

**DESCRIÇÃO**  
**DA**  
**PATENTE DE INVENÇÃO**

**N.º 94.929**

**REQUERENTE:** SCIENCE ET ORGANISATION, francesa, com sede  
31, Rue du Pont, 92200 Neuilly-Sur-Seine,  
França.

**EPÍGRAFE:** "Processo para a preparação de novos derivados  
de oxazolo-piridinas"

**INVENTORES:** Gérald Guillaumet,  
Christine Flouzat,  
Jacqueline Bonnet,

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris  
de 20 de Março de 1883.

França, 07 de Agosto de 1989, sob o Nº 89.10597

SCIENCE ET ORGANISATION

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS  
DE OXAZOLO-PIRIDINAS"

A presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de novos derivados de oxazolo[4,5b]-piridinas.

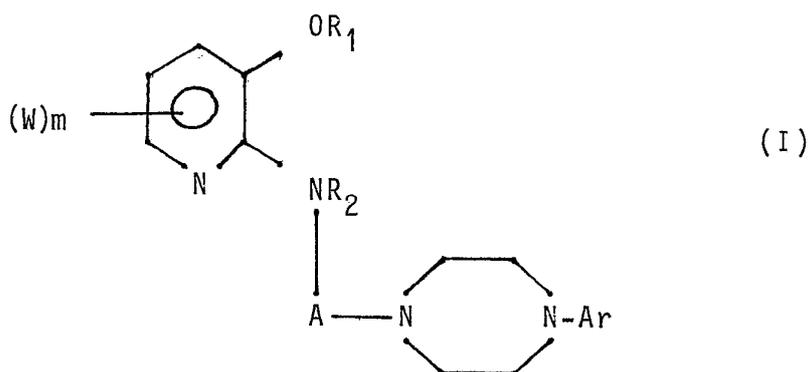
Conhecem-se já as propriedades simultaneamente analgésicas e anti-inflamatórias das 2-fenil-oxazolo[5,4] ou [4,5]-piridinas (patentes de invenção norte-americana Nº 4 038 396, francesa Nº 2 328 471, francesa Nº 2 319 354 e britânica Nº 1 421 619).

Contudo estes compostos possuem um perfil essencialmente anti-inflamatório como o confirmam as indicações terapêuticas mencionadas nas patentes de invenção citadas anteriormente ou então apresentam o inconveniente de não dissociarem os dois tipos de actividades: analgésica por um lado, anti-pirética, anti-inflamatória por outro.

A requerente descobriu agora novos compostos, cujo nível de actividade analgésica é pelo menos comparável até mesmo superior à da das 2-fenil-[3H]-oxazolo[4,5]-piridinas já conhecidas, mas possuem a característica particularmente vantajosa de ser totalmente desprovidos de actividade anti-inflamatória: os compostos de acordo com a presente invenção são, com efeito, dotados de uma actividade analgésica pura de alto nível. Gra, a maior parte das substâncias analgésicas não morfínicas conhecidas até hoje possuem

igualmente uma actividade anti-inflamatória (exemplos: salicilados, pirazolados, etc.) e intervêm, por consequência, sobre os processos intervenientes na inflamação. Estes implicam numerosos mediadores químicos (prostaglandinas, tromboxano A<sub>2</sub>, etc.); seguindo-se, por conseguinte, múltiplos efeitos secundários em que os mais conhecidos são: ataque da mucosa gástrica com possibilidade de úlceras, inibição da agregação plaquetária com alterações da coagulação. Além dos distúrbios que causam, estes efeitos para lelos interditam o uso destes compostos em numerosos sujeitos que lhe são particularmente sensíveis. Sendo desprovidos de qualquer actividade anti-inflamatória, os compostos de acordo com a presente invenção não intervêm, por conseguinte, sobre mediadores da inflamação e são, portanto, desprovidos dos efeitos secundários mencionados anteriormente. Esta característica, juntamente com a sua total ausência de toxicidade e o seu alto nível de actividade torna os compostos de acordo com a presente invenção utilizáveis como analgésicos de um modo muito mais seguro e sem as restrições de uso habitualmente conhecidas para a grande maioria destes com postos.

Mais especificamente a presente invenção diz respeito a um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual

$R_1$  e  $R_2$  representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou considerados em conjunto formam com o átomo de oxigênio e o átomo de azoto a que estão ligados uma cadeia -O-CO-N,

W representa um átomo de halogênio ou um grupo alquilo ou alcoxi inferior eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio tal como o trifluorometilo, estando m compreendido entre 0 e 3,

A representa um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada,

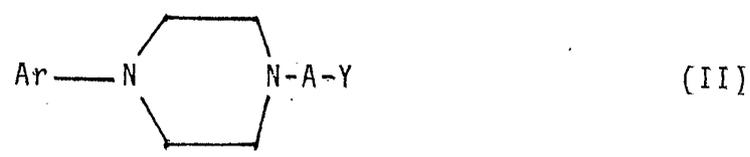
Ar representa um grupo arilo ou heteroarilo eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio ou por um ou vários grupos alquilo inferior, hidroxí, hidroxí-sulfoniloxi ou alcoxi inferior, ou ariloxi eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio tal como o grupo trifluorometilo,

entendendo-se por radical alquilo inferior ou alquiloxi inferior, um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada comportando 1 a 6 átomos de carbono e por grupo arilo ou heteroarilo, grupos mono- ou bicíclicos insaturados comportando 5 a 12 átomos integrando ou não no seu esqueleto carbonado um, dois ou três heteroátomos escolhidos entre azoto, oxigênio ou enxofre,

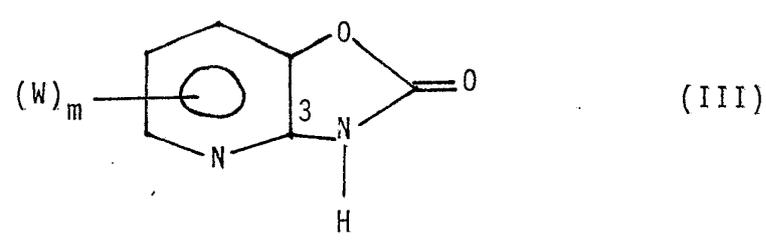
dos seus isômeros,

assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e quando os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representam, cada um, um átomo de hidrogênio, dos seus sais de adição com uma base aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,

caracterizado pelo facto de se fazer reagir um derivado de fórmula geral



na qual A e Ar têm os significados definidos antes e Y representa um átomo de halogênio, após dissolução em um dissolvente orgânico, com um derivado de fórmula geral

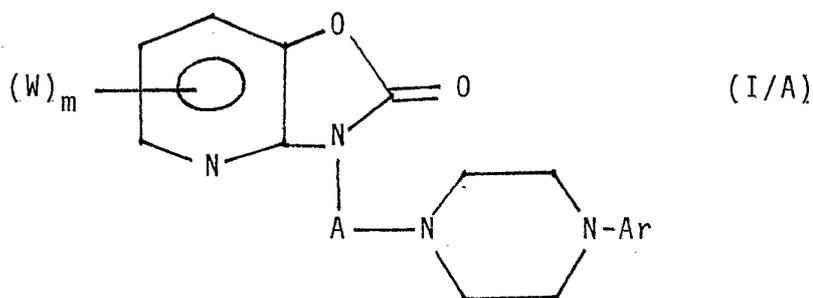


na qual W e m têm os significados definidos antes,

ou com um seu derivado de adição na posição 3 com um metal alcalino, obtido preferencialmente mediante dissolução do derivado de fórmula geral III no seio de uma solução alcoólica de um óxido de metal alcalino,

para se obter, após aquecimento, preferencialmente a refluxo do meio reaccional, arrefecimento, filtração, evaporação do meio reaccional, retoma com água, extração com um dissolvente orgânico escolhido preferencialmente entre clorofórmio, cloreto de metileno ou éter etílico e purificação mediante cromatografia em coluna de sílica,

um derivado de fórmula geral I/A, caso particular dos derivados de fórmula geral:

