiddel med den generelle formel V

5



hvor

R<sup>4</sup> og R<sup>5</sup> har overnevnte betydning, og

10

Z eventuelt har overnevnte betydning, idet i en av de to formler IV eller V betyr Z hydrogen.

2. Fremgangsmåte til fremstilling av 2-(3-dimetyl-amino-propyl)-6-klor-1,2-benzisothiazolinon-3 ifølge krav 1, karakterisert ved at

15

5,5'-diklor-difenyldisulfid-2,2'-dikarboksylsyre-bis-N-(3-dimetyl-amino)propyl-amid cycliseres oksyderende med thionylklorid.

3. Fremgangsmåte til fremstilling av 2-(2-dietyl-amino)-etyl-4,6-dimetyl-1,2-benzisothiazolinon-3 ifølge krav 1, karakterisert ved at

20

2,5,3',5'-tetrametyl-difenyldisulfid-2,2'-dikarboksylsyre-bis-N-(2-dietyl-amino)etyl-amid cycliseres oksyderende med thionylklorid.

25

30

35