

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	21	NUMERO	A1
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		457.993	
		20 abril 1.977	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
17165/76	28.4.1976	Inglaterra

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	

54 TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA ISOTIAZOLOPIRIDINA.

71 SOLICITANTE (S)
BEECHAM GROUP LIMITED.
DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Beecham House, Great West Road - Brentford - Middlesex - Inglaterra.
72 INVENTOR (ES)
Keith Howard Baggaley, de nacionalidad británica.
73 TITULAR (ES)
El mismo solicitante.
74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU.

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

20 JUN. 1978

1 Esta invención se refiere a una clase de isotiazolopiridinas 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 y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

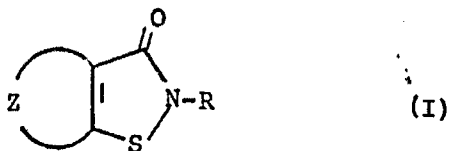
5
10 La trombosis arterial se desarrolla inicialmente a partir de la agregación de plaquetas de la sangre dentro de la arteria. Este agregado puede finalmente conducir a la formación de fibrina y a la formación de un trombo oclusivo consolidado. La terapia más ampliamente utilizada para la trombosis consiste en utilizar agentes anticoagulantes, que influyen en la coagulación de la sangre. Sin embargo, aunque es 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 su eficacia es limitada en la trombosis arterial. Ahora se acepta que las drogas anticoagulantes tienen poco que ofrecer en el tratamiento de la trombosis arterial.

15
20 Con el creciente reconocimiento del papel fundamental de las plaquetas en la trombosis, se ha centrado la atención en las drogas que son capaces de inhibir la agregación de plaquetas.

25 Ahora se ha encontrado que una clase de isotiazolopiridinas es eficaz en la inhibición de la agregación de plaquetas.

30 Por consiguiente, esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición de ácido del mismo, no tóxico y farmacéuticamente aceptable:

1



5

donde R es un grupo alquilo opcionalmente sustituido con un grupo arilo, un grupo heterocíclico o un grupo de fórmula (II):



10

donde R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} o fenilo y Z es el resto de un anillo de piridina fusionado que está opcionalmente sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre alquilo C_{1-6} , heterociclo, fenilo y fenilo sustituido.

15

Las sales de adición de ácidos adecuados de los compuestos de fórmula (I) son las sales inorgánicas como sulfatos, nitratos, fosfatos y boratos, hidrohaluros como hidrocloreto, hidrobromuro e hidroyoduro y sales de adición de ácidos orgánicos como acetato, oxalato, tartrato, maleato, citrato, succinato, benzoato, ascorbato, metanosulfonato y p-toluensulfonato.

20

25

El grupo alquilo R puede ser lineal o ramificado y puede contener adecuadamente de 1 a 10 átomos de carbono, especialmente de 1 a 6 átomos de carbono. Cuando el grupo R es un grupo aril-alquilo, el radical arilo puede ser, por ejemplo, fenilo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes adecuados para el grupo fenilo son los halógenos, especialmente el cloro.

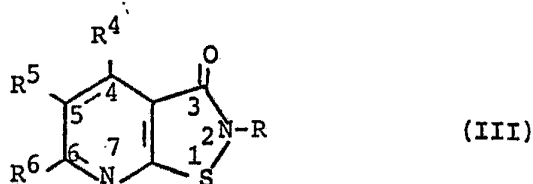
30

Cuando el grupo R es un grupo alquilo sustituido con un anillo heterocíclico, este anillo puede ser aromático o

1 no aromático, monocíclico o policíclico y puede contener has
ta cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y
nitrógeno. La unión al grupo alquilo puede realizarse a tra
5 vés de un átomo de carbono o de nitrógeno que está presente
en el anillo. Son ejemplos de estos anillos los grupos piri-
midilo, 2-, 3- ó 4-piridilo, tiazolilo, tiazolinilo, diazoli-
lo, triazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, oxazolilo, oxa-
diazolilo, purinilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzo-
isotiazolonilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo,
10 piperazinilo, azabicyclo{3.2.2}non-ilo, azabicyclo{3.3.1}non-
ilo, homopiperidinilo, azabicyclo{2.2.2}oct-ilo.

Los grupos adecuados para los sustituyentes R^1 y R^2
en la fórmula (II) son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo,
n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo. Adecuadamente,
15 R^1 y R^2 son metilo o etilo.

El átomo de nitrógeno en el radical piridino Z puede
encontrarse en una cualquiera de las cuatro posiciones posi-
bles. Adecuadamente, el nitrógeno se encuentra en la posi-
ción 7 del núcleo. Por ejemplo, el radical Z está sin susti-
20 tuir o sustituido con alquilo C_{1-6} . Así, una subclase de com-
puestos comprendidos dentro de esta invención son los com-
puestos de fórmula (III) y sus sales de adición de ácido no
tóxicas y farmacéuticamente aceptables:



30

1 donde R⁴, R⁵ y R⁶ son hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o fenilo y R es el definido anteriormente al referirnos a la fórmula (I). Preferiblemente, R⁴, R⁵ y R⁶ son todos ellos hidrógeno.