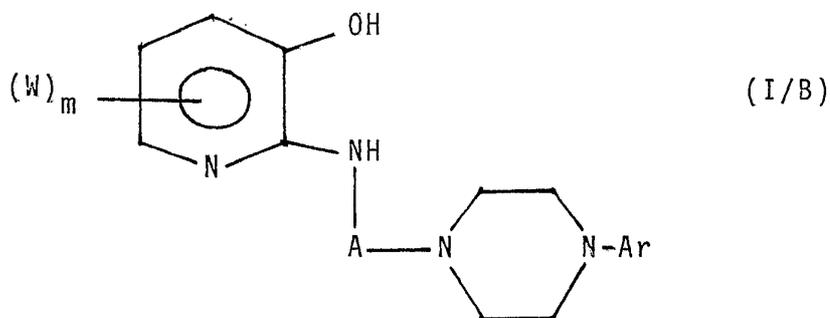


em que W, m e A têm os significados definidos antes e  $R_1$  e  $R_2$  considerados em conjunto formam com o átomo de azoto e o átomo de oxigênio a que estão ligados uma cadeia -O-CO-N,

que se pode, eventualmente, separar nos seus isômeros e, eventualmente, salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,

derivado de fórmula geral I/A que se pode fazer reagir, eventualmente, com um agente alcalino em solução aquosa, a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de

ebulição do meio reaccional para se obter um derivado de fórmula geral

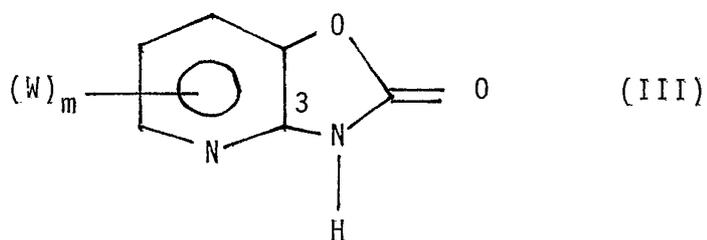


caso particular dos derivados de fórmula geral I

em que  $R_1$  e  $R_2$  representam, cada um, um átomo de hidrogênio,

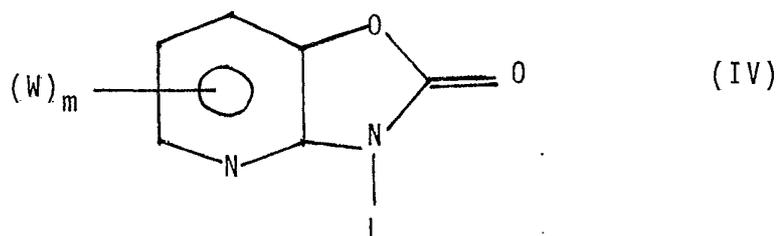
que, eventualmente, se purifica mediante uma técnica escolhida entre cristalização ou cromatografia e que, eventualmente, se salifica com um ácido ou uma base aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Os compostos de fórmula geral I/A podem preparar-se, igualmente, mediante reacção de um derivado de fórmula geral



na qual W e m têm os significados definidos antes,

com um hidróxido de metal alcalino em meio aquoso ou um alcó-  
olato de metal alcalino em meio orgânico, para se obter um deri-  
vado de fórmula



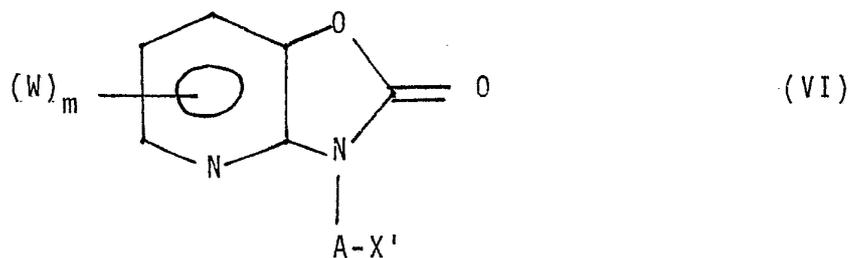
na qual W e m têm os significados definidos antes e  
L representa um metal alcalino,

que se condensa com um derivado de fórmula geral



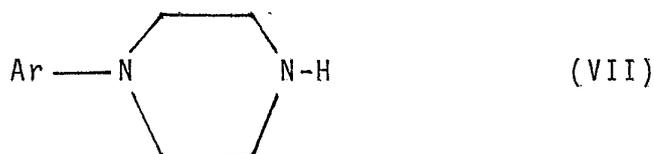
na qual A tem o significado definido antes, e X e X',  
iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo  
de halogênio,

preferencialmente sob atmosfera inerte, em meio orgânico, prefe-  
rencialmente à temperatura de refluxo do dissolvente escolhido  
para se obter, após eventual extração e purificação mediante  
cromatografia, um derivado de fórmula geral



na qual W, X', m e A têm os significados definidos antes,

que se condensa, preferencialmente sob atmosfera inerte, com um derivado de fórmula geral VII, preferencialmente em excesso:



na qual Ar tem os significados definidos antes,

em meio orgânico na presença de um excesso de uma amina terciária e à temperatura do refluxo do dissolvente escolhido para se obter, após arrefecimento, extração e eventual purificação mediante cristalização um derivado de fórmula geral I na qual o símbolo A representa uma cadeia alquílica inferior;

que se pode, eventualmente, separar nos seus isômeros e, eventualmente, salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Este último processo poderá utilizar, com vantagem, quando o símbolo A representa um grupo alquilo inferior, um derivado de fórmula geral



caso particular dos derivados de fórmula geral V,

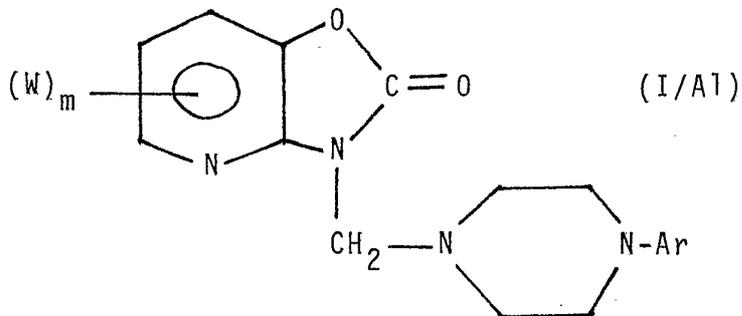
na qual X e X' são iguais,

Um caso particular dos derivados preparados pelo processo de acordo com a presente invenção é constituído pelos derivados de fórmula geral I/A na qual o símbolo A representa um grupo CH<sub>2</sub>.

Obtêm-se os derivados em que o símbolo A representa um grupo CH<sub>2</sub> e os símbolos R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> considerados em conjunto formam com os átomos de azoto e de oxigênio a que estão ligados uma cadeia O-CO-N, com vantagem, em uma única etapa mediante dissolução no seio de um álcool alifático inferior, um derivado de fórmula geral III tal como definido antes, de uma anti-piperazina de fórmula geral VII tal como definida antes em ligeiro excesso e de um excesso de formol, aquecimento da solução assim obtida a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição da solução,

para se obter, após eventual arrefecimento, repouso durante uma a duas horas e filtração e eventual cromatografia em coluna de

sílica, um derivado de fórmula geral



caso particular dos derivados de fórmula geral I/A

na qual o símbolo A representa um grupo CH<sub>2</sub>, e W, m e Ar têm os significados definidos antes,

que, eventualmente, se pode salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

Entre os ácidos que se pode adicionar aos compostos de fórmula geral I para se obter um sal de adição, pode-se citar como exemplo os ácidos clorídrico, sulfúrico, fosfórico, tartárico, málico, maleico, fumárico, oxálico, metano-sulfônico, etano-sulfônico, canfórico, cítrico, etc.

Entre as bases que se pode adicionar aos compostos de fórmula geral I na qual os símbolos R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representam, cada um, um átomo de hidrogênio, pode-se citar como exemplo os hidróxidos e carbonatos de sódio, potássio e cálcio.

Entre os derivados de acordo com a presente invenção,

prefere-se actualmente os que correspondem à fórmula geral em que:

- o símbolo Ar representa um grupo fenilo, eventualmente substituído por um átomo de halogéneo ou um grupo alquilo inferior, hidroxí, hidroxí-sulfolínoxi ou alcoxi inferior eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogéneo tal como o trifluorometiló.

Os compostos de fórmula geral I possuem interessantes propriedades farmacológicas.

Em particular, estes derivados preparados pelo processo de acordo com a presente invenção, revelaram uma actividade analgésica interessante.

O estudo farmacológico dos derivados preparados pelo processo de acordo com a presente invenção demonstrou que eles são pouco tóxicos, dotados de uma actividade analgésica pura de alto nível, desprovida da componente anti-inflamatória e, por conseguinte, desprovida dos inconvenientes inerentes à maioria dos compostos que apresentam esta actividade (acção ulcerigénica sobre as mucosas, perturbação da coagulação, etc.). Este espectro de actividade torna, portanto, os compostos de acordo com a presente invenção particularmente interessantes em um certo número de indicações tais como as algias reumáticas, tais como nevralgias, arterites, lombo-ciáticas, algias traumáticas tais como entorses, fracturas, luxações, dores pós traumáticas, dores pós-ope

ratórias, dores dentárias, dores neurológicas tais como nevrálgias faciais, dores viscerais tais como cólicas nefríticas, dismenorreias, cirurgia protológica, pancreatite, algias diversas, cefaleias, enxaqueca, dores de cancerosos, etc.

A presente invenção tem igualmente por objectivo composições farmacêuticas contendo os compostos de fórmula geral I ou um dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, sã ou em associação com um ou vários excipientes ou veículos inertes não tóxicos, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico.

Entre as composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção, pode-se citar mais particularmente as que convêm para a administração oral, parenteral, nasal, rectal, perlingual, ocular ou respiratória, e particularmente as preparações injectáveis, os aerossóis, as gotas oculares ou nasais, os comprimidos simples ou drageificados, os comprimidos sub-linguais, os saquinhos, os os papelinhos, as gélulas, os trociscos, as pastilhas, os supositórios, os cremes, as pomadas, os geles dérmicos, etc.

