

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 650 591

(21) N° d'enregistrement national : 89 10597

(51) Int Cl⁵ : C 07 D 498/02; A 61 K 31/44 // (C 07 D 498/02,
263:00, 213:74) (A 61 K 31/44, 31:42).

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 7 août 1989.

(30) Priorité :

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 6 du 8 février 1991.

(60) Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

(71) Demandeur(s) : SCIENCE ET ORGANISATION. — FR.

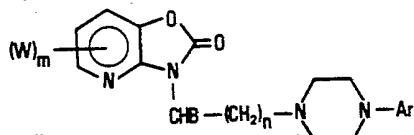
(72) Inventeur(s) : Gérald Guillaumet ; Christine Flouzat ; Jac-
queline Bonnet.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) :

(54) Nouveaux dérivés d'oxazolo pyridines, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les
contiennent.

(57) Composés de formule générale I :



dans laquelle :

W représente un atome d'halogène ou un groupement alkyle ou alkoxy inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène tel que trifluorométhyle, et m étant compris entre 0 et 3.

B représente un groupement alcoyle inférieur ou un atome d'hydrogène.

n est compris entre 0 et 5 inclusivement.

Ar représente un groupement aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs groupements alkyl inférieur ou alkoxy inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène tel que le groupement trifluorométhyle, leurs isomères, épimères diastéréoisomères.

Médicaments.

FR 2 650 591 - A1

La présente invention concerne de nouveaux dérivés des oxazolo - [4,5b] pyridines, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

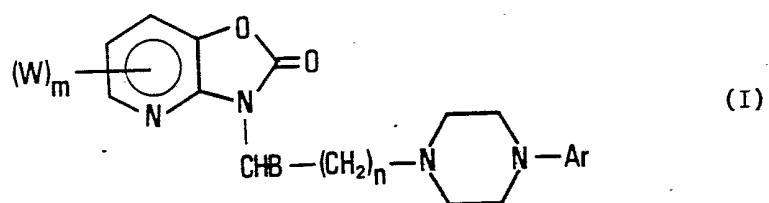
On connaît déjà les propriétés à la fois analgésiques et anti-inflammatoires des phényl - 2 oxazolo - [5,4], [4,5] pyridines (brevets US 4 038 396, Fr 2 328 471, Fr 2 319 354, GB 1 421 619).

Toutefois, ces produits possèdent un profil essentiellement anti-inflammatoire comme le confirment les indications thérapeutiques mentionnées dans les brevets cités ci-dessus ou bien présentent l'inconvénient de ne pas dissocier les deux types d'activités : analgésique d'une part, anti-pyrétique, anti-inflammatoire d'autre part.

La demanderesse a maintenant découvert de nouveaux composés, dont le niveau d'activité analgésique est au moins comparable voire supérieur à celui des phényl - 2 [3H] oxazolo [4,5b] pyridines déjà connues, mais possédant la caractéristique particulièrement avantageuse d'être totalement dépourvus d'activité anti-inflammatoire : les composés de la présente invention sont en effet doués d'une activité analgésique pure de haut niveau. Or, la plupart des substances analgésiques non morphiniques connues à ce jour possèdent également une activité anti-inflammatoire (exemples : salicylés, pyrazolés...) et ils interviennent par conséquent sur les processus intervenant dans l'inflammation. Ceux-ci impliquent de très nombreux médiateurs chimiques (prostaglandines, thromboxane A2...) ; il s'ensuit donc de multiples effets secondaires dont les plus connus sont : attaque de la muqueuse gastrique avec possibilité d'ulcères, inhibition de l'agrégation plaquettaire avec troubles de la coagulation. Outre les dérangements qu'ils occasionnent, ces effets parallèles interdisent

l'usage de ces produits chez de nombreux sujets qui y sont particulièrement sensibles. En étant dépourvus de toute activité anti-inflammatoire, les composés de la présente invention n'interviennent donc pas sur les médiateurs de l'inflammation et sont donc dépourvus des effets secondaires mentionnés précédemment. Cette caractéristique, jointe à leur absence totale de toxicité et à leur haut niveau d'activité rend les composés de la présente invention utilisables en tant qu'analgésique d'une façon beaucoup plus sûre et sans les restrictions d'usage habituellement connues pour la grande majorité de ces produits.

Plus spécifiquement l'invention concerne des dérivés de formule générale (I) :



dans laquelle :

W représente un atome d'halogène ou un groupement alkyle ou alkoxy inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène tel que trifluorométhyle, et m étant compris entre 0 et 3,

B représente un groupement alcoyle inférieur ou un atome d'hydrogène,

n est compris entre 0 et 5 inclusivement,

Ar représente un groupement aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs groupements alkyle inférieur ou alkoxy inférieur, ou aryloxy éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène tel que le groupement trifluorométhyle,

étant entendu que par radical alkyle inférieur ou alkyloxy inférieur, on entend un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone et que par groupements aryle ou hétéroaryle, on entend des groupements tels que phényle, pyridyle, pyrimidinyle, thiényle, naphtyle, 5 quinolyle, isoquinolyle...,

leurs isomères, épimères, diastéréoisomères,

ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

10 Parmi les acides que l'on peut ajouter aux composés de formule (I) pour former un sel d'addition, on peut citer à titre d'exemple les acides chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, tartrique, malique, maléique, fumarique, oxalique, méthane sulfonique, éthane sulfonique, camphorique, citrique...

Parmi les dérivés de l'invention, on préfère actuellement ceux pour lesquels :

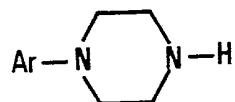
15 - Ar représente un groupement phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupement alkyle inférieur ou alkoxy inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène tel que trifluorométhyle.

20 L'invention s'étend également au procédé d'obtention de composés de formule (I),

caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule (II) :

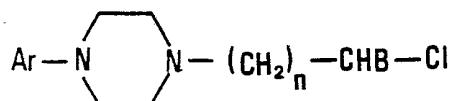


dans lequel n et B ont la même signification que dans la formule (I) avec une aryl - 1 pipérazine de formule (III) :



(III)

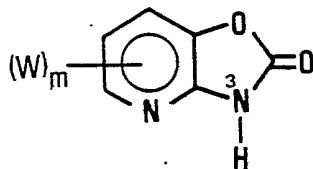
dans laquelle Ar a la même signification que dans la formule (I) préférentiellement sous atmosphère inerte pour obtenir un dérivé de formule (IV) :



(IV)

dans laquelle n, B et Ar ont la même signification que dans la formule (I),

que l'on soumet à réaction après dissolution dans un solvant organique avec un dérivé de formule (V) :



(V)

dans laquelle W et m ont la même signification que dans la formule (I),

préférentiellement sous forme d'une solution alcoolique de son dérivé sodé en 3, obtenue préférentiellement par dissolution du dérivé de formule (V) dans une solution alcoolique d'éthylate de sodium,

pour conduire après chauffage, préférentiellement à reflux du milieu réactionnel, refroidissement, filtration, évaporation du milieu réactionnel, reprise par l'eau, extraction par un solvant organique choisi préférentiellement parmi chloroforme, chlorure de méthylène ou éther éthylique et purification par chromatographie sur colonne de silice,

5

à un dérivé de formule (I) que l'on peut, si nécessaire, séparer en ses isomères et, si on le désire, salifier par un acide pharmaceutiquement acceptable.