5 Un compuesto específico de fórmula (III), donde R es un grupo alquilo C₁₋₆, es la 2-n-butylisotiazolo (5,4-b)piridin-3-ona.

Un compuesto específico de fórmula (III) donde R es un grupo aril-alquilo es la 2-(p-clorobencil)isotiazolo (5,4-b)piridin-3-ona.

10 Son compuestos específicos de fórmula (III) donde R es un grupo heterociclo-alquilo y donde la cadena etílica contiene de 2 a 6 átomos de carbono, los siguientes:

15 2-(2-pirrolidin-1-il-etil)isotiazolo (5,4-b)piridin-3-ona
dihidrocioruro de 2-(2-pirrolidin-1-il-etil)isotiazolo (5,4-b)piridin-3-ona

2-(3-morfolin-1-il-propil)isotiazolo (5,4-b)piridin-3-ona

2-(2-pirid-2-il-etil)isotiazolo (5,4-b)piridin-3-ona

2-[2-(3-azabicyclo (3.2.2)non-3-il)etil]isotiazolo (5,4-b)piridin-3-ona

20 2-[2-(4-metiltiazol-2-il)etil]-5-fenylisotiazolo (5,4-b)piridin-3-ona

2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,6-dimetilisotiazolo (5,4-b)piridin-3-ona

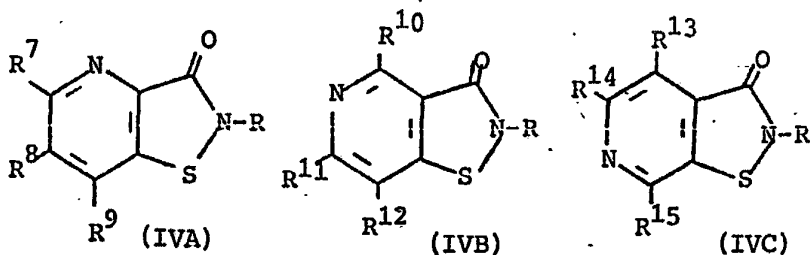
25 2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6-trimetilisotiazolo (5,4-b)piridin-3-ona.

Otro subgrupo de compuestos dentro de esta invención es el representado por las fórmulas (IVA), (IVB) y (IVC) y sus sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables:

30

1

5



10

donde R es el definido al referirnos a la fórmula (I) anterior y los grupos R⁷ a R¹⁵ representan cada uno de ellos hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heterociclo, fenilo o fenilo sustituido.

15

Entre los compuestos específicos de fórmulas (IVA), (IVB) y (IVC) se encuentran los siguientes:

2-(2-pirrolidin-1-il-etil)isotiazolo{4,5-b}piridin-3-ona

2-(2-pirrolidin-1-il-etil)isotiazolo{5,4-c}piridin-3-ona

2-(2-piperidin-1-il-etil)isotiazolo{5,4-c}piridin-3-ona

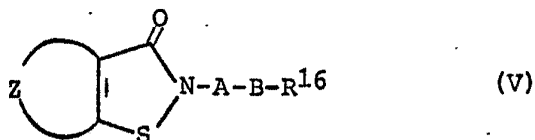
2-{2-(3-azabicyclo{3.2.2}non-3-il)etil}isotiazolo{5,4-c}piridin-3-ona

2-(2-piperidin-1-il-etil)isotiazolo{4,5-c}piridin-3-ona.

20

Otra subclase de compuestos es la representada por la fórmula (V) y sus sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables:

25



30

donde Z es el definido al referirnos a la fórmula (I) anterior, A y B representan cada uno de ellos un grupo alquileno de cadena lineal o ramificada, conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono y R¹⁶ representa un grupo heterociclo o un

1 grupo de fórmula (II) anterior.

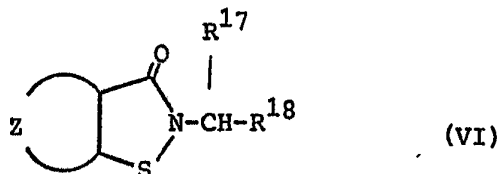
Entre los compuestos específicos de fórmula (V) se encuentran los siguientes:

5 2- [2-(dietilamino)etil]-5-fenil-isotiazolo{5,4-b}piridin-3-ona

2-[3-(dimetilamino)propil]isotiazolo{4,5-b}piridin-3-ona

2-[6-(dimetilamino)hexil]isotiazolo{5,4-b}piridin-3-ona.