A posologia útil varia de acordo com a idade e o peso do paciente, a via de administração, a natureza da indicação terapêutica e tratamentos eventualmente associados e está compreendida entre 1 milígrama e 1 grama por 24 horas.

Os exemplos seguintes ilustram o processo de acordo com a presente invenção sem contudo a limitarem de modo algum.

Os espectros de ressonância magnética nuclear do  $^1\text{H}$  foram registados utilizando o  $\text{TM}_\text{S}$  como referência interna. Os espectros de infravermelho foram registados a partir de uma pastilha de KBr contendo cerca de 1% do composto a analisar.

Os compostos preparados de acordo com os protocolos operatórios descritos na rubrica "Preparações" não fazem parte da presente invenção, constituindo contudo intermediários de síntese úteis para a preparação dos compostos de acordo com a presente invenção.

#### PREPARAÇÕES:

##### PREPARAÇÃO 1: 4-ARIL-1-(2-CLORO-ETIL)-PIPERAZINAS

Dissolve-se 0,04 mmole de aril-piperazina em 40 ml de dimetilformamida. Adicionam-se, sob atmosfera de argon, 6,63 g (0,048 mole) de carbonato de potássio anidro, depois 6,88 g (0,048 mole) de 1-bromo-2-cloro-etano. Agita-se sob atmosfera de argon à temperatura ambiente durante 22 horas. Filtra-se para eliminar o composto insolúvel inorgânico. Acidifica-se o filtrado com etanol saturado de ácido clorídrico anidro até à obtenção de um pH próximo de 1.

Adicionam-se 400 ml de éter etílico anidro. Forma-se um precipitado de cloridrato de 1-(2-cloro-etil)-4-aril-piperazina. Evapora-se e retoma-se o precipitado obtido com uma solução de

carbonato de sódio a 10%. Extrai-se com diclorometano. Seca-se a fase orgânica sobre sulfato de magnésio. Filtra-se e evapora-se até à secura a fase orgânica em banho-maria sob vazio, o composto assim obtido é directamente utilizável nas reacções seguintes.

PREPARAÇÃO 2: 4-ARIL-1-(3-CLORO-PROPILO)-PIPERAZINAS

Substituindo na preparação 1, o 1-bromo-2-cloro-etano pelo 1-bromo-3-cloro-propano, obtêm-se os compostos pretendidos.

PREPARAÇÃO 3: 4-ARIL-1-(1-METIL-1-CLORO-ETILO)-PIPERAZINAS

Substituindo na preparação 1 o 1-bromo-2-cloro-etano pelo 1-bromo-2-cloro-propano, obtêm-se os compostos pretendidos.

PREPARAÇÃO 4: 3H-OXAZOLO 4,5-b 2-PIRIDINONA\*

Em um balão de três tubuladuras, despejam-se 5,5 g (0,05 M) de 2-amino-3-hidroxi-piridina e coloca-se o sistema sob atmosfera de argon. Adicionam-se 100 ml de tetra-hidrofurano anidro (THF). Adicionam-se, em seguida, 12,15 g (0,075 M) de 1,1-carbonildiimidazol. Aquece-se a refluxo durante 5 horas (sob atmosfera de argon). Evapora-se, em seguida, o THF. Retoma-se o resíduo com diclorometano. Efectuam-se lavagens da fase orgânica com uma solução de hidróxido de sódio (5%) (6x150 ml); o composto cicliza-

do passa na fase aquosa e precipita a pH próximo de 5 (mediante adição de uma solução 2N de ácido clorídrico). Filtra-se e conserva-se no excicador.

Rendimento: 77%

Ponto de fusão: 212-214°C

PREPARAÇÃO 5: 5-METIL-3H-7OXAZOLO-4,5b-72-PIRIDINONA

ESTÁDIO A: 2-NITRO-3-HIDROXI-6-METIL-PIRIDINA

Adicionam-se 5,45 g (50 mM) de 5-hidroxi-2-metil-piridina em 20 ml de ácido sulfúrico concentrado, arrefecendo-se com um banho de gelo. Mantém-se a temperatura a +6°C e adicionam-se 2,35 ml de ácido nítrico fumante, sob agitação. Deixa-se em repouso durante uma noite à temperatura ambiente. Adicionam-se 100 g de gelo com agitação. Filtra-se e lava-se com água, seca-se.

ESTÁDIO B: 2-AMINO-3-HIDROXI-6-METIL-PIRIDINA

Colocam-se sob pressão de hidrogênio 3,5 g de 2-nitro-3-hidroxi-6-metil-piridina em 50 ml de metanol na presença de uma grama de carvão paladiado. Agita-se e filtra-se. Evapora-se o metanol.

\* Ver nomenclatura em anexo.

ESTÁDIO C: 5-METIL-3H-OXAZOLO[4,5-b]-2-PIRIDINONA

Em um balão de três tubuladuras introduzem-se 1,24 g (10 mM) de 2-amino-3-hidroxi-6-metil-piridina. Coloca-se sob atmosfera de argon. Adicionam-se 20 ml de tetra-hidrofurano anidro e depois 2,43 g (15 mM) de 1,1-carbonildimidazol. Aquece-se a refluxo durante 6 horas. Evapora-se o meio reaccional. Lavam-se os cristais obtidos com água, filtra-se e redissolve-se em metanol quente. Filtra-se e volta-se a evaporar.

Rendimento: 75%

Ponto de fusão: 243°C

Características espectrais:

RMN <sup>1</sup>H Dissolvente CDCl<sub>3</sub>: δ ppm

δ : 12,3 1H, composto, NH

δ : 7,5 1H; duplete; H<sub>7</sub> ; J = 8 Hz

δ : 6,9 1H, duplete; H<sub>6</sub> ; J = 8 Hz

δ : 2,4 3H, singuleto; CH<sub>3</sub>

Infravermelho: 1750 cm<sup>-1</sup>, v(C=O)

1610 cm<sup>-1</sup>, v(C=C)

PREPARAÇÃO 6: 3-(2-BROMO-ETIL)-3H-OXAZOLO[4,5b]-2-PIRIDINONA

ESTÁDIO A: DERIVADO SODADO DA OXAZOLO[4,5b]-2-PIRIDINONA

Dissolvem-se 6 g (44,11 mM) de  $\text{[3H]}$  oxazolo $\text{[4,5b]}$ -2-piridinona em uma quantidade suficiente de tetra-hidrofurano e adiciona-se, depois, esta solução a uma solução etanólica de etóxido de sódio obtido a partir de um grama (44,11 mM) de sódio em cerca de 150 ml de etanol. Evapora-se o resíduo sob vácuo e retoma-se o resíduo com uma quantidade suficiente de dimetilformamida para o dissolver.

ESTÁDIO B: 3-(2-BROMO-ETIL)  $\text{[3H]}$ OXAZOLO $\text{[4,5b]}$ -2-PIRIDINONA

Em um balão sob atmosfera de argônio, equipado com um refrigerante, introduzem-se 7,6 ml (88,22 mM) de 1,2-dibromo-etano em solução em cerca de 50 ml de dimetilformamida e adiciona-se depois lentamente, sob agitação, a solução obtida na etapa anterior. Leva-se a 100°C durante 2 horas.

Após arrefecimento, evapora-se sob vácuo a dimetilformamida e retoma-se, depois, o resíduo com água e extrai-se com cloreto de metileno. Seca-se sobre  $\text{MgSO}_4$ , evapora-se o cloreto de metileno e purifica-se o resíduo em coluna de sílica rápida ("flash") (230-240 Malhas) em cloreto de metileno. Obtêm-se deste modo, após evaporação, 5,2 g de um pó branco.

Rendimento: 50 %

Ponto de fusão: 84°C

Características espectrais:

$^1\text{H}$  RMN - $\text{CDCl}_3$  -  $\delta$ : ppm

$\delta$ : 3,78 2H ; triplete;  $\text{CH}_2 - \underline{\text{CH}_2} \text{Br}$  ; J = 6,3 Hz

$\delta$ : 4,36 2H ; triplete;  $\underline{\text{CH}_2} - \text{CH}_2 \text{Br}$  ; J = 6,3 Hz

$\delta$ : 7,10 1H ; duplete desdobrado;  $\text{H}_6$  ;  $\text{JH}_6\text{H}_7 = 8,2$  e  
 $\text{JH}_6\text{H}_7 = 5,6$  Hz

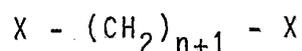
$\delta$ : 7,43 1H; duplete desdobrado;  $\text{H}_7$  ;  $\text{JH}_7\text{H}_6 = 8,2$  Hz  
e  $\text{JH}_7\text{H}_5 = 0,5$  Hz

$\delta$ : 8,13 1H; duplete desdobrado;  $\text{H}_5$  ;  $\text{JH}_5\text{H}_6 = 5,6$  Hz  
e  $\text{JH}_5\text{H}_7 = 0,5$

Infravermelho:  $1760 \text{ cm}^{-1}$  : CO

Procedendo de acordo com o processo descrito antes, mas substituindo o 1,2-dicloro-etano, obtêm-se a 3-(2-cloro-etil) [3H] oxazolo[4,5-b]-2-piridinona.