10

Des cas particuliers des dérivés de la présente invention sont :

- d'une part les dérivés de formule (I) pour lesquels $n = 0$, et B représente un atome d'hydrogène et,
- d'autre part ceux pour lesquels B représente un atome d'hydrogène.

15

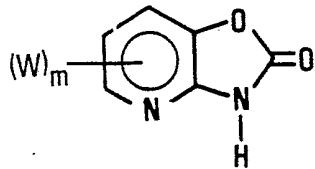
Les dérivés pour lesquels $n = 0$ et B représente un atome d'hydrogène seront avantageusement obtenus en une seule étape par dissolution, en milieu d'alcool aliphatique inférieur, d'un dérivé de formule (V), d'une aryl pipérazine de formule (III) en léger excès, et d'un excès de formol, chauffage de la solution ainsi obtenue à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition de la solution,

20

pour conduire, après éventuel refroidissement, repos d'une à deux heures et filtration, et éventuelle chromatographie sur colonne de silice, à un dérivé de formule (I) pour lequel $n = 0$ et B représente un atome d'hydrogène, que l'on peut salifier, si on le désire par un acide pharmaceutiquement acceptable.

25

Les dérivés pour lesquels B représente un atome d'hydrogène pourront être également préparés par un procédé particulier caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule (V) :

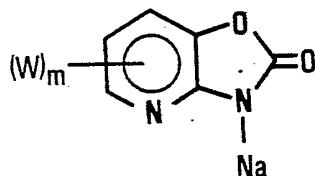


(V)

dans laquelle W et m ont la même signification que précédemment,

avec l'hydroxyde de sodium en milieu aqueux ou un alcoolate de sodium en milieu organique, pour conduire à un dérivé de formule (VI) :

5



(VI)

dans laquelle W et m ont la même signification que précédemment,

que l'on condense avec un dérivé de formule (VII) :

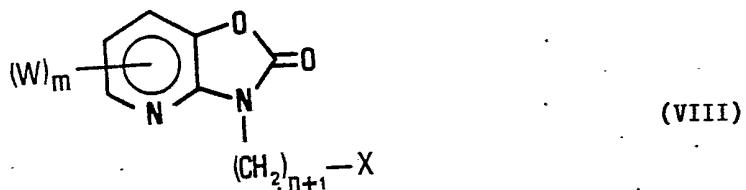


dans laquelle n a la même signification que précédemment, et X représente un atome d'halogène,

10

préférentiellement sous atmosphère inerte, en milieu organique, préférentiellement à température du reflux du solvant choisi pour conduire après éventuelle extraction et purification par chromatographie à un dérivé de formule (VIII) :

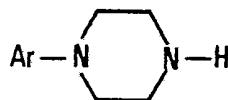
15



(VIII)

dans laquelle W, X, m et n ont la même signification que précédemment,

que l'on condense, préférentiellement sous atmosphère inerte avec un dérivé de formule (III), préférentiellement en excès :



(III)

dans laquelle Ar a la même définition que précédemment,

en milieu organique en présence d'un excès d'une amine tertiaire et à température du reflux du solvant choisi pour conduire après refroidissement, extraction et éventuelle purification par cristallisation à un dérivé de formule (I) pour lequel B représente un atome d'hydrogène,

que l'on peut, si nécessaire, séparer en ses isomères et si on le désire, salifier par un acide pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (I) possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes.

En particulier, ces dérivés ont révélé une activité analgésique intéressante.

L'étude pharmacologique des dérivés de l'invention a montré qu'ils étaient peu toxiques, doués d'une activité analgésique pure de haut niveau, dépourvue de composante anti-inflammatoire et donc dépourvue d'inconvénients inhérents à la plupart des composés présentant cette activité (action ulcérigène sur les muqueuses, perturbation de la coagulation...). Ce spectre d'activité rend donc les composés de la présente invention particulièrement intéressants dans un certain nombre d'indications telles que algies rhumatismales, telles que névralgies artérites, lombo-sciatique, algies traumatiques telles que entorses, fractures, luxations, douleurs post-traumatiques, douleurs post-opératoires, douleurs dentaires, douleurs neurologiques telles que névralgies faciales, douleurs viscérales telles que coliques néphrétiques, dysménorrhées, chirurgie proctologique, pancréatite, algies diverses, céphalées, douleurs des cancéreux...

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I) ou un de leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

5 Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et notamment les préparations injectables, les aérosols, les 10 gouttes oculaires ou nasales, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, pommades, gels dermiques, etc...

15 La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 1 centigramme et 4 grammes par 24 heures.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

20 Les spectres de résonance magnétique nucléaire du ¹H ont été enregistrés en utilisant le TMS comme référence interne. Les spectres infrarouges ont été enregistrés à partir d'une pastille de KBr renfermant 1% environ du produit à analyser.

25 Les produits obtenus selon les protocoles opératoires décrits dans la rubrique "Préparations" ne font pas partie de l'invention, ils constituent néanmoins des intermédiaires de synthèse utiles pour la préparation des composés de l'invention.

PREPARATIONS :

PREPARATION 1 : ARYL - 4 (CHLORO - 2 ETHYL) - 1 PIPERAZINES

Dissoudre 0,04 mmole d'aryl pipérazine dans 40 ml de diméthylformamide. Ajouter sous argon 6,63 g (0,048 mole) de carbonate de 5 potassium sec puis 6,88 g (0,048 mmol) de bromo - 1 chloro - 2 éthane. Agiter sous argon à température ambiante pendant 22 heures. Filtrer pour éliminer l'insoluble minéral. Acidifier le filtrat par de l'éthanol saturé en acide chlorhydrique sec jusqu'à l'obtention d'un PH voisin de 1.

Ajouter 400 ml d'éther éthylique anhydre. Il apparaît un précipité de 10 chl hydrate de (chloro - 2 éthyl) - 1 aryl - 4 pipérazine. Evaporer et placer le précipité obtenu dans une solution de Na_2CO_3 à 10 %. Extraire au dichlorométhane. Sécher la phase organique sur sulfate de magnésium. Filtrer et évaporer à sec la phase organique au bain-marie sous vide. Le 15 produit ainsi obtenu est directement utilisable dans les réactions ultérieures..

PREPARATION 2 : ARYL - 4 (CHLORO - 3 PROPYL) - 1 PIPERAZINES

En remplaçant dans la préparation 1, le bromo - 1 chloro - 2 éthane par le bromo - 1 chloro - 3 propane, on obtient les produits attendus.

PREPARATION 3 : ARYL - 4 (METHYL - 1 CHLORO - 1 ETHYL) - 1
20 PIPERAZINES

En remplaçant dans la préparation 1 le bromo - 1 chloro - 2 éthane par le bromo - 1 chloro - 2 propane, on obtient les produits attendus.