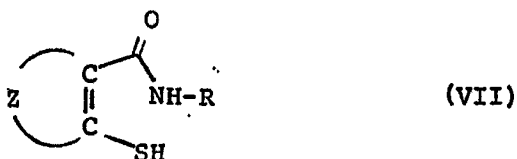
Todavía otra subclase de compuestos dentro de esta invención es la representada por la fórmula (VI) y sus sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables:



20 donde Z es el definido al referirnos a la fórmula (I) anterior, R¹⁷ es hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃ y R¹⁸ es un anillo heterocíclico unido a través de un átomo de carbono del anillo.

Un ejemplo de un compuesto de fórmula (VI) es la 2-(1-metilpirrolidin-2-il-metil)isotiazolo{5,4-b}pirid-3-ona.

Los compuestos de esta invención pueden ser preparados por ciclación de un compuesto de fórmula (VII):



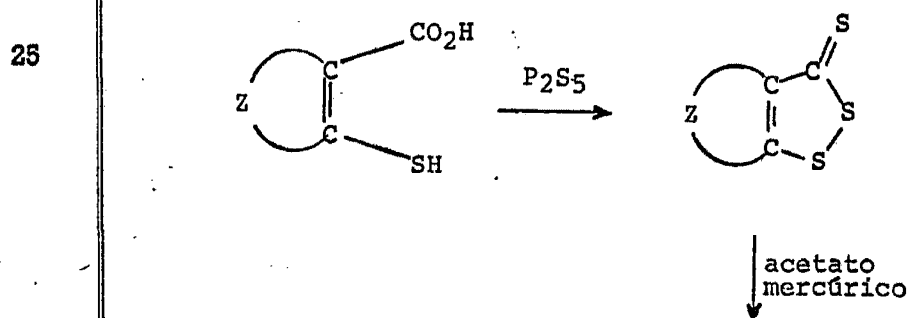
30

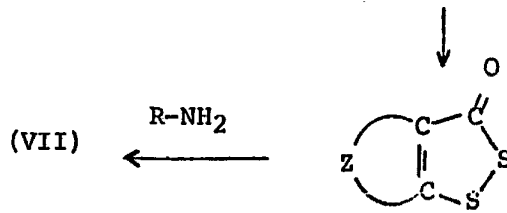
1 donde R y Z son los definidos anteriormente al referirnos
a la fórmula (I).

5 Los reactivos para esta ciclación son generalmente
compuestos que halogenan al átomo de azufre de la estructu-
ra (VII) y permiten su deshidrohalogenación subsiguiente.
Un reactivo preferido es el yodo en presencia de una base
como bicarbonato sódico o carbonato potásico anhidro pero
10 otras posibilidades son cloro, bromo, pentacloruro de fós-
foro y cloruro de tionilo. La reacción puede llevarse a ca-
bo en un disolvente que no reacciona con el producto inter-
medio o con los reactivos empleados. Por ejemplo, en el caso
del reactivo yodo/bicarbonato sódico, puede utilizarse un
alcanol inferior, especialmente etanol, como disolvente pero
15 para agentes halogenantes no reactivos como pentacloruro de
fósforo, se utiliza un disolvente más inerte, tal como un
hidrocarburo halogenado, un éter superior o dimetilformamida.
La reacción se lleva a cabo convenientemente a la temperatu-
ra ambiente.

20 Los compuestos intermedios de fórmula (VII) pueden
ser preparados convenientemente por la vía indicada en el
Esquema I:

Esquema I



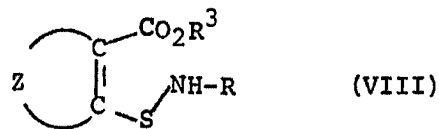


donde R y Z son los definidos anteriormente al referirnos a la fórmula (I).

El compuesto intermedio (VII) puede ser preparado convenientemente y ciclado in situ para producir el correspondiente compuesto de fórmula (I).

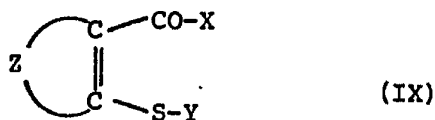
Además, algunos de las tritionas y ditionas anteriores del Esquema I son intermediarios nuevos y también forman parte de esta invención.

Un segundo método para la preparación de los compuestos de esta invención consiste en tratar un compuesto de fórmula (VIII) con una base:



20 donde R y Z son los definidos anteriormente al referirnos a la fórmula (I) y R³ es un grupo alquilo, preferiblemente un grupo alquilo inferior. Las bases adecuadas para la reacción son los alcóxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos e hidróxido de tetrametilamonio en alcoholes inferiores.