Procedendo de acordo com o processo descrito antes, mas substituindo o 1,2-dibromo-etano pelos derivados de fórmula geral



obtêm-se mais geralmente os 3-(halogeno-alquil)-[3H]-oxazolo[4,5-b]2-piridinonas.

#### PREPARAÇÃO 7: 6-BROMO[3H] OXAZOLO[4,5b]2-PIRIDINONA

Dissolve-se 0,01 mole de oxazolo [4,5b] 2-piridinona em 100 ml de dimetilformamida. Adiciona-se, por intermédio de uma ampola de bromo, 0,011 mole de bromo. Mantêm-se a agitação durante 1 hora e 30 minutos à temperatura ambiente e adiciona-se uma mistura de água e gelo. Filtra-se. Lava-se com água. Seca-se.

Rendimento: 90%

Ponto de fusão: 234°C

EXEMPLO 1: / (4-FENIL-1-PIPERAZINIL)-3-METIL [3H] OXAZOLO [4,5b] 2-PIRIDINONA

Dissolvem-se 4,1 g (0,03 mole) de [3H] oxazolo [4,5b] 2-piridinona em 100 ml de álcool a 95°.

Adicionam-se 5,35 g (0,033 mole) de 1-fenil-piperazina e depois 3 ml de uma solução aquosa de formol a 30%. Agita-se em banho-maria, a uma temperatura próxima de 50°C, durante 1 hora e trinta minutos, mantendo a agitação. Deixa-se repousar durante 1 hora à temperatura ambiente.

Escorre-se os cristais e filtra-se em uma coluna de sílica (60 Å ; 60-220 microns) eluindo com diclorometano.

Rendimento: 81%

Ponto de fusão: 151-152°C

As características físico-químicas deste composto estão reunidas no quadro 1.

EXEMPLO 2: [4-(3-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-1-PIPERAZINIL]-3-METIL [3H] OXAZOLO [4,5b] 2-PIRIDINONA

Substituindo no processo descrito no exemplo 1 a 1-fenil-

-piperazina pela 1-(3-trifluorometil-fenil)-piperazina, obtêm-se o composto pretendido.

Rendimento: 71%

Ponto de fusão: 112-118°C

As características físico-químicas deste composto estão reunidas no quadro 1.

EXEMPLOS 3 A 8: 3-[ (4-ARIL-1-PIPERAZINIL)-METIL ] [ 3H ]  
OXAZOLO [ 4,5b ] 2-PIRIDINONAS

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo a 1-fenil-piperazina pela:

EXEMPLO 3:

- 1-(2-cloro-fenil)-piperazina, obtêm-se a:

3-[ (4-(2-CLORO-FENIL)-1-PIPERAZINIL )-METIL ] [ 3H ]-OXAZOLO  
[ 4,5b ] 2-PIRIDINONA.

EXEMPLO 4:

- 1-(4-fluoro-fenil)-piperazina, obtêm-se a:

3-[ (4-(4-FLUORO-FENIL)-1-PIPERAZINIL)-METIL ] [ 3H ]-OXAZOLO [ 4,5b ]  
2-PIRIDINONA.

EXEMPLO 5:

- 1-(2-metoxi-fenil)-piperazina, obtēm-se a:

3- $\left[ \begin{array}{l} 4-(2\text{-METOXI-FENIL})-1\text{-PIPERAZINIL-METIL} \\ \left[ \begin{array}{l} 3\text{H} \\ 4,5\text{b} \end{array} \right] \end{array} \right]$ -OXAZOLO  
 $\left[ \begin{array}{l} 3\text{H} \\ 4,5\text{b} \end{array} \right]$  2-PIRIDINONA.

EXEMPLO 6:

-1-(2-metil-fenil)-piperazina, obtēm-se a:

3- $\left[ \begin{array}{l} 4-(2\text{-METIL-FENIL})-1\text{-PIPERAZINIL-METIL} \\ \left[ \begin{array}{l} 3\text{H} \\ 4,5\text{b} \end{array} \right] \end{array} \right]$ -OXAZOLO  $\left[ \begin{array}{l} 3\text{H} \\ 4,5\text{b} \end{array} \right]$   
2-PIRIDINONA.

EXEMPLO 7:

- 1-(3-trifluorometil-4-cloro-fenil)-piperazina, obtēm-se a:

3- $\left[ \begin{array}{l} 4-(\text{TRIFLUOROMETIL-4-CLORO-FENIL})-1\text{-PIPERAZANIL-METIL} \\ \left[ \begin{array}{l} 3\text{H} \\ 4,5\text{b} \end{array} \right] \end{array} \right]$ -OXAZOLO  $\left[ \begin{array}{l} 3\text{H} \\ 4,5\text{b} \end{array} \right]$  2-PIRIDINONA.

EXEMPLO 8:

- 1-(2-pirimidinil)-piperazina, obtēm-se a:

3- $\left[ \begin{array}{l} 4-(2\text{-PIRIMIDINIL})-1\text{-PIPERAZINIL-METIL} \\ \left[ \begin{array}{l} 3\text{H} \\ 4,5\text{b} \end{array} \right] \end{array} \right]$ -OXAZOLO  $\left[ \begin{array}{l} 3\text{H} \\ 4,5\text{b} \end{array} \right]$   
2-PIRIDINONA.

EXEMPLO 9:

- 1-(1-naftil)-piperazina, obtēm-se a:

3- $\left[ \begin{array}{c} 4-(1\text{-NAFTIL})-1\text{-PIPERAZINIL-METIL} \\ \left[ \begin{array}{c} 3\text{H} \\ \text{OXAZOLO-} \end{array} \right] \end{array} \right] \left[ \begin{array}{c} 4,5\text{b} \\ 2\text{-PIRIDINONA.} \end{array} \right]$

EXEMPLO 10:

- 1-(2-piridil)-piperazina, obtēm-se a:

3- $\left[ \begin{array}{c} 4-(2\text{-PIRIDIL})-1\text{-PIPERAZINIL-METIL} \\ \left[ \begin{array}{c} 3\text{H} \\ \text{OXOZOLO-} \end{array} \right] \end{array} \right] \left[ \begin{array}{c} 4,5\text{b} \\ 2\text{-PIRIDINONA.} \end{array} \right]$

EXEMPLO 11:

- 1-(1-isoquinolil)-piperazina, obtēm-se a:

3- $\left[ \begin{array}{c} 4-(1\text{-ISOQUINOLIL})-1\text{-PIPERAZINIL-METIL} \\ \left[ \begin{array}{c} 3\text{H} \\ \text{OXAZOLO} \end{array} \right] \end{array} \right] \left[ \begin{array}{c} 4,5\text{b} \\ 2\text{-PIRIDINONA.} \end{array} \right]$

EXEMPLO 12:

- 1-(2-quinolil)-piperazina, obtēm-se a:

3- $\left[ \begin{array}{c} 4-(2\text{-QUINOLIL})-1\text{-PIPERAZINIL-METIL} \\ \left[ \begin{array}{c} 3\text{H} \\ \text{OXAZOLO} \end{array} \right] \end{array} \right] \left[ \begin{array}{c} 4,5\text{b} \\ 2\text{-PIRIDINONA.} \end{array} \right]$

EXEMPLO 13:

- 1-(2-tiazolil)-piperazina, obtēm-se a:

3- $\left[ \begin{array}{c} 4-(2\text{-TIAZOLIL})-1\text{-PIPERAZINIL-METIL} \\ \left[ \begin{array}{c} 3\text{H} \\ \text{OXAZOLO} \end{array} \right] \end{array} \right] \left[ \begin{array}{c} 4,5\text{b} \\ 2\text{-PIRIDINONA.} \end{array} \right]$

EXEMPLO 14: 3-[ 2-(4-FENIL-1-PIPERAZINIL)-ETIL ] [ 3H ]  
OXAZOLO [ 4,5b ] 2-PIRIDINONA.

PROCESSO 1:

Dissolvem-se 1,13 g (0,049 mole) de sódio em 600 ml de etanol. Adicionam-se 6,6 g (0,049 mole) de [ 3H ] oxazolo [ 4,5b ] 2-piridinona à solução obtida anteriormente. Agita-se vigorosamente à temperatura ambiente e evapora-se depois o etanol.

Dissolvem-se, por outro lado, 11,0 g (0,049 mole) de 4-fenil-1-(2-cloro-etil)-piperazina obtida de acordo com o protocolo descrito na preparação 1 em 50 ml de dimetilformamida e adiciona-se lentamente e sob agitação o derivado sodado da [ 3H ] oxazolo [ 4,5b ] 2-piridinona preparada antes. Aquece-se a refluxo durante 1 hora e 30 minutos. Arrefece-se, escorre-se o composto inorgânico insolúvel e evapora-se o filtrado em banho-maria sob vazio.