PREPARATION 4 : [3H] OXAZOLO [4,5b] PYRIDINONE - 2 *

Dans un tricol, verser 5,5 g (0,05 M) d'amino - 2 hydroxy - 3 25 pyridine et mettre le système sous argon. Additionner 100 ml de Tétrahydrofurane anhydre (THF). Verser ensuite 12,15 g (0,075 M) de 1,1 -

* Voir nomenclature en annexe

carbonyldiimidazole. Chauffer à reflux pendant 5 heures (sous argon).
Evaporer ensuite le THF. Reprendre le résidu par du dichlorométhane.
Effectuer des lavages de la phases organique avec une solution de NaOH (5
%) (6 x 150 ml), le produit cyclisé passe dans la phase aqueuse et
5 précipite à pH voisin de 5 (par addition d'une solution 2N d'acide
chlorhydrique). Filtrer et conserver au dessicteur.

Rendement : 77 %

Point de fusion : 212 - 214 °C.

PREPARATION 5 : METHYL - 5 [3H] OXAZOLO - [4,5b] PYRIDINONE - 2

10 **STADE A : NITRO - 2 HYDROXY - 3 METHYL - 6 PYRIDINE**

Ajouter 5,45 g (50 mM) d'hydroxy - 5 méthyl - 2 pyridine dans 20 ml
d'acide sulfurique concentré, en refroidissant dans un bain de glace.
Maintenir la température à +6°C et ajouter 2,35 ml d'acide nitrique
fumant, sous agitation. Laisser une nuit à température ambiante. Ajouter.
15 100 g de glace sous agitation. Filtrer et rincer à l'eau, sécher.

STADE B : AMINO - 2 HYDROXY - 3 METHYL - 6 PYRIDINE

Placer sous pression d'hydrogène 3,5 g de nitro - 2 hydroxy - 3
méthyl - 6 pyridine dans 50 ml de méthanol en présence d'un gramme de
charbon palladié. Agiter, filtrer. Evaporer le méthanol.

20 **STADE C : METHYL - 5 [3H] OXAZOLO - [4,5b] PYRIDINONE - 2**

Dans un ballon tricol verser 1,24 g (10 mM) d'amino - 2 hydroxy - 3
méthyl - 6 pyridine. Placer sous argon. Additionner 20 ml de
tétrahydrofurane anhydre puis 2,43 g (15 mM) de 1,1 - carbonyl
diimidazole. Chauffer 6 heures à reflux. Evaporer le milieu réactionnel.
25 Laver les cristaux obtenus à l'eau, filtrer et redissoudre dans du
méthanol chaud. Filtrer et réévaporer.

Rendement : 75 %

Point de fusion : 243 °C

Caractéristiques spectrales :RMN ^1H Solvant CDCl_3 : 8 ppm δ : 12,3 1H, massif, NH δ : 7,5 1H ; doublet ; H_7 ; J = 8 Hz5 δ : 6,9 1H ; doublet ; H_6 ; J = 8 Hz δ : 2,4 3H ; singulet ; CH_3 Infrarouge : 1750 cm^{-1} , $\nu(\text{C=O})$ 1610 cm^{-1} , $\nu(\text{C=C})$ PREPARATION 6 : (BROMO - 2 ETHYL) - 3 [3H] OXAZOLO - [4,5b]
10 PYRIDINONE - 2

STADE A : DERIVE SODE DE L'OXAZOLO [4,5b] PYRIDINONE - 2

Dissoudre 6 g (44,11 mM) de [3H] d'oxazolo [4,5b] pyridinone - 2
15 dans une quantité suffisante de tétrahydrofurane puis additionner cette
solution à une solution éthanolique d'éthylate de sodium obtenue à partir
d'un gramme (44,11 mM) dans environ 150 ml d'éthanol. Evaporer sous vide
et reprendre le résidu par une quantité suffisante de diméthylformamide
pour le dissoudre.

STADE B : (BROMO - 2 ETHYL) - 3 [3H] OXAZOLO [4,5b] PYRIDINONE - 2

20 Dans un ballon sous argon, surmonté d'un réfrigérant, mettre 7,6 ml
(88,22 mM) de dibromo - 1,2 éthane en solution dans environ 50 ml de
diméthylformamide puis additionner lentement, sous agitation, la solution
obtenue à l'étape précédente. Porter à 100 °C pendant 2 heures.Après refroidissement, évaporer sous vide le diméthylformamide puis
reprendre le résidu par de l'eau et extraire au chlorure de méthylène.
25 Après séchage sur MgSO_4 , évaporer le chlorure de méthylène et purifier le
résidu sur colonne de silice flash (230-240 Mesh) dans le chlorure de
méthylène. On obtient après évaporation 5,2 g d'une poudre blanche.Rendement : 50 %

Point de fusion : 84 °C

Caractéristiques spectrales :

^1H RMN - CDCl_3 - δ : ppm

δ : 3,78 2H ; triplet; CH_2 - CH_2 Br ; J = 6,3 Hz

5 δ : 4,36 2H ; triplet; CH_2 - CH_2 Br ; J = 6,3 Hz

δ : 7,10 1H ; doublet dédoublé; H_6 ; $J\text{H}_6\text{H}_7$ = 8,2 Hz et $J\text{H}_6\text{H}_7$ = 5,6 Hz

δ : 7,43 1H ; doublet dédoublé; H_7 ; $J\text{H}_7\text{H}_6$ = 8,2 Hz et $J\text{H}_7\text{H}_5$ = 0,5 Hz

δ : 8,13 1H ; doublet dédoublé; H_5 ; $J\text{H}_5\text{H}_6$ = 5,6 Hz et $J\text{H}_5\text{H}_7$ = 0,5 Hz

Infrarouge : 1760 cm^{-1} : νCO

10 En procédant de la même façon, mais en utilisant le dichloro - 1,2 éthane, on obtient la (chloro - 2 éthyl) - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinone - 2.

En procédant de la même façon, mais en remplaçant le dibromo - 1,2 éthane par des dérivés de formule générale :

15 $\text{X} - (\text{CH}_2)_{n+1} - \text{X}$

on obtient plus généralement des (halogéno alkyl) - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinones - 2.

EXEMPLE 1 : (PHENYL - 4 PIPERAZINYLYL - 1) METHYL - 3 [3H] OXAZOLO [4,5b] PYRIDINONE - 2

20 Dissoudre 4,1 g (0,03 mmole) de [3H] oxazolo [4,5b] pyridinone - 2 dans 100 ml d'alcool à 95 °C.

Ajouter 5,35 g (0,033 mmole) de phényl - 1 pipérazine puis 3 ml d'une solution aqueuse de formol à 30 %. Agiter au bain-marie, à une température voisine de 50 °C, pendant 1H30, en maintenant l'agitation.

25 Laisser reposer 1 heure à température ambiante.

Essorer les cristaux et filtrer sur une colonne de silice (60 Å ; 60 - 220 microns) en éluant par du dichlorométhane.

Rendement : 81 %

Point de fusion : 151 - 152 °C

Les caractéristiques physico-chimiques de ce produit sont visualisées dans le tableau 1.