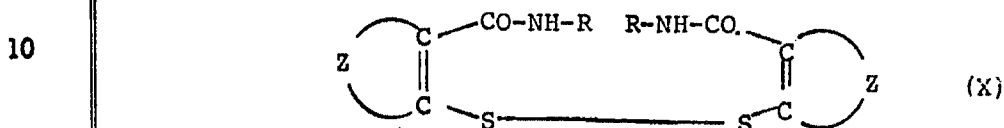
25 Los compuestos de fórmula (I) también pueden ser preparados por reacción de un compuesto de fórmula (IX):



1 donde X e Y son iguales o diferentes y cada uno de ellos re-
representa cloro o bromo y donde R y Z son los definidos ante-
riormente al referirnos a la fórmula (I), con una amina de
fórmula RNH_2 .

5 Los disolventes adecuados son el tetracloruro de car-
bono y otros hidrocarburos halogenados.

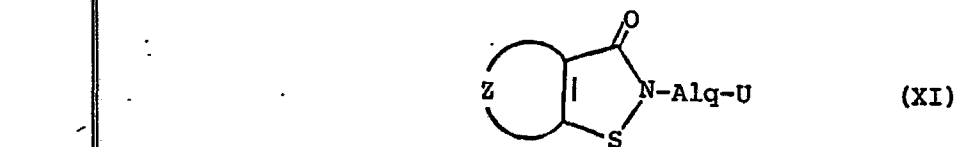
Un cuarto método para la preparación de compuestos de
fórmula (I) consiste en tratar un dímero de fórmula (X):



donde R y Z son los definidos anteriormente al tratar de la
fórmula (I), con cloro o una base.

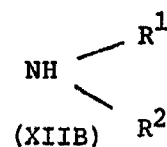
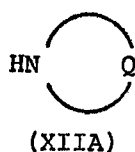
15 Las bases adecuadas son el hidróxido sódico al 10 % u
otros álcalis acuosos y la reacción puede efectuarse a la
temperatura ambiente o a temperaturas elevadas. Si se emplea
cloro en la reacción, puede hacerse burbujear por una solu-
ción del compuesto (X) en un disolvente inerte como tetraclo-
20 ruro de carbono.

Los compuestos de esta invención donde R representa un
grupo alquilo sustituido con un anillo heterocíclico nitroge-
nado unido a través del nitrógeno del anillo o con un grupo
de fórmula (II), pueden ser preparados por reacción de un
25 compuesto de fórmula (XI):



1 donde Z es el definido en relación con la fórmula (I) anterior, Alq representa una cadena alquilénica lineal o ramificada y U representa un grupo fácilmente desplazable, con un compuesto de fórmula (XIIA) o (XIIB):

5



donde R¹ y R² son los definidos al referirnos a la fórmula (I) y Q es el resto de un anillo heterocíclico.

10

Adecuadamente, el grupo U es un átomo de halógeno, por ejemplo cloro o bromo; un grupo sulfoxilo sustituido, por ejemplo p-toluensulfoxilo o metanosulfoxilo.

15

La reacción puede ser llevada a cabo adecuadamente en un disolvente hidrocarbonado como tolueno a temperatura elevada, por ejemplo 100-120°.

20

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

25

Como es práctica común, estas composiciones van habitualmente acompañadas de instrucciones escritas o impresas para uso en el tratamiento médico pertinente, en este caso como agente para la inhibición de la agregación de plaquetas o formación de trombos.

30

Las composiciones pueden ser formuladas para su administración por cualquier vía, aunque se prefiere la administración oral. Las composiciones pueden adoptar la forma de tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, rótulas o preparados líquidos, como soluciones o suspensiones orales o parenterales estériles.

1 Las tabletas y cápsulas para administración oral pue-
den encontrarse en forma de dosis unitaria y pueden contener
los excipientes convencionales como agentes ligantes, por
ejemplo jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto
5 o polivinilpirrolidona; cargas como lactosa, azúcar, almidón
de maíz, fosfato cálcico, sorbitol o glicina; lubricantes pa-
ra tabletas, por ejemplo estearato magnésico, talco, polieti-
lenglicol o sílice; desintegrantes, por ejemplo almidón de
10 patata o agentes humectantes aceptables como laurilsulfato
sódico. Las tabletas pueden ir recubiertas siguiendo métodos
conocidos en la práctica farmacéutica habitual. Los prepara-
dos líquidos pueden encontrarse, por ejemplo, en forma de
suspensiones, soluciones o emulsiones acuosas u oleosas, ja-
rabes o elixires o pueden presentarse como producto seco
15 para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado an-
tes de su uso. Estos preparados líquidos pueden contener los
aditivos convencionales como agentes suspensores, por ejemplo
sorbitol, jarabe, metilcelulosa, jarabe de glucosa, gelatina,
hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato
20 de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emul-
gentes, por ejemplo lecitina, sorbitano, monooleato o goma
arábiga; vehículos no acuosos (entre los que pueden encontrar-
se los aceites comestibles), por ejemplo aceite de almendras,
propilenglicol o alcohol etílico; preservativos, por ejemplo
25 p-hidroxibenzoato de metilo o de propilo o ácido sórbico y,
si se desea, agentes aromatizantes o colorantes convenciona-
les. El compuesto, si se desea, también puede ser incorpo-
rado a un alimento, por ejemplo en forma de galleta.