Retoma-se o resíduo com água e purifica-se mediante extração com diclorometano. Filtra-se o resíduo obtido em coluna de sílica eluindo directamente com diclorometano.

Rendimento: 59%

PROCESSO 2:

Em um balão colocado sob atmosfera de argon e equipado com um refrigerante, adicionam-se 2,43 (0,01 mole) de 3-(2-bro-

mo-etil) [ 3H ] oxazolo-[ 4,5b ] 2-piridinona obtida na preparação 6, 1,5 equivalentes de 1-fenil-piperazina e por fim 1,5 equivalentes de diisopropiletilamina. Leva-se a 80°C durante 12 horas. Após arrefecimento, evapora-se o acetonitrilo sob vazio e retoma-se o resíduo com água. Verifica-se a alcalinidade do meio e extrai-se com diclorometano. Seca-se sobre sulfato de magnésio, evapora-se e recristaliza-se.

Rendimento: 95%

Ponto de fusão: 105-110°C

As características físico-químicas deste compostos estão reunidas no quadro 1.

EXEMPLO 15: 3-{2-[4-(3-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-1-PIPERAZINIL]-ETIL} [ 3H ] OXAZOLO [ 4,5b ] 2-PIRIDINONA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 14, modo operatório 1, mas substituindo a 4-fenil-1-(2-cloro-etil)-piperazina pela 4-(3-trifluorometil-fenil)-1-(2-cloro-etil)-piperazina, obtêm-se o composto pretendido,

Rendimento: 40%

Ponto de fusão: 92-93°C

As características físico-químicas deste composto estão reunidas no quadro 1.

EXEMPLO 16: 3-[ 3-(4-FENIL-1-PIPERAZINIL)-PROPIL ]  
[ 3H ] OXAZOLO [ 4,5b ] 2-PIRIDINONA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 14, modo operat6rio 1, mas substituindo a 4-fenil-1-(2-cloro-etil)-piperazina pela 4-fenil-1-(3-cloro-propil)-piperazina, ob-  
t6m-se o composto pretendido.

Rendimento: 47%

Ponto de fus6o: 141-142°C

As caracter6sticas f6sico-qu6micas deste composto est6o reunidas no quadro 1,

EXEMPLO 17: 3-{ 3-[ 4-(3-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-1-PIPERAZINIL ]-PROPIL } [ 3H ] OXAZOLO [ 4,5b ] 2-PIRIDINONA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 14, modo operat6rio 1, mas substituindo a 4-fenil-1-(2-cloro-etil)-piperazina pela 4-(3-trifluorometil-fenil)-1-(3-cloro-propil)-piperazina, obt6m-se o composto pretendido.

Rendimento: 63%

Ponto de fus6o: 62-63°C - Ver quadro 1

EXEMPLOS 18 a 21:

Substituindo no exemplo 14, modo operatōrio 1, a 4-fenil-1-(2-cloro-etil)-piperazina, pela:

EXEMPLO 18:

- 4-(2-metoxi-fenil)-1-(2-cloro-etil)-piperazina, obtēm-se a:

3- $\{2-[4-2\text{-METOXI-FENIL}]-1\text{-PIPERAZINIL}]-\text{ETIL}\}$  [3 H]-OXAZOLO  
[4,5b] 2-PIRIDINONA.

Rendimento: 53%

Ponto de fusão: 95-96°C (ver quadro 1)

EXEMPLO 19:

- 4-(2-cloro-fenil)-1-(2-cloro-etil)-piperazina, obtēm-se, a:

3- $\{2-[4-(2\text{-CLORO-FENIL} )-1\text{-PIPERAZINIL}]-\text{ETIL}\}$  [3 H]-OXAZOLO  
[4,5b] 2-PIRIDINONA.

EXEMPLO 20:

- 4-(2-metil-fenil)-1-(2-cloro-etil)-piperazina, obtēm-se, a:

3- $\{2-[4-(\text{METIL-FENIL} )-1\text{-PIPERAZINIL}]-\text{ETIL}\}$  [3 H] OXAZOLO  
[4,5b] 2-PIRIDINONA.

EXEMPLO 21:

- 4-(3-trifluorometil-4-cloro-fenil)-1-(2-cloro-etil)-  
-piperazina, obtêm-se a:

3- $\left\{ \begin{array}{l} 2-[4-(3\text{-TRIFLUOROMETIL-4-CLORO-FENIL})-1\text{-PIPERAZINIL}] \\ -\text{ETIL} \end{array} \right\} [3\text{H}] \text{OXAZOLO}[4,5\text{b}] 2\text{-PIRIDINONA}.$

EXEMPLOS 22 a 25:

Substituindo no exemplo 14, modo operatório 2, a 1-fenil-  
-piperazina pela:

EXEMPLO 22:

- 1-(2-pirimidinil)-piperazina, obtêm-se a:

3- $\left\{ \begin{array}{l} 2-[4-(2\text{-PIRIMIDINIL})-1\text{-PIPERAZINIL}] \\ -\text{ETIL} \end{array} \right\} [3\text{H}] \text{OXAZOLO} \\ [4,5\text{b}] 2\text{-PIRIDINONA}.$

Ponto de fusão: 150°C

EXEMPLO 23:

- 1-(4-fluoro-fenil)-piperazina, obtêm-se a:

3- $\left\{ \begin{array}{l} 2-[4-(4\text{-FLUORO-FENIL})-1\text{-PIPERAZIL}] \\ -\text{ETIL} \end{array} \right\} [3\text{H}] \text{OXAZOLO} \\ [4,5\text{b}] 2\text{-PIRIDINONA}.$

Rendimento: 95%

Ponto de fusão: 94°C - Ver quadro 1

EXEMPLO 24:

- 1-(4-fenoxi-fenil)-piperazina, obtêm-se a:

3- $\left\{2-[4-(4-FENOXI-FENIL)-1-PIPERAZINIL]-ETIL\right\}$ [3H]-OXAZO-  
LO [4,5b] 2-PIRIDINONA.

Rendimento: 92%

Ponto de fusão: 148<sup>o</sup>C

Características espectrais:

Infravermelho: 1760 CO

RMN <sup>1</sup>H (COCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  = 6,8-6,9 e 7,2-7,3 , 9H compacto,  
protões aromáticos.

EXEMPLO 25:

- 1-(4-cloro-fenil)-piperazina, obtêm-se a:

3- $\left\{2-[4-(4-CLORO-FENIL)-1-PIPERAZINIL]-ETIL\right\}$ [3H]- OXAZOLO  
[4,5b] 2-PIRIDINONA.

Ponto de fusão: 110<sup>o</sup>C

Características espectrais:

Infravermelho: 1760  $\nu$  OCON .

EXEMPLO 26:

- 1-(2-piridil)-piperazina, obtêm-se a:

3- $\left\{2-[4-(2-PIRIDIL)-1-PIPERAZINIL]-ETIL\right\}$ [3H]-OXAZOLO-[4,5.b]  
2-PIRIDINONA.

Ponto de fusão: 148<sup>o</sup>C

Características espectrais:

Infravermelho: 1760  $\nu$  CO

EXEMPLOS 27 a 32:

Substituindo nos exemplos 18 a 22, as 4-aryl-1-(2-cloro-  
-etil)-piperazinas pelas 4-aryl-1-(3-cloro-propil)-piperazinas  
correspondentes, obtêm-se as:

3-[3-(4-ARIL-1-PIPERAZINIL)-PROPIL] [3H] OXAZOLO-[4,5b]-2-  
-PIRIDINONAS.

EXEMPLO 33: 3-[(4-FENIL-1-PIPERAZINIL)-ETIL]-5-METIL  
[3H] OXAZOLO [4,5b] 2-PIRIDINONA

Substituindo no processo descrito no exemplo 14, a [3H] oxa-  
zolo [4,5b] 2-piridinona pela 5-metil[3H]oxazolo[4,5b]2-piridinona  
obtida na preparação 5, obtêm-se o composto pretendido.

Rendimento: 50%

Ponto de fusão: 100-102<sup>o</sup>C

EXEMPLO 34: 3-[2-(4-FENIL-1-PIPERAZINIL)-ETIL]-6-BROMO  
[3H] OXAZOLO [4,5b] 2-PIRIDINONA.

Substituindo no processo descrito no exemplo 14, a [3H]  
oxazolo [4,5b] 2-piridinona pela 6-bromo [3H] oxazolo [4,5b] 2-pi

ridinona pela 6-bromo[3H] oxazolo [4,5b] 2-piridinona obtida na preparação 7, obtêm-se o composto pretendido.

Ponto de fusão: 110°C

EXEMPLO 35: 3-[2-(4-(4-METOXI-FENIL)-1-PIPERAZINIL)ETIL]  
[3H] OXAZOLO [4,5b] 2-PIRIDINONA.