5 EXEMPLE 2 : [(TRIFLUOROMETHYL - 3 PHENYL) - 4 PIPERAZINYL - 1]
METHYL - 3 [3H] OXAZOLO [4,5b] PYRIDINONE - 2

En remplaçant dans l'exemple 1 la phényl - 1 pipérazine par la (trifluorométhyl - 3 phényl) - 1 pipérazine, on obtient le produit attendu.

10 Rendement : 71 %

Point de fusion : 112 - 118 °C

Les caractéristiques physico-chimiques de ce produit sont visualisées dans le tableau 1.

15 EXEMPLES 3 A 8 : (ARYL - 4 PIPERAZINYL - 1) METHYL - 3 [3H] OXAZOLO
[4,5b] PYRIDINONES - 2

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en remplaçant la phényl - 1 pipérazine par :

EXEMPLE 3 :

- la (chloro - 2 phényl) - 1 pipérazine, on obtient la :

20 [(CHLORO - 2 PHENYL) - 4 PIPERAZINYL - 1] METHYL - 3 [3H] OXAZOLO
[4,5b] PYRIDINONE - 2

EXEMPLE 4 :

- la (fluoro - 4 phényl) - 1 pipérazine, on obtient la :

[(FLUORO - 4 PHENYL) - 4 PIPERAZINYLYL - 1] METHYL - 3 [3H] OXAZOLO
[4,5b] PYRIDINONE - 2

EXEMPLE 5 :

- la (méthoxy - 2 phényl) - 1 pipérazine, on obtient la :

5 [(METHOXY - 2 PHENYL) - 4 PIPERAZINYLYL - 1] METHYL - 3 [3H] OXAZOLO
[4,5b] PYRIDINONE - 2

EXEMPLE 6 :

- la (méthyl - 2 phényl) - 1 pipérazine, on obtient la :

10 [(METHYL - 2 PHENYL) - 4 PIPERAZINYLYL - 1] METHYL - 3 [3H] OXAZOLO
[4,5b] PYRIDINONE - 2

EXEMPLE 7 :

- la (trifluorométhyl - 3 chloro - 4 phényl) - 1 pipérazine, on obtient la :

15 [(TRIFLUOROMETHYL - 3 CHLORO - 4 PHENYL) - 4 PIPERAZINYLYL - 1] METHYL
- 3 [3H] OXAZOLO [4,5b] PYRIDINONE - 2

EXEMPLE 8 :

- la (pyrimidinyl - 2) - 1 pipérazine, on obtient la :

[(PYRIMIDINYL 2) - 4 PIPERAZINYLYL - 1] METHYL - 3 [3H] OXAZOLO [4,5b]
PYRIDINONE - 2

20 EXEMPLE 9 :

- la (naphthyl - 1) - 1 pipérazine, on obtient la :

[(NAPHTYL - 1) - 4 PIPERAZINYLYL - 1] METHYL - 3 [3H] OXAZOLO [4,5b]
PYRIDINONE - 2

EXEMPLE 10 :

- la (pyridyl - 2) - 1 pipérazine, on obtient la :

[(PYRIDYL - 2) - 4 PIPERAZINYL - 1] METHYL - 3 [3H] OXAZOLO [4,5b]
PYRIDINONE - 2

5

EXEMPLE 11 :

- 1' (isoquinolyl - 1) - 1 pipérazine, on obtient la :

[(ISOQUINOLYL - 1) - 4 PIPERAZINYL - 1] METHYL - 3 [3H] OXAZOLO
[4,5b] PYRIDINONE - 2

EXEMPLE 12 :

10

- la (quinolyl - 2) - 1 pipérazine, on obtient la :

[(QUINOLYL - 2) - 4 PIPERAZINYL - 1] METHYL - 3 [3H] OXAZOLO [4,5b]
PYRIDINONE - 2

EXEMPLE 13 :

- la (thiazolyl - 2) - 1 pipérazine, on obtient le :

15

[(THIAZOLYL - 2) - 4 PIPERAZINYL - 1] METHYL - 3 [3H] OXAZOLO [4,5b]
PYRIDINONE - 2

EXEMPLE 14 : [(PHENYL - 4 PIPERAZINYL - 1) - 2 ETHYL] - 3 [3H]
OXAZOLO [4,5b] PYRIDINONE - 2

MODE OPERATOIRE 1

20

Dissoudre 1,13 g (0,049 mmole) de sodium dans 600 ml d'éthanol.
Additionner 6,6 g (0,049 mmole) de [3H] oxazolo [4,5 - b] pyridinone - 2 à la solution précédemment obtenue. Agiter vigoureusement à température ambiante puis évaporer l'éthanol.

5 Dissoudre par ailleurs 7,98 g (0,049 mmole) de phényl - 4 (chloro - 2 éthyl) - 1 pipérazine obtenue selon le protocole de la préparation 1 dans 50 ml de diméthylformamide et ajouter lentement et sous agitation le dérivé sodé de la [3H] oxazolo [4,5 - b] pyridinone - 2 précédemment préparé. Chauffer à reflux pendant 1H30. Après refroidissement, essorer l'insoluble minéral et évaporer le filtrat au bain-marie sous vide.

Reprendre le résidu par l'eau et purifier par extraction au dichlorométhane. Filtrer le résidu obtenu sur colonne de silice en éluant directement au dichlorométhane.

10 Rendement : 59 %

MODE OPERATOIRE 2

15 Dans un ballon placé sous argon et surmonté d'un réfrigérant, additionner à 2,43 g (0,01 mole) de (bromo - 2 éthyl) - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinone - 2 obtenue dans la préparation 6, 1,5 équivalent de phényl - 1 pipérazine puis 1,5 équivalent de diisopropyléthylamine. Porter à 80°C pendant 12 heures. Après refroidissement, évaporer l'acétonitrile sous vide et reprendre le résidu par l'eau. Vérifier l'alcalinité du milieu et extraire au dichlorométhane. Sécher sur sulfate de magnésium, évaporer et recristalliser.

20 Rendement : 95 %

Point de fusion : 105 - 110 °C

Les caractéristiques physico-chimiques de ce composé sont visualisées dans le tableau 1.

25 EXEMPLE 15 : {[(TRIFLUOROMETHYL - 3 PHENYL) - 4 PIPERAZINYL - 1] - 2 ETHYL} - 3 [3H] OXAZOLO [4,5b] PYRIDINONE - 2

En procédant comme dans l'exemple 14, mode opératoire 1, mais en remplaçant la phényl - 4 (chloro - 2 éthyl) - 1 pipérazine par la (trifluorométhyl - 3 phényl) - 4 (chloro - 2 éthyl) - 1 pipérazine, on obtient le produit attendu.

Rendement : 40 %

Point de fusion : 92 - 93 °C.

Les caractéristiques physico-chimiques de ce composé figurent dans le tableau 1.

5 EXEMPLE 16 : [(PHENYL - 4 PIPERAZINYL - 1) - 3 PROPYL] - 3 [3H]
OXAZOLO [4,5b] PYRIDINONE - 2

En procédant comme dans l'exemple 14, mode opératoire 1, mais en remplaçant la phényl - 4 (chloro - 2 éthyl) - 1 pipérazine par la phényl - 4 (chloro - 3 propyl) - 1 pipérazine, on obtient le produit attendu.