30 Para administración parenteral se preparan dosis uni-
tarias fluídas utilizando el compuesto en un vehículo estéril

1 siendo preferida el agua. El compuesto, de acuerdo con el
vehículo y la concentración utilizados, puede estar suspen-
dido o disuelto en el vehículo. En la preparación de solu-
5 ción y esterilizarse por filtración antes de introducirlo en
un vial o ampolla adecuados y cerrar. Ventajosamente, pue-
den disolverse en el vehículo coadyuvantes como anestésicos
locales, preservativos y agentes reguladores del pH. Para
aumentar la estabilidad, la composición puede ser congelada
10 después de introducida en el vial, eliminando el agua a va-
cío. El polvo liofilizado seco se cierra después en el vial
y se suministra un dial de agua para inyección con objeto de
reconstituir el líquido antes de su uso. Las suspensiones
parenterales se preparan prácticamente de la misma forma,
15 a excepción de que el compuesto se suspende en el vehículo
en lugar de disolverlo y la esterilización no puede reali-
zarse por filtración. El compuesto puede ser esterilizado
por exposición a los vapores de óxido de etileno antes de
suspenderlo en el vehículo estéril. Es ventajoso incluir un
20 agente tensoactivo humectante en la composición para faci-
litar la distribución uniforme del compuesto.

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
25 las composiciones forman dosis unitarias, cada unidad con-
tiene preferiblemente de 1 a 500 mg del ingrediente activo.
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 san-
30 guíneo y del estado del paciente, pero normalmente estará

1 comprendida entre 0,01 y 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 hombre
adulto.

5 Las composiciones de la invención son útiles para
la administración a los seres humanos y animales con obje-
to de evitar la formación de coágulos, por ejemplo después
de una operación quirúrgica para evitar la trombosis post-
operatoria; en los pacientes geriátricos para evitar los
10 ataques de isquemia cerebral transitoria y en la profilaxis a
largo plazo después de infartos y ataques de miocardio.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden tener apli-
cación en el almacenamiento de sangre completa y en los ban-
cos de sangre y en la sangre completa que ha de ser utili-
15 zada en las máquinas pulmón-corazón o que ha de ser circula-
da a través de órganos, v.g. el corazón y los riñones, que
han sido extraídos de un cadáver y antes del trasplante.
Por consiguiente, esta invención también proporciona un pro-
cedimiento para inhibir in vitro la agregación de plaque-
20 tas, que consiste en añadir un compuesto de fórmula (I) o
una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable de
dicho compuesto a la sangre completa o al concentrado rico
en plaquetas.

25 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 (I) o
una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable de
dicho compuesto con un átomo de nitrógeno básico en la mo-
30 lécula.

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

EJEMPLO 1

2-(2-Pirrolidin-1-il-etil)isotiazolo(5,4-b)piridin-3-ona

5 (a) 1,2-Ditio(5,4-b)piridin-3-tiona

 Se calientan a reflujo durante 2 horas, 17,65 g (0,11 moles) de ácido 2-mercaptonicotínico y 15 g (0,06 moles) de pentasulfuro de fósforo en 150 ml de piridina. Después la mezcla de reacción se enfría, se diluye con agua y se filtra el producto. Por recristalización en etanol se obtienen 7,89 g (37 %) de 1,2-ditio(5,4-b)piridin-3-tiona, agujas rojas, p.f. 185-186°.

10 (b) 1,2-Ditio(5,4-b)piridin-3-ona

 A una suspensión agitada de 17,0 g (0,053 moles) de acetato mercuríco en 200 ml de ácido acético glacial, se añade una solución de 5 g (0,025 moles) de 1,2-ditio(5,4-b)piridin-3-tiona en 100 ml de cloroformo y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 3 días. Se añaden a la mezcla unos 25 g de Celite, se filtra y se evapora el filtrado. El residuo se trata con unos 100 ml de diclorometano, se filtra el sólido y se evapora el filtrado. Este último proceso se repite varias veces. Después el producto se recoge en 20 ml de diclorometano y se filtra a través de una columna corta de gel de sílice preparada en diclorometano. La columna se lava con diclorometano suficiente para recuperar la totalidad del producto y se evaporan los filtrados combinados. Por recristalización del residuo en etanol se obtienen 3,21 g (70 %) de 1,2-ditio(5,4-b)piridin-3-ona, agujas de color amarillo pálido, p.f. 96-97°.