Substituindo no exemplo 14, modo operatório 1, a 4-fenil-1-(2-cloro-etil)-piperazina pela 4-(4-metoxi-fenil)-1-(2-cloro-etil)-piperazina, obtêm-se a 3-[2-(4-(4-metoxi-fenil)-1-piperazinil)-etil] [3H] oxazolo [4,5b]-2-piridinona.

Rendimento: 48%

Ponto de fusão: 125°C

EXEMPLO 36: 3[2-(4-(4-HIDROXI-FENIL)-1-PIPERAZINIL)-  
ETIL] [3H] OXAZOLO [4,5b] 2-PIRIDINONA.

A uma solução de 5 gramas (14,1 mmoles) de 3-[2-(4-(4-metoxi-fenil)-1-piperazinil)-etil] [3H]-oxazolo [4,5b]-2-piridinona, em 250 ml de diclorometano, adicionam-se 140 ml (140 mmoles) de uma solução 1M de tribrometo de boro em diclorometano, sob uma corrente de azoto e a uma temperatura de -70°C. Após adição, mantém-se a agitação durante 24 horas à temperatura ambiente. Neutraliza-se o meio reaccional com uma solução molar de carbonato ácido de sódio e extrai-se com cloreto de metileno.

Seca-se a fase orgânica e evapora-se sob pressão reduzida.

Submete-se o resíduo a uma cromatografia em coluna de sílica (eluente ciclo-hexano, acetato de etilo a 6:4).

Rendimento: 30%

Ponto de fusão: 159<sup>0</sup>C

Procedendo como nos exemplos 14, modo operatório 1, e 15 a 21, mas substituindo as 4-aryl-1-(2-cloro-etil)-piperazinas e as 4-aryl-1-(3-cloro-propil)-piperazinas pelas:

- 4-aryl-1-(4-cloro-n-butyl)-piperazinas, obtêm-se as 3-[4-(4-aryl-1-piperazinil)-butyl] [3H] oxazolo-[4,5b] 2-piridinonas.
- 4-aryl-1-(5-cloro-n-pentil)-piperazinas, obtêm-se as 3-[5-(4-aryl-1-piperazinil)-pentil] [3H]-oxazolo [4,5b]-2-piridinonas.
- 4-aryl-1-(6-cloro-n-hexil)-piperazinas, obtêm-se as 3-[6-(4-aryl-1-piperazinil)-hexil] [3H] oxazolo [4,5b] 2-piridinonas.
- 4-aryl-1-(1-metil-1-cloro-etil)-piperazinas, obtêm-se as 3-[2-(4-aryl-1-piperazinil)-1-metil-etil] [3H] oxazolo [4,5b] 2-piridinonas.

Procedendo como nos exemplos 14, modo operatório 2, e 22 a 25, mas substituindo a 3-(2-bromo-etil) [3H] oxazolo [4,5b] 2-piridinona pela:

- 3-(3-bromo-propil) [3H] oxazolo [4,5b] 2-piridinona ob-  
têm-se as 3-[3-(4-aryl-1-piperazinil)-propil] [3H] oxa-  
zolo [4,5b] 2-piridinonas.
- 3-(4-bromo-n-butil) [3H] oxazolo [4,5b] 2-piridinona ,  
obtêm-se as 3-[4-(4-aryl-1-piperazinil)-n-butil]-[3H]  
oxazolo [4,5b] 2-piridinonas.
- 3-(5-bromo-n-pentil) [3H] oxazolo [4,5b] 2-piridinona,  
obtêm-se as 3-[5-(4-aryl-1-piperazinil)-n-pentil] [3H]  
oxazolo [4,5b] 2-piridinonas.
- 3-(6-bromo-n-hexil) [3H] oxazolo [4,5b] 2-piridinona ,  
obtêm-se as 3-[6-(4-aryl-1-piperazinil)-n-hexil]-[3H]  
oxazolo [4,5b]-2-piridinonas.

As sínteses dos exemplos anteriores são igualmente apli-  
cáveis aos derivados das [3H] oxazolo [4,5b]-2-piridinonas substi-  
tuídas no núcleo aromático por um ou vários átomos de halogênio  
ou grupo alquilo ou alcoxi inferior, eventualmente substituído por  
um ou vários átomos de halogênio.

EXEMPLO 1A: 2-[2-(4-FENIL-1-PIPERAZINIL)-ETILAMINO]-3-  
-PIRIDINOL

Dissolve-se 0,01 mole de 3-[2-(4-fenil-1-piperazinil)-  
-etil] [3H] oxazolo [4,5b] 2-piridinona obtida no exemplo 14,  
em 50 ml de uma solução de hidróxido de sódio a 10%. Aquece-se  
a refluxo durante quatro horas sob agitação magnética. Arrefece-  
-se e acidifica-se a solução com ácido clorídrico a 30%. Adicio-

na-se, arrefecendo sempre, uma solução aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio até pH7. Filtra-se o precipitado e lava-se três vezes com água, seca-se sob vácuo em um excicador e lava-se de novo com diclorometano.

Ponto de fusão: 191°C

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1A, mas utilizando como composto inicial os compostos obtidos nos exemplos 1 a 36 obtêm-se os:

- [aril-4-(substituídos ou não)-piperazinil]-alquil-2-amino-3-piridinol, eventualmente substituídos.

ESTUDO FARMACOLÓGICO DOS DERIVADOS OBTIDOS PELO PROCESSO DE ACORDO COM A PRESENTE INVENÇÃO

EXEMPLO A: Estudo da toxicidade aguda

A toxicidade aguda foi determinada após administração oral a lotes de 8 murganhos ( $26 \pm 2$  gramas). Os animais foram observados com intervalos regulares durante o primeiro dia e diariamente durante as 2 semanas a seguir ao tratamento. Calculou-se a DL<sub>50</sub>, dose que leva à morte de 50% dos animais.

A DL<sub>50</sub> dos compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção que foram estudados é superior a 1000 mg/kg com exceção da dos compostos dos exemplos 1 e 2 em que é de cer-

ca de 500 mg/kg, o que indica a fraca toxicidade dos compostos ob-  
tidos de acordo com a presente invenção.

#### EXEMPLO B: PESQUISA DA ACTIVIDADE ANALGÉSICA

A actividade sobre a dor foi pesquisada em murganhos (23-25 g) de acordo com um protocolo derivado da técnica descrita por SIEGMUND (SIEGMUND E. A., R. A. CADMUS, & Golv, "J. Pharm. Exp. Ther." 119, 184, 1957). Os murganhos, distribuídos aleatoriamente em lotes de 12 animais, receberam o tratamento por via oral (excipiente para as testemunhas) 1 hora antes da injeccção intra-peritoneal de uma soluçãõ hidroalcoõlica de fenil-p-benzoquinona a 0,02%. Contam-se os esticamentos entre o 50 e o 100 minutos depois da injeccção.

Determina-se a percentagem de actividade obtida para cada dose (% de diminuicãõ do número de esticamentos nos animais tratados em relaçãõ aos animais testemunhas). Determina-se uma DE<sub>50</sub>, dose que leva a uma actividade de 50%, para cada composto ensaiado.

Verificou-se que os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invençãõ possuem uma actividade analgésica muito interessante.

Assim, a DE<sub>50</sub> do composto dos exemplos 14 e 15 é prõxima do mg.Kg<sup>-1</sup>.

A título de comparação a  $DE_{50}$  do composto do exemplo 62-(2-Fluoro-fenil)-oxazolo [4,5b] piridina da patente de invenção norte-americana Nº 4 038 396 possui no mesmo ensaio uma dose eficaz 50 próxima de  $12 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$ .

#### EXEMPLO C: Estudo da actividade anti-inflamatória

Pesquisou-se o potencial anti-inflamatório dos compostos de acordo com a presente invenção sobre um modelo de inflamação aguda provocada por injeção sub-cutânea de uma solução de carragenina ao nível da pata posterior do rato, de acordo com uma técnica inspirada no método descrito por WINTERC. H, E. A. RISLEY, G. N. NUSS - "Proc. Soc. Exp. Med." 111, 554, 1962). Tratam-se os ratos (100-120 g), distribuídos aleatoriamente em lotes de 8 (compreendendo as testemunhas que recebem o excipiente) 1 hora antes da injeção local de uma suspensão a 0,5% de carragenina (tipo IV, Sigma; 0,1 ml por rato). Determina-se o edema 3 horas depois da injeção, mediante medida pletismométrica (pletismómetro de água UGO BASILE) do volume de cada uma das patas posteriores (edema = volume da pata inflamada - volume da pata não inflamada).

A percentagem de actividade corresponde à percentagem de diminuição do edema médio do lote comparativamente à média do lote testemunha correspondente. Determina-se uma  $DE_{30}$ , dose que leva a uma actividade de 30%.

Esta  $DE_{30}$  é igual a  $50 \text{ mg} \cdot \text{Kg}^{-1}$  para o composto do exem-

plo 6 da patente de invenção norte-americana Nº 4 038 396. É muito nitidamente superior a este valor para todos os compostos obtidos de acordo com a presente invenção.