10 Rendement : 47 %
Point de fusion : 141 - 142 °C

Les caractéristiques physico-chimiques de ce composé figurent dans le tableau 1.

15 EXEMPLE 17 : {[(TRIFLUOROMETHYL - 3 PHENYL) - 4 PIPERAZINYL - 1] -
3 PROPYL} - 3 [3H] OXAZOLO [4,5b] PYRIDINONE - 2

En procédant comme dans l'exemple 14, mode opératoire 1, mais en remplaçant la phényl - 4 (chloro - 2 éthyl) - 1 pipérazine par la (trifluorométhyl - 3 phényl) - 4 (chloro - 3 propyl) - 1 pipérazine, on obtient le produit attendu.

20 Rendement : 63 %
Point de fusion : 62 - 63 °C - Voir tableau 1

EXEMPLES 18 A 22 :

En remplaçant dans l'exemple 14, mode opératoire 1, la phényl - 4 (chloro - 2 éthyl) - 1 pipérazine par :

EXEMPLE 18 :

- la (méthoxy - 2 phényl) - 4 (chloro - 2 éthyl) - 1 pipérazine, on obtient la :

$\{[(\text{METHOXY} - 2 \text{ PHENYL}) - 4 \text{ PIPERAZINYL} - 1] - 2 \text{ ETHYL}\} - 3 \text{ [3H]}$

5 OXAZOLO [4,5b] PYRIDINONE - 2

Rendement : 53 %

Point de fusion : 95 - 96 °C (voir tableau 1)

EXEMPLE 19 :

- la (chloro - 2 phényl) - 4 (chloro - 2 éthyl) - 1 pipérazine on obtient la :

$\{[(\text{CHLORO} - 2 \text{ PHENYL}) - 4 \text{ PIPERAZINYL} - 1] - 2 \text{ ETHYL}\} - 3 \text{ [3H]}$

OXAZOLO [4,5b] PYRIDINONE - 2

EXEMPLE 20 :

- la (méthyl - 2 phényl) - 4 (chloro - 2 éthyl) - 1 pipérazine, on obtient la :

$\{[(\text{METHYL} - 2 \text{ PHENYL}) - 4 \text{ PIPERAZINYL} - 1] - 2 \text{ ETHYL}\} - 3 \text{ [3H]}$

OXAZOLO [4,5b] PYRIDINONE - 2

EXEMPLE 21 :

- la (trifluorométhyl - 3 chloro - 4 phényl) - 4 (chloro - 2 éthyl) - 1 pipérazine, on obtient la :

$\{[(\text{TRIFLUOROMETHYL} - 3 \text{ CHLORO} - 4 \text{ PHENYL}) - 4 \text{ PIPERAZINYL} - 1] - 2 \text{ ETHYL}\} - 3 \text{ [3H]}$ OXAZOLO [4,5b] PYRIDINONE - 2

EXEMPLE 22 :

- la (pyrimidinyl - 2) - 4 (chloro - 2 éthyl) - 1 pipérazine, on obtient la :

[(PYRIMIDINYL - 2) - 4 PIPERAZINYLYL - 1] - 2 ETHYL} - 3 [3H] OXAZOLO
[4,5b] PYRIDINONE - 2

EXEMPLES 23 ET 24 :

En remplaçant dans l'exemple 14, mode opératoire 2, la phényl - 1

5 pipérazine par :

EXEMPLE 23 :

- la (fluoro - 4 phényl) - 1 pipérazine, on obtient la :

[(FLUORO - 4 PHENYL) - 4 PIPERAZINYLYL - 1] - 2 ETHYL} - 3 [3H]
OXAZOLO [4,5b] PYRIDINONE - 2

10 Rendement : 95 %

Point de fusion : 94°C - Voir tableau 1

EXEMPLE 24 :

- la (phénoxy - 4 phényl) - 1 pipérazine, on obtient la :

[(PHENOXY - 4 PHENYL) - 4 PIPERAZINYLYL - 1] - 2 ETHYL} - 3 [3H]
OXAZOLO [4,5b] PYRIDINONE - 2

15 Rendement : 92 %

Point de fusion : 147°C

Caractéristiques spectrales :

Infrarouge : 1760 v CO

20 RMN ¹H (COC₁₃) : δ = 6,8-6,9 et 7,2-7,3, 9H massif, protons aromatiques

EXEMPLE 25 :

- la (pyridyl - 2) - 1 pipérazine, on obtient la :

[(PYRIDYL - 2) - 4 PIPERAZINYLYL - 1] - 2 ETHYL} - 3 [3H] OXAZOLO
[4,5b] PYRIDINONE - 2

Caractéristiques spectrales :Infrarouge : 1760 v COEXEMPLES 26 A 31 :

En remplaçant dans les exemples 18 à 22, les aryl - 4 (chloro - 2 éthyl) - 1 pipérazines par les aryl - 4 (chloro - 3 propyl) - 1 pipérazines correspondantes, on obtient les :

[(ARYL - 4 PIPERAZINYL - 1) - 3 PROPYL] - 3 [3H] OXAZOLO [4,5b] PYRIDINONES - 2

EXEMPLE 32 : [(PHENYL - 4 PIPERAZINYL - 1) - 2 ETHYL] - 3 METHYL - 5 [3H] OXAZOLO [4,5b] PYRIDINONE - 2

En remplaçant dans l'exemple 14, la [3H] oxazolo [4,5b] pyridinone - 2 par la méthyl - 5 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinone - 2 obtenue dans la préparation 5, on obtient le produit du titre.

Rendement : 50 %15 Point de fusion : 100-102 °C

En procédant comme dans les exemples 14, mode opératoire 1, 15 à 22, mais en remplaçant les aryl - 4 (chloro - 2 éthyl) - 1 pipérazines et les aryl - 4 (chloro - 3 propyl) - 1 pipérazines par les :

- aryl - 4 (chloro - 4 n butyl) - 1 pipérazines, on obtient les [(aryl - 4 pipérazinyl - 1) - 4 butyl] - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinones - 2.
- aryl - 4 (chloro - 5 n pentyl) - 1 pipérazines, on obtient les [(aryl - 4 pipérazinyl - 1) - 5 pentyl] - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinones - 2.

- aryl - 4 (chloro - 6 n hexyl) - 1 pipérazines, on obtient les [(aryl - 4 pipérazinyl - 1) - 6 hexyl] - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinones - 2.
- 5 - aryl - 4 (méthyl - 1 chloro - 1 éthyl) - 1 pipérazines, on obtient les [(aryl - 4 pipérazinyl - 1) - 2 méthyl - 1 éthyl] - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinones - 2.