1 (c) N-(2-Pirrolidin-1-il-etil)-2-mercaptonicotinamida

Se calientan a reflujo durante hora y media 1,5 g (0,009 moles) de 1,2-ditiolo{5,4-b}piridin-3-ona, 1,1 g (0,01 moles) de N-(2-aminoetil)pirrolidina y 30 ml de etanol. La mezcla se filtra en caliente y el filtrado se evapora a sequedad. El residuo oleoso se tritura con diclorometano y el sólido pardo resultante se recristaliza en etanol para dar 0,75 g (34 %) del producto en forma de prismas pardos, p.f. 202-205°.

10 (d) 2-(2-Pirrolidin-1-il-etil)isotiazolo{5,4-b}piridin-3-ona

Una suspensión agitada de 13 g (0,05 moles) de N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2-mercaptonicotinamida y 8,7 g (0,105 moles) de bicarbonato sódico en 130 ml de etanol se trata poco a poco con 12,35 g (0,049 moles) de yodo durante 2,5 horas y después se agita a la temperatura ambiente durante 8 horas más. Después se filtra la mezcla y el filtrado se evapora a sequedad. El sólido del filtro y el residuo del filtrado se suspenden en 200 ml de agua y se extraen bien tres veces con 60 ml cada vez de cloroformo y se secan sobre sulfato magnésico anhidro. Por evaporación de la solución seca se obtienen 8,8 g de producto crudo que se cristaliza en éter diisopropílico (incluido un tratamiento con carbón activo), dando 4,7 g (37 %) de 2-(2-pirrolidin-1-il-etil)isotiazolo{5,4-b}piridin-3-ona pura en forma de agujas pardas, p.f. 67-69°.

EJEMPLOS 2-6

A partir de 1,2-ditiolo {5,4-b} piridin-3-ona, el producto intermedio preparado en el Ejemplo 1(b), se preparan los siguientes compuestos por el método del Ejemplo 1(c) y 1(d) respectivamente:

1 Ejemplo N°

2. (a) N-(3-morfolin-1-il-propil)-2-mercaptonicotinamida,
p.f. 139-140°.

5 (b) Hidrocloruro de 2-(3-morfolin-1-il-propil)isotiazolo-
{5,4-b} piridin-3-ona, p.f. 258-259°C.

3. (a) N-p-clorobencil-2-mercaptonicotinamida, p.f. 216-
219°C.

(b) 2-(p-clorobencil)isotiazolo{5,4-b}piridin-3-ona, p.f.
160-162°C.

10 4. (a) N-n-butil-2-mercaptonicotinamida, p.f. 129-131°C.

(b) 2-n-butylisotiazolo{5,4-b}piridin-3-ona, p.f. 62-64°C.

5. (a) N-(2-pirid-2-il-etil)-2-mercaptonicotinamida, p.f.
188-190°C.

15 (b) 2-(2-pirid-2-il-etil)isotiazolo{5,4-b}piridin-3-ona,
p.f. 85-86°C.

6. (a) Hidrocloruro de N-{2-(3-azabicyclo{3.2.2}non-3-il)-
etil}-2-mercaptonicotinamida, p.f. 237-240°C.

(b) 2-{2-(3-azabicyclo{3.2.2}non-3-il)etil}isotiazolo -
{5,4-b}piridin-3-ona, p.f. 133-135°C.

20

EJEMPLO 7

(a) 1,2-Ditiolo{5,4-c}piridin-3-tiona, p.f. 155-156°C,
se prepara por el método del Ejemplo 1(a).

25 (b) 1,2-Ditiolo{5,4-c}piridin-3-ona, p.f. 142-142,5°C,
se prepara a partir de la tiona anterior por el méto-
do del Ejemplo 1(b).

(c) 2-(2-Piperidin-1-il-etil)isotiazolo{5,4-c}piridin-3-
ona.

30

Una solución de 1,4 g (0,011 moles) de N-(2-piperi-
din-1-il)etilamina en 50 ml de etanol se trata con 1,69 g
(0,01 moles) de 1,2-ditiolo{5,4-c}piridin-3-ona y se ca-

1 lienta a reflujo hasta que la disolución es completa (alre-
dedor de 15 minutos). La mezcla de reacción se enfría a
25° y se añaden 2 g (0,014 moles) de carbonato potásico an-
hidro. Se agita la suspensión resultante y se trata gota a
5 gota con una solución de 2,54 g (0,01 moles) de yodo en
15 ml de metanol, a lo largo de 1 hora y después se deja en
reposo a la temperatura ambiente durante la noche. La mez-
cla de reacción se evapora a sequedad a presión reducida y
el residuo se suspende en agua y se extrae tres veces con
10 50 ml cada vez de diclorometano. El extracto orgánico se la-
va con 50 ml de una solución al 10 % de tiosulfato sódico y
50 ml de salmuera saturada y se seca sobre sulfato magnési-
co anhidro. Por separación del agente desecante y del disol-
vente se obtiene una goma sólida que, después de cromatogra-
15 fía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 10 % en clo-
ruro de metileno y recristalización en cloruro de metileno/
éter diisopropílico, da 0,78 g de 2-(2-piperidin-1-il-etil)-
isotiazolo(5,4-c)piridin-3-ona pura, p.f. 101-103°C, rendi-
miento 29 %.