O estudo farmacológico dos compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção demonstra, portanto, que estes compostos são pouco tóxicos, dotados de uma actividade analgésica mais intensa que a dos compostos de estrutura próxima preparados pela técnica anterior e desprovidos de actividade anti-inflamatória contrariamente a estes mesmos compostos da técnica anterior.

EXEMPLO D: Composição farmacêutica: COMPRIMIDO

Comprimidos doseados com 25 mg de 2-(4-fenil-1-piperazinil)-3-etil [3H] oxazolo [4,5b] 2-piridinona.

Fórmula para a preparação de 1000 comprimidos

2-(4-Fenil-1-piperazinil)-3-etil [3H] oxazolo [4,5b]- -2-piridinona -----	25 g
Amido de trigo-----	15 g
Amido de milho-----	15 g
Lactose-----	65 g
Estearato de manganésio-----	2 g
Sílica -----	1 g
Hidroxipropilcelulose-----	2 g

QUADRO I : CARACTERÍSTICAS ESPECTRAIS DE ALGUNS COMPOSTOS DE ACORDO COM A PRESENTE INVENÇÃO

(fórmulas: ver anexo)

EX	p*	R	Infravermelho	Ressonância Magnética Nuclear ( $\delta$ : ppm)
1	1	H	3100 - 2785 :v CH 1750 : VCO 1590 : v C=C conjugado	$\delta$ : 2,91-2,96;4H;m;A-A' $\delta$ : 3,18-3,22;4H;m;B-B' $\delta$ : 5,00;2H;s;n-CH <sub>2</sub> -N; $\delta$ : 6,80-6,92 ppm:3H;m;ha,a',c $\delta$ : 7,03-1H;dd,H <sub>6</sub> H <sub>7</sub> =8,3Hz e JH <sub>6</sub> H <sub>5</sub> =5,4Hz $\delta$ : 7,2-7,3 (2H,m):Hb,b' $\delta$ : 7,37;1H;dd;H <sub>7</sub> ;JH <sub>6</sub> H <sub>7</sub> =8,3Hz e JH <sub>5</sub> H <sub>7</sub> =1Hz $\delta$ : 8,10;1H;dd;H <sub>5</sub> ;JH <sub>5</sub> H <sub>6</sub> =5,4Hz e JH <sub>5</sub> H <sub>7</sub> =1Hz
2	1	MCF <sub>3</sub>	3100 - 2785 :v CH 1750 : VCO 1590 : v C=C conjugado	$\delta$ : 3,15-3,35 ppm; 4H;BB' $\delta$ : 6,9-7,15 ppm;4H;m;Ha,a',c e H <sub>6</sub>
14	2	H	3000 - 2700 :v CH 1750 - VCO 1590 : vC=C conjugado	$\delta$ : 2,85;2H;t;CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -pipe;J=6,6Hz $\delta$ : 3,07-3,13;4H;m;BB' $\delta$ : 6,79-6,91;3H;m;Ha,a';c $\delta$ : 7,03;1H;dd;H <sub>6</sub> ;JH <sub>6</sub> H <sub>7</sub> =8Hz e JH <sub>5</sub> H <sub>6</sub> =5,4Hz $\delta$ : 7,38;1H;dd;H <sub>7</sub> ;JH <sub>5</sub> H <sub>7</sub> =0,3Hz $\delta$ : 8,10;1H;dd;H <sub>5</sub> ;JH <sub>5</sub> H <sub>6</sub> :5,4Hz e JH <sub>5</sub> H <sub>7</sub> =0,3Hz

m: compacto; s : singuleto; dd : duplete desdobrado; pipe: piperazina; t : tripleto; \*P = n + 1 quando B=H

T = H

QUADRO I : CARACTERÍSTICAS ESPECTRAIS DE ALGUNS COMPOSTOS DE ACORDO COM A PRESENTE INVENÇÃO

(fórmulas: ver anexo)

EX	p*	R	Infravermelho	Ressonância Magnética Nuclear ( $\delta$ : ppm)
15	2	mCF <sub>3</sub>	3000-2700 : v CH 1750 : v CO 1590 : v C=C conjugado	2,65-2,75 ppm: 4H; m; AA' 3,0-3,2 ppm: 4H; m; BB' 6,90-7,15; 4H; m; H <sub>6</sub> e Ha, a', c 7,25-7,45; 2H; m; H <sub>7</sub> e Hb 8,10; 1H; dd; H <sub>5</sub> ; JH <sub>5</sub> H <sub>7</sub> =0,3Hz e JH <sub>5</sub> H <sub>6</sub> =4,8Hz 2,85; 2H; t; CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -pipe; J=6,6Hz 4,10; 2H; t; CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -pipe; J=6,6Hz
16	3	H	3000-2700 : v CH 1750 : vCO 1590 : vCO conjugado	2,02-2,1; 2H; m; CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -pipe 2,46-2,56; 6H; m; CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pipe, AA' 3,0-3,1; 4H; m; BB' 4,07; 2H; t; CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -pipe; J=6,6Hz 7,03; 1H; dd; H <sub>6</sub> ; J=H <sub>6</sub> H <sub>7</sub> =8H e 7,19-7,28; 2H; m; Hbb' 7,37; 1H; dd; JH <sub>6</sub> H <sub>7</sub> =8Hz e JH <sub>5</sub> H <sub>7</sub> =0,3Hz; H <sub>7</sub> 6,806,92; 3H; m; Haa' c e JH <sub>6</sub> H <sub>7</sub> =8Hz 8,10; 1H; dd; H <sub>5</sub> ; JH <sub>5</sub> H <sub>7</sub> =0,3Hz e JH <sub>5</sub> H <sub>6</sub> =5,4Hz
17	3	mCF <sub>3</sub>	3000-2700 : v CH 1750 : vCO 1590 : vC=C conjugado	2,0-2,1; 2H; m; CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pipe 2,45-2,55; 6H; m; CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pipe, AA' 3,0-3,1; 4H; m; BB' 4,07; 2H; t; CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -pipe; J=6,6Hz 6,9-7,15; 4H; m; H <sub>6</sub> e Haa' b 7,25-7,45; 2H; m; H <sub>7</sub> e Hb 8,10; 1H; dd; H <sub>5</sub> ; JH <sub>5</sub> H <sub>7</sub> =0,3Hz e JH <sub>5</sub> H <sub>6</sub> =5,4, Hz

m : compacto ; t : tripuleto; dd : duplete desdobrado; pipe : piperazina ; t : tripuleto ; p = n + 1 quando B = H  
T = H

QUADRO I : CARACTERÍSTICAS ESPECTRAIS DE ALGUNS COMPOSTOS DE ACORDO COM A PRESENTE INVENÇÃO

(fórmulas: ver anexo)

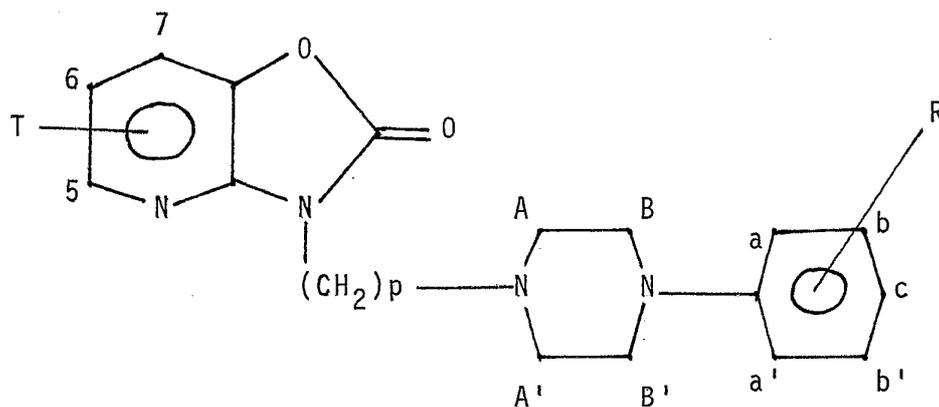
EX	p	R	T	Infravermelho	Ressonância Magnética Nuclear ( $\delta$ : ppm)
18	2	OCH <sub>3</sub>	H	3100-2630 : v CH 1780 : VC=O 1590 : VC=C conjugado	2,69-2,78; 4H;m;AA' 2,92-3,03; 4H;m;BB' 4,10; 2H;t;CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> pipe J=6,7Hz 6,92-7,02; 2H;m;Hb, Hb' 7,38; 1H; dd; H <sub>7</sub> -JH <sub>7</sub> -H <sub>6</sub> =7,6Hz; JH <sub>7</sub> H <sub>5</sub> =Hz 8,09; 1H; dd; H <sub>5</sub> ; JH <sub>5</sub> -H <sub>6</sub> =5,00Hz; JH <sub>5</sub> H <sub>7</sub> : 1Hz 2,86; 2H;t; CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -pipe; J=6Hz 3,84-3H;s; -OCH <sub>3</sub> 6,82-6,90; 2H;m; H <sub>a</sub> ' Hz 7,03; 1H; dd; H <sub>6</sub> ; JH <sub>6</sub> -H <sub>7</sub> =7,6Hz
23	2	pF	H	3100-2600 : v CH 1720 : VC=O 1590 : VC=C conjugado	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; H <sub>6</sub> ; JH <sub>6</sub> -H <sub>7</sub> =7,3Hz ; JH <sub>6</sub> H <sub>5</sub> =5,3Hz 7,38; 1H; dd; Hz; JH <sub>7</sub> H <sub>6</sub> =7,7Hz ; JH <sub>7</sub> H <sub>5</sub> =1Hz 8,10; 1H; dd; H <sub>5</sub> ; JH <sub>5</sub> H <sub>6</sub> =5,3Hz e JH <sub>5</sub> H <sub>7</sub> =1Hz 2,88; 2H;t; CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pipe; J=6,3Hz 4,12; 2H;t; CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> pipe; J=6,3Hz 6,88-6,97; 2H;m; HbHb'
31	2	H 5-CH <sub>3</sub>	H	3000-2610 : v CH 1770 : VC=O 1590 : VC=C conjugado	2,51; 3H;s; -CH <sub>3</sub> 2,82; 2H;t; CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -pipe; J=6,4Hz 4,08; 2H;t; CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> pipe; J=6,4Hz 7,2-7,3; 3H;m; H <sub>7</sub> , Hb, Hb' 2,66-2,74; 4H;m; AA' 3,05-3,14; 4H;m; BB' 6,80-6,90; 4H;m; H <sub>6</sub> Ha, Ha', H <sub>6</sub>