En procédant comme dans les exemples 14, mode opératoire 2, 23 et 24, mais en remplaçant la (bromo - 2 éthyl) - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinone - 2 par la :

- 10 - (bromo - 3 propyl) - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinone - 2, on obtient les [(aryl - 4 pipérazinyl - 1) - 3 propyl] - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinones - 2
- 15 - (bromo - 4 n butyl) - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinone - 2, on obtient les [(aryl - 4 pipérazinyl - 1) - 4 n butyl] - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinones - 2
- (bromo - 5 n pentyl) - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinone - 2, on obtient les [(aryl - 4 pipérazinyl - 1) - 5 n pentyl] - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinones - 2
- 20 - (bromo 6 n hexyl) - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinone - 2, on obtient les [(aryl - 4 pipérazinyl - 1) - 6 n hexyl] - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinones - 2

Les synthèses des exemples précédents sont également applicables aux dérivés des [3H] oxazolo [4,5b] pyridinones - 2 substituées sur le noyau aromatique par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupement alcoyle ou 25 alkoxy inférieur, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION

EXEMPLE A : Etude de la toxicité aiguë

La toxicité aiguë a été appréciée après administration orale à des lots de 8 souris (26 ± 2 grammes). Les animaux ont été observés à 5 intervalles réguliers au cours de la première journée et quotidiennement pendant les 2 semaines suivant le traitement. La DL₅₀, dose entraînant la mort de 50 % des animaux, a été évaluée.

La DL₅₀ des produits selon l'invention qui ont été testés est supérieure à 1000 mg/kg à l'exception de celle des exemples 1 et 2 pour 10 lesquels elle est voisine de 500 mg/kg, ce qui indique la faible toxicité des composés de l'invention.

EXEMPLE B : Recherche de l'activité analgésique

L'activité sur la douleur a été recherchée chez la souris (23-25 g) selon un protocole dérivé de la technique décrite par SIEGMUND (SIEGMUND 15 E.A., R.A. CADMUS, & GOLU, J. Pharm. Exp. Ther. 119, 184, 1957). Les souris, réparties par randomisation en lots de 12 animaux, ont reçu le traitement par voie orale (excipient pour les témoins) 1 heure avant l'injection intra-péritonéale d'une solution hydroalcoolique de phényl-p-benzoquinone à 0,02 %. Les étirements sont dénombrés entre la 5ème et 20 10ème minute après l'injection.

Le pourcentage d'activité obtenu a été évalué pour chaque dose (% de diminution du nombre d'étirements chez les traités par rapport aux témoins). Une ED₅₀, dose entraînant une activité de 50 %, a été déterminée pour chaque produit testé.

25 Il est apparu que les composés de l'invention possèdent une activité analgésique très intéressante.

Ainsi l'ED₅₀ du composé de l'exemple 1 est voisine du mg.kg⁻¹; l'ED₅₀ de l'exemple 2 est voisine de 5 mg.kg⁻¹.

A titre de comparaison l'ED50 du produit de l'exemple 6 (Fluoro - 2 phényl) - 2 oxazolo [4,5b] pyridine) du brevet US 4 038 396 possède dans le même test une dose efficace 50 voisine de 12 mg.kg⁻¹.

EXEMPLE C : Etude de l'activité anti-inflammatoire

5 Le potentiel anti-inflammatoire des composés a été recherché sur un modèle d'inflammation aiguë provoquée par injection sous-cutanée d'une solution de carragénine au niveau de la patte postérieure de rat, selon une technique inspirée de la méthode de WINTERC.H,E.A. RISLEY, G.N. NUSS - Proc. Soc. Exp.Med.111, 554, 1962). Les rats (100-120 g), randomisés en
10 lot de 8, ont été traités (y compris les témoins qui reçoivent l'excipient) 1 heure avant l'injection locale d'une suspension à 0,5 % de carragénine (type IV, Sigma ; 0,1 ml par rat). L'oedème est déterminé 3 heures après l'injection, par mesure pléthysmométrique (pléthysmomètre à eau UGO BASILE) du volume de chacune des pattes postérieures (oedème =
15 volume patte enflammée - volume patte non enflammée).

Le pourcentage d'activité correspond au pourcentage de diminution de l'oedème moyen du lot comparativement à la moyenne du lot témoin correspondant. Une ED30, dose entraînant une activité de 30 %, a été déterminée.

20 Cette ED30 est égale à 50 mg.kg⁻¹ pour le composé de l'exemple 6 du brevet US 4 038 396. Elle est très nettement supérieure à cette valeur pour tous les composés de l'invention.

25 L'étude pharmacologique des produits de l'invention montre donc que ces produits sont peu toxiques, doués d'une activité analgésique plus intense que celle des composés de structure voisine de l'art antérieur et dépourvue d'activité anti-inflammatoire contrairement à ces mêmes composés de l'art antérieur.

EXEMPLE D : Composition pharmaceutique : COMPRIME

30 Comprimés dosés à 25 mg de [(Trifluorométhyl - 3 phényl) - 4 pipérazinyl - 1] méthyl - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinone - 2

Formule de préparation pour 1000 comprimés.

[(Trifluorométhyl - 3 phényl) - 4 pipérazinyl - 1] méthyl - 3 [3H] oxazolo
[4,5b] pyridinone - 2 25 g

5	Amidon de blé	15 g
	Amidon de maïs	15 g
	Lactose	65 g
	Stéarate de magnésium	2 g
	Silice	1 g
	Hydroxypropylcellulose	2 g

TABLEAU I : CARACTÉRISTIQUES SPECTRALES DE QUELQUES COMPOSÉS DE L'INVENTION

(formules : voir annexe)

EX	p*	R	Infrarouge	Résonance Magnétique Nucléaire (δ : ppm)
1	1	H	3100 - 2785 :v CH	8:2,91-2,96;4H;m;A-A' 8:5,00;2H;s;N-CH ₂ -N; 8:7,03;1H;dd,H ₆ ,JH ₆ H ₇ =8,3Hz et JH ₆ H ₅ =5,4Hz 8:7,2-7,3 (2H,m):H _b ,b'
			1750 : vCO	8:7,37;1H;dd;H ₇ ;JH ₆ H ₇ =8,3Hz et JH ₅ H ₇ =1Hz
			1590 : vC=C conjugué	8:8,10;1H;dd;H ₅ ;JH ₅ H ₆ =5,4Hz et JH ₅ H ₇ =1Hz
2	1	mCF ₃	3100 - 2785 :v CH	8:2,85-3,05;4H;m;AA' 8:5,00;2H;s;N-CH ₂ -N 8:7,20-7,45;2H:m;H ₇ et H _b 8:8,10;1H;dd;H ₅ ,JH ₅ H ₆ =4,8Hz et JH ₅ H ₇ =1Hz
			1750 : vCO	8:3,15-3,35 ppm;4H;BB' 8:6,9-7,15 ppm;4H;m;Ha,a',c et H ₆
			1590 : vC=C conjugué	
14	2	H	3000 - 2700 :v CH	8:2,66-2,72;1H;m,AA' 8:3,07-3,13;1H;m,BB' 8:6,79-6,91;3H;m,Ha,a';c 8:7,03;1H,dd;H ₆ ,JH ₆ H ₇ =8Hz et JH ₅ H ₆ =5,4Hz 8:7,38;1H;dd;H ₇ ;JH ₅ H ₇ =0,3Hz et JH ₆ H ₇ =8Hz 8:8,10;1H;dd;H ₅ ,JH ₅ H ₆ =5,4Hz et JH ₅ H ₇ =0,3Hz
			1750 : vCO	8:4,10;2H;t;CH ₂ -CH ₂ -pipe;J=6,6Hz
			1590 : vC=C conjugué	8:7,19-7,27;2H;m;H _b ,b'

m : massif ; s : singulet ; dd : doublet dédoublé ; pipé : pipérazine ; t : triplet ; *p = n + 1 lorsque R=H
 $T = H$