20 EJEMPLOS 8-9

A partir de 1,2-ditiolo(5,4-c)piridin-3-ona (Ejem-
plo 7(b)), se preparan los siguientes compuestos por el mé-
todo del Ejemplo 7(c):

Ejemplo N°

- 25 8. 2-(2-pirrolidin-1-il-etil)isotiazolo(5,4-c)piridin-3-ona,
p.f. 75-77°C.
9. 2-(2-(3-azabicyclo(3.2.2)non-3-il)etil)isotiazolo(5,4-c)-
piridin-3-ona, p.f. 117-119°C.

EJEMPLO 10

- 1
- (a) 1,2-ditiolo{4,5-b}piridin-3-tiona, p.f. 174-176°C, se prepara por el método del Ejemplo 1(a).
- 5
- (b) 1,2-ditiolo{4,5-b}piridin-3-ona, p.f. 133-135°C, se prepara a partir de la tiona anterior por el método del Ejemplo 1(b).
- 10
- (c) 2-(2-pirrolidin-1-il-etil)isotiazolo{4,5-b}piridin-3-ona, p.f. 93-95°C, se prepara a partir de 1,2-ditiolo{4,5-b}piridin-3-ona y 2-pirrolidin-1-il-etilamina por el método del Ejemplo 7(c).

EJEMPLO 11

15

2-(3-Dimetilaminopropil)isotiazolo{4,5-b}piridin-3-ona p.f. 59-60°C, se prepara a partir de 1,2-ditiolo{4,5-b}piridin-3-ona (Ejemplo 10(b)) y 3-dimetilaminopropilamina por el método del Ejemplo 7(c).

EJEMPLO 12

- 20
- (a) 1,2-Ditiolo{4,5-b}piridin-3-tiona, p.f. 206-208°C, se prepara por el método del Ejemplo 1(a).
- (b) 1,2-Ditiolo{4,5-b}piridin-3-ona, p.f. 157-160°C, se prepara a partir de la tiona anterior por el método del Ejemplo 1(b).
- 25
- (c) 2-(2-Piperidin-1-il-etil)isotiazolo{4,5-c}piridin-3-ona, p.f. 96-98°C, se prepara a partir de 1,2-ditiolo{4,5-c}piridin-3-ona y 2-piperidin-1-il-etilamina por el método del Ejemplo 1.

EJEMPLO 13

- 30
- (a) 5-Fenil-1,2-ditiolo{5,4-b}piridin-3-tiona, p.f. 135°C, se prepara por el método del Ejemplo 1(a).
- (b) 5-Fenil-1,2-ditiolo{5,4-b}piridin-3-ona, p.f. 149-150,5°C, se prepara a partir de la tiona anterior por el método

1 del Ejemplo 1(b).

5 (c) 2-(2-Dietilaminoetil)-5-fenilisotiazolo{5,4-b}piridin-3-ona, p.f. 85-87^o, se prepara a partir de 5-fenil-1,2-ditiolo{5,4-b}piridin-3-ona y 2-dietilaminoetilamina por el método del Ejemplo 7(c).

EJEMPLO 14

10 2-(2-(4-Metiltiazol-2-il)etil)-5-fenilisotiazolo{5,4-b}piridin-3-ona, p.f. 115-116^o, se prepara a partir de 5-fenil-1,2-ditiolo{5,4-b}piridin-3-ona (Ejemplo 13(b)) y 2-(4-metiltiazol-2-il)etilamina por el método del Ejemplo 7(c).

EJEMPLOS 15-16

Siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 1(a)-1(d) respectivamente, se preparan los siguientes compuestos:

Ejemplo N^o

- 15 15. (a) 4,5,6-trimetil-1,2-ditiolo{5,4-b}piridin-3-ona, p.f. 155-157^oC.
- (b) 4,5,6-trimetil-1,2-ditiolo{5,4-b}piridin-3-ona, p.f. 182-184^oC.
- 20 (c) N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-2-mercapto-4,5,6-trimetilnicotinamida, p.f. 158-160^oC.
- (d) monohidrato de dihidrocloruro de 2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,5,6-trimetilisotiazolo{5,4-b}piridin-3-ona, p.f. 198-203^oC (desc.).
- 25 16. (a) 4,6-dimetil-1,2-ditiolo{5,4-b}piridin-3-ona, p.f. 140-141^oC.
- (b) 4,6-dimetil-1,2-ditiolo{5,4-b}piridin-3-ona, p.f. 168-169^oC.
- 30 (c) N-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,6-dimetil-2-mercaptonicotinamida, p.f. 181-183^oC.