m : compacto ; t : triplete ; dd : duplete desdobrado ; pipe : piperazina ; t : triplete; p = n + 1 quando B = H  
T = H

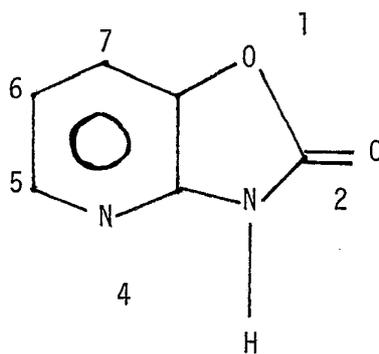


ANEXO

FÓRMULA QUADRO



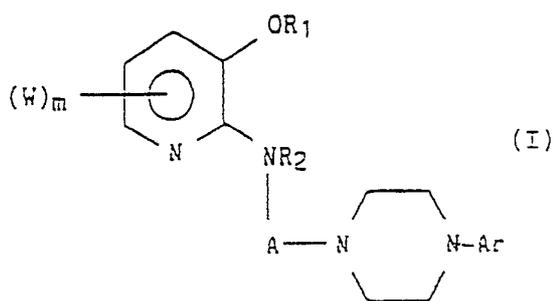
NOMENCLATURA



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

REIVINDICAÇÕES

1.- Processo para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual:

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou considerados em conjunto formam com o átomo de azoto a que estão ligados um anel -O-CO-N,

W representa um átomo de halogênio ou um grupo alquilo ou alcoxi inferior eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio tal como o grupo trifluorometilo e m representa um número compreendido entre 0 e 3,

A representa um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada,

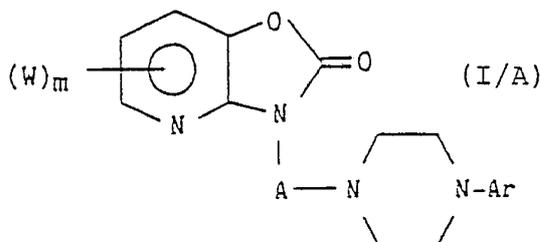
Ar representa um grupo arilo ou heteroarilo eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio ou por um ou vários grupos alquilo inferior, hidroxil, hidroxil-sulfoniloxil, ou alcoxi inferior ou ariloxil eventualmente substituídos por um ou vários átomos de halogênio tal como o grupo trifluorometilo,

entendendo-se por radical alquilo inferior ou alquilo inferior, um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada comportando 1 a 6 átomos de carbono, e por grupos arilo ou heteroarilo, grupos mono- ou bicíclicos insaturados comportando 5 a 12 átomos integrando ou não no seu esqueleto de átomos de carbono um, dois ou três heteroátomos escolhidos entre azoto, oxigênio ou enxofre,

dos seus isômeros,

assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico e quando os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representam, cada um, um átomo de hidrogênio, dos seus sais de adição com uma base aceitável sob o ponto de vista farmacêuti-

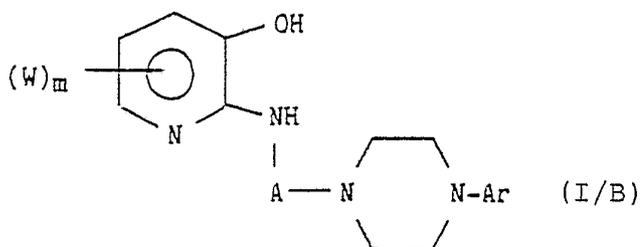




caso particular dos compostos de fórmula geral I na qual os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  considerados em conjunto com o átomo de azoto a que estão ligados formam um anel -O-CO-A-,

que se pode, eventualmente, separar nos seus isômeros e, eventualmente, salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,

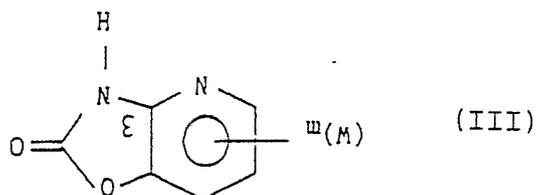
composto de fórmula geral I/A que se pode tratar, eventualmente, com uma solução aquosa de um agente alcalino, a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição do meio reaccional para se obter, após neutralização ou acidificação do meio reaccional e eventual purificação um composto de fórmula geral



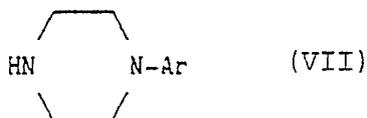
caso particular dos compostos de fórmula geral I na qual  $R_1$  e  $R_2$  representam, cada um, um átomo de hidrogênio, que, eventualmente, se pode separar nos seus isômeros e even-

tualmente, salificar, com um ácido ou uma base aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

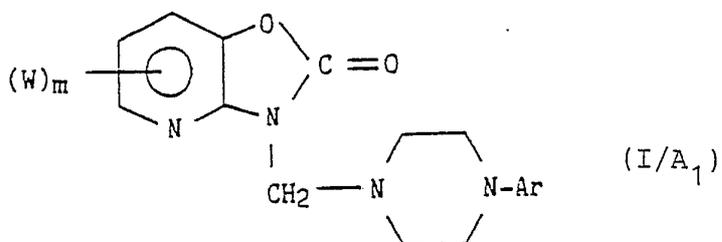
2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I/A na qual o símbolo A re apresenta um grupo CH<sub>2</sub>, caracterizado pelo facto de se dissolver no seio de um álcool alifático inferior, por um lado um composto de fórmula geral



na qual W e m têm os significados definidos antes, por outro lado um ligeiro excesso de um aril-piperazina de fórmula geral

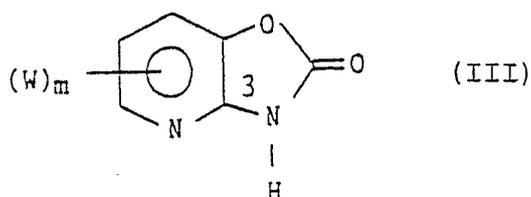


na qual Ar tem o significado definido antes, e por outro lado um excesso de formol, para se obter, após aquecimento da solução obtida a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição, eventual arrefecimento, repouso durante uma a duas horas, filtração e eventual cromatografia em coluna de sílica, um composto de fórmula geral

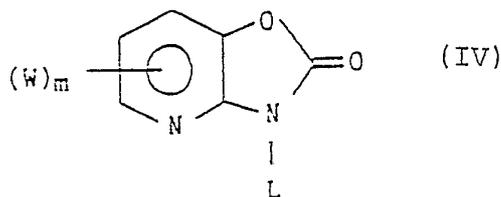


na qual W, m e Ar têm os significados definidos antes, que se pode, eventualmente, salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

3.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I/A, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral

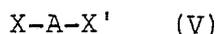


na qual W e m têm os significados definidos antes, com um hidróxido de metal alcalino em meio aquoso ou um alcoolato de metal alcalino em meio orgânico, para se obter um composto de fórmula geral



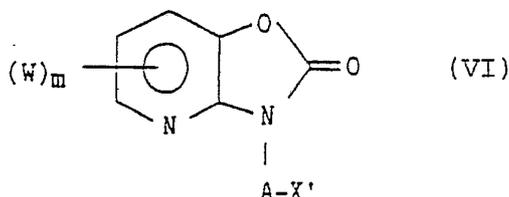
na qual W e m têm os significados definidos antes e

L representa um metal alcalino,  
que se condensa com composto de fórmula geral