TABLEAU I : CARACTÉRISTIQUES SPECTRALES DE QUELQUES COMPOSÉS DE L'INVENTION

(formule : voir annexe)

EX	p*	R	Infrarouge	Résonance Magnétique Nucléaire (δ : ppm)
15	2	mCF3	3000-2700 : ν CH	2,65-2,75 ppm:4H;m;AA' 3,0-3,2 ppm:4H;m;BB'
		1750 : ν CO		4,10;2H;t;CH ₂ -CH ₂ ;pipé;J=6,6Hz
		1590 : ν C=C conjugué	6,90-7,15;4H;m;H6 et Ha,a',c 8,10;1H; dd;H5;JH5H7=0,3Hz et JH5H6=4,8Hz	7,25-7,45;2H;m;H7 et Hb
16	3	H	3000-2700 : ν CH	2,0-2,1;2H;m;CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -pipé 2,46-2,56;6H;m;CH ₂ CH ₂ CH ₂ pipé,AA'
		1750 : ν CO		3,0-3,1;4H;m;BB'
		1590 : ν C=C conjugué	7,03;1H;dd;H6;J=H6H7=8Hz et 7,37;1H;dd;JH6H7=8Hz et JH5H7=0,3Hz:H7 6,80-6,92;3H;m;Haa'c et JH6H7=8Hz 8,10;1H;dd;H5;JH5H7=0,3Hz et JH5H6=5,4Hz	7,19-7,28;2H;m;Hb
17	3	mCF3	3000-2700 : ν CH	2,0-2,1;2H;m;CH ₂ CH ₂ CH ₂ pipé 2,45-2,55;6H;m;CH ₂ CH ₂ CH ₂ pipé,AA' 3,0-3,1;4H;m;BB'
		1750 : ν CO		4,07;2H;t;CH ₂ -CH ₂ -pipé;J=6,6Hz
		1590 : ν C=C conjugué	6,9-7,15;4H;m;H6 et Ha'a'b 8,10;1H;dd;H5;JH5H7=0,3Hz et JH5H6=5,4,Hz	7,25-7,45;2H;m;H7 et Hb

m : massif ; t : triplet ; dd : doublet dédoublé ; pipé : pipérazine ; t : triplé ; p = n + 1 lorsque B = H
T = H

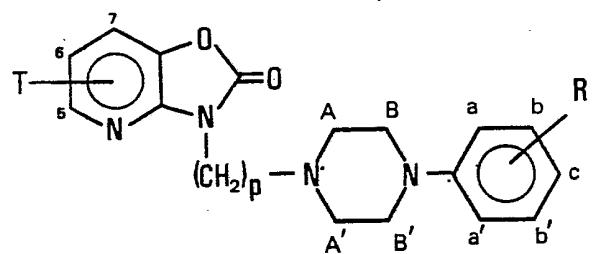
TABLEAU I : CARACTÉRISTIQUES SPECTRALES DE QUELQUES COMPOSÉS DE L'INVENTION
(formule : voir annexe)

EX	P	R	T	Infrarouge	Résonance Magnétique Nucléaire (δ : ppm)
18	2	OCH ₃	H	3100-2630 : v CH 1780 : v C=O 1590 : v C=C conjugué	2,69-2,78; 4H;m;AA' 2,92-3,03;4H;m;BB' 4,10;2H;t;CH ₂ -CH ₂ pipé J=6,7Hz 6,92-7,02;2H;m;Hb, 7,38;1H;dd;H7;JH7-H6=7,6Hz;JH7H5=Hz 8,09;1H;dd;H5;JH5-H6=5,0Hz;JH5H7;1Hz
23	2	pF	H	3100-2600 : v CH 1720 : v CO 1590 : v C=C conjugué	2,69-2,78;4H;m;AA' 3,01-3,10;4H;m;BB' 6,79-6,87;2H;m;HaHa' 7,04;1H;dd;H6;JH6H7=7,3Hz ; JH6H5=5,3Hz 7,38;1H;dd;Hz; JH7H6=7,7Hz ; JH7H5=1Hz 8,10;1H;dd;H5;JH5H6=5,3Hz et JH5H7=1Hz
31	2	H	5-CH ₃	3000-2610 : v CH 1770 : v CO 1590 : v C=C conjugué	2,51;3H;s;-CH ₃ 2,82;2H;t;CH ₂ -CH ₂ -pipé;J=6,4Hz 4,08;2H;t;CH ₂ -CH ₂ pipé;J=6,4Hz 7,2-7,3;3H;m;H7, Hb ,Hb'

m : massif ; t : triplet ; dd : doublet dédoublé ; pipé : pipérazine ; t : triplé ; p : pipérazine ; t : lorsque B = H

ANNEXE

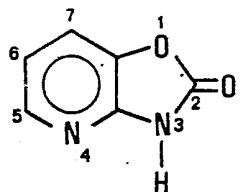
FORMULE TABLEAU



P = n + 1 lorsque B = H

NOMENCLATURE

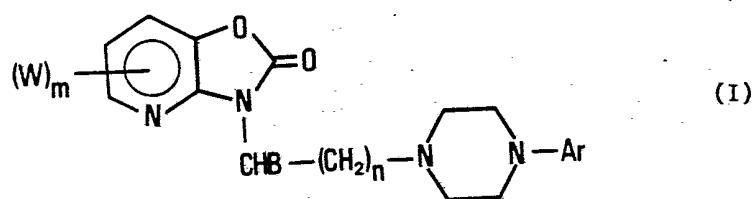
5



[3H] oxazolo [4,5b] pyridinone - 2

REVENDICATIONS

1/ Composé de formule générale (I) :



dans laquelle :

W représente un atome d'halogène ou un groupement alkyle ou alkoxy inférieur éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène tel que trifluorométhyle, et m étant compris entre 0 et 3,

B représente un groupement alcoyle inférieur, ou un atome d'hydrogène

10 n est compris entre 0 et 5 inclusivement,

15 Ar représente un groupement aryle ou hétéroaryle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un ou plusieurs groupements alkyle inférieur ou alkoxy inférieur ou aryloxy éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène tel que le groupement trifluorométhyle,

étant entendu que par radical alkyle inférieur ou alkyloxy inférieur, on entend un groupement alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 6 atomes de carbone,

leurs isomères, épimères, diastéréoisomères,

ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5 2/ Composés selon la revendication 1, dans laquelle Ar représente un groupement phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène, par un groupement alkyle inférieur ou alkoxy inférieur, eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

10 3/ Composé selon l'une des revendications 1 et 2 qui est la [(Trifluorométhyl - 3 phényl) - 4 pipérazinyl - 1] méthyl - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinone - 2 ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

4/ Composé selon l'une des revendications 1 et 2 qui est la (Phényl - 4 pipérazinyl - 1) méthyl - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinone - 2 ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

15 5/ Composé selon l'une des revendications 1 et 2 qui est la [[(Trifluorométhyl - 3 phényl) - 4 pipérazinyl - 1] - 2 éthyl] - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinone - 2 ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