1 (d) dihidrocloruro de 2-(2-pirrolidin-1-il-etil)-4,6-dime-
tilisotiazolo{5,4-b}piridin-3-ona, p.f. 193-196°C.

DATOS BIOLOGICOS

5 Los compuestos de los Ejemplos 1-16 anteriores se sometieron a ensayo para determinar su capacidad de inhibición de la agregación de plaquetas in vitro, como sigue:

10 Se toman 20 ml de sangre humana en una jeringa de plástico e inmediatamente se anticoagulan mezclándolos con 0,1 volúmenes de dihidrato de citrato trisódico al 3,8 % en peso/volumen. Se prepara plasma rico en plaquetas (PRP) centrifugando la sangre anticoagulada a 180 G, durante 12 minutos, a la temperatura ambiente. Se suspende colágeno (del tendón de Aquiles bovino) en solución salina al 0,9 % en peso/volumen, utilizando un emulsificador mezclador comercial.
15 El PRP se mezcla con 0,1 volúmenes de solución salina (control) o de compuesto disuelto en solución salina y se incuba a 37° durante 30 minutos antes de la adición del colágeno. Los compuestos insolubles en agua se añaden al PRP disuelto en 0,005 volúmenes de dimetilformamida, incluyéndose el disolvente en los controles cuando sea apropiado. La concentración final de cada compuesto es 100µM.
20

25 Se mide fotométricamente la agregación de plaquetas en respuesta al colágeno (Born, G.V.R., 1962, Nature, 194, 927) en un agregómetro Bryston conectado a un registro de pluma lineal Vitatron. La actividad de cada compuesto se expresa como porcentaje de inhibición de la respuesta de agregación a una dosis de colágeno que produce un cambio exactamente máximo en la transmisión de la luz en el PRP de control.
30

1

Resultados

La Tabla I contiene el porcentaje de inhibición de la agregación de plaquetas en respuesta al colágeno por soluciones 100 μ M de varios compuestos de esta invención.

5

TABLA I

<u>Compuesto del Ejemplo N°</u>	<u>Inhibición, %</u>
1	100
2	100
3	100
4	100
5	100
6	100
7	100
8	85
9	100
13	69
14	100
15	100
16	100

10

15

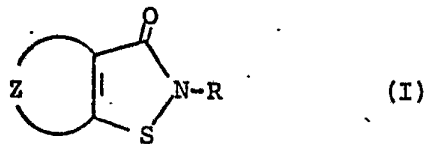
20

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

REIVINDICACIONES

25

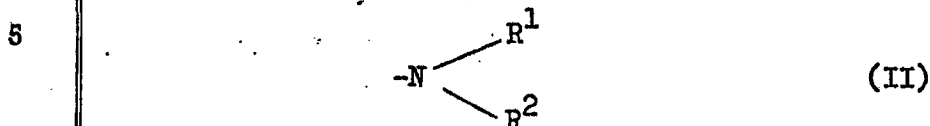
1. Un procedimiento para la preparación de una isotiazolopiridina de fórmula (I):



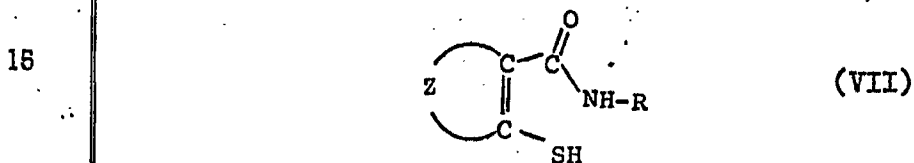
30

MCE

1 o una sal de adición de ácido no tóxica y farmacéuticamente
aceptable de la misma, donde R es un grupo alquilo opcional-
mente sustituido con un grupo arilo, con un grupo heterocí-
clico o con un grupo de fórmula (II):

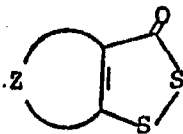


10 donde R^1 y R^2 son iguales o diferentes y cada uno de ellos
es hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} o fenilo y Z es el res-
to de un anillo de piridina fusionado que opcionalmente es-
tá sustituido con hasta tres grupos seleccionados entre al-
quilo C_{1-6} , heterociclo, fenilo y fenilo sustituido, cuyo
procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de
fórmula



20 donde R y Z son los definidos anteriormente con un reactivo
halogenante del átomo de azufre, en un disolvente inerte pa-
ra la reacción y a temperatura ambiente, para provocar la
correspondiente ciclación.

25 2. Un procedimiento según la reivindicación 1,
donde el intermediario de la fórmula VII se produce in situ
haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula RNH_2 .

30 3. Se reivindica por último como objeto sobre

mg

1 el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA ISOTIAZOLOPIRI-
DINA.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de veinticuatro pá-
ginas mecanografiadas.

Madrid, 20 abril 1.977

BERNARDO UNGRIA

p.p.



10

15

20

25

30

mE