20 6/ Composé selon l'une des revendications 1 et 2 qui est la [[(Trifluorométhyl - 3 phényl) - 4 pipérazinyl - 1] - 3 propyl] - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinone - 2 ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

7/ Composé selon l'une des revendications 1 et 2 qui est la [(Phényl - 4 pipérazinyl - 1) - 2 éthyl] - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinone - 2 ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

25 8/ Composé selon l'une des revendications 1 et 2 qui est la [[(Pyridyl - 2) - 4 pipérazinyl - 1] - 2 éthyl] - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinone - 2 ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

9/ Composé selon l'une des revendications 1 et 2 qui est la [{(Pyrimidinyl - 2) - 4 pipérazinyl - 1} - 2 éthyl] - 3 [3H] oxazolo [4,5b] pyridinone - 2 ainsi que ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5 10/ Procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on fait réagir un dérivé de formule (II) :

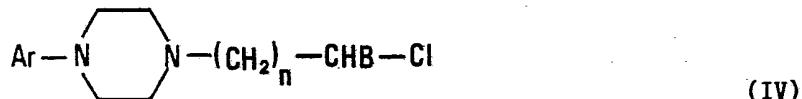


dans lequel n et B ont la même signification que dans la formule (I) avec une aryl - 1 pipérazine de formule (III) :

10



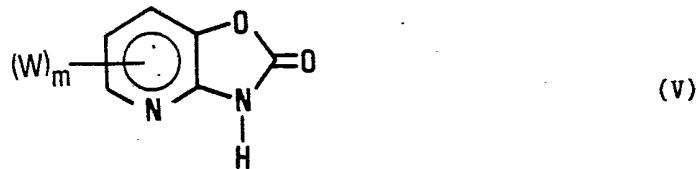
dans laquelle Ar a la même signification que dans la formule (I) préférentiellement sous atmosphère inerte pour obtenir un dérivé de formule (IV) :



15

dans laquelle n, B et Ar ont la même signification que dans la formule (I),

que l'on soumet à réaction après dissolution dans un solvant organique avec un dérivé de formule (V) :



dans laquelle W et m ont la même signification que dans la formule (I),

préférentiellement sous forme d'une solution alcoolique de son dérivé sodé en 3 obtenue préférentiellement par dissolution du dérivé de formule (V) dans une solution alcoolique d'éthylate de sodium,

5

10

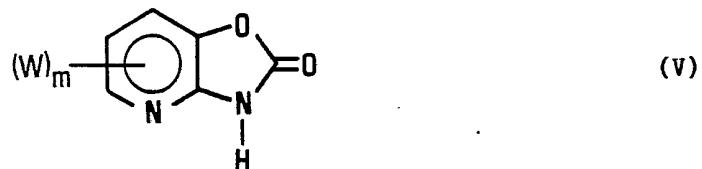
pour conduire après chauffage préférentiellement à reflux du milieu réactionnel refroidissement, filtration, évaporation du milieu réactionnel, reprise par l'eau, extraction par un solvant organique choisi préférentiellement parmi chloroforme, chlorure de méthylène ou éther éthylique et purification par chromatographie sur colonne de silice;

à un dérivé de formule (I) que l'on peut si nécessaire séparer en ses isomères et salifier, si on le désire, par un acide pharmaceutiquement acceptable.

15

11/ Procédé de préparation de composés de formule (I) dans laquelle n = 0, et B représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on dissout en milieu d'alcool aliphatique inférieur,

d'une part un dérivé de formule (V) :

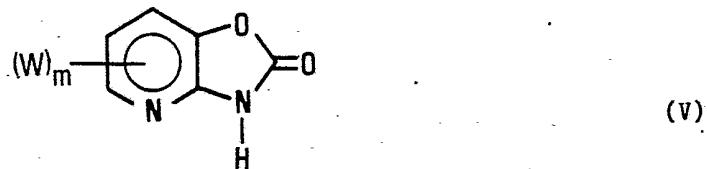


dans laquelle W et m ont la même signification que dans la formule (I),

d'autre part un léger excès d'une aryl pipérazine de formule (III) selon la revendication 10 dans laquelle Ar a la même signification que dans la formule (I),

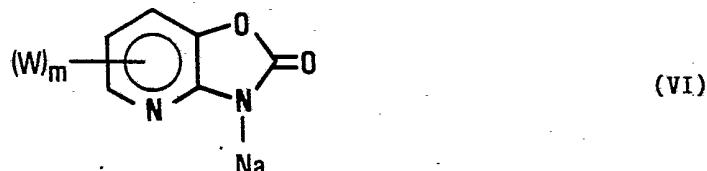
5 et d'autre part un excès de formol pour conduire, après chauffage de la solution obtenue à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition de la solution, éventuel refroidissement, repos d'une à deux heures, filtration et éventuellement chromatographie sur colonne de silice à un dérivé de formule (I) pour lequel $n = 0$ et B est un atome d'hydrogène que l'on peut salifier si on le désire par un 10 acide pharmaceutiquement acceptable.

12/ Procédé de préparation des composés de formule (I) dans lesquels B représente un atome d'hydrogène caractérisé en ce que l'on soumet à réaction un dérivé de formule (V) :



15 dans laquelle W et m ont la même signification que précédemment,

avec l'hydroxyde de sodium en milieu aqueux ou un alcoolate de sodium en milieu organique, pour conduire à un dérivé de formule (VI) :



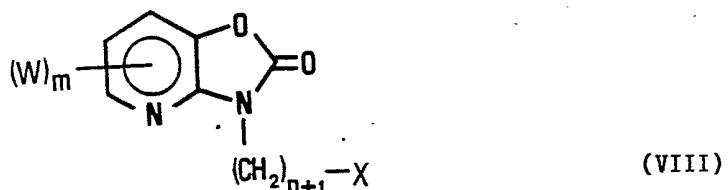
dans laquelle W et m ont la même signification que précédemment,

20 que l'on condense avec un dérivé de formule (VII) :



dans laquelle n a la même signification que précédemment, et X représente un atome d'halogène,

5 préférentiellement sous atmosphère inerte, en milieu organique, préférentiellement à température du reflux du solvant choisi pour conduire, après éventuelle extraction et purification par chromatographie à un dérivé de formule (VIII) :



dans laquelle W, X, m et n ont la même signification que précédemment, que l'on condense, préférentiellement sous atmosphère inerte avec un 10 dérivé de formule (III), préférentiellement en excès :



15 dans laquelle Ar a la même définition que précédemment, en milieu organique en présence d'un excès d'une amine tertiaire et à température du reflux du solvant choisi pour conduire après refroidissement, extraction et éventuelle purification par cristallisation à un dérivé de formule (I) pour lequel B représente un atome d'hydrogène, que l'on peut, si nécessaire, séparer en ses isomères et si on le désire, salifier par un acide pharmaceutiquement acceptable.

20 13/ Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une des revendications 1 à 9 en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non-toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

14/ Composition pharmaceutique selon la revendication 13 contenant au moins un principe actif selon l'une des revendications 1 à 9 utilisables dans le traitement d'algies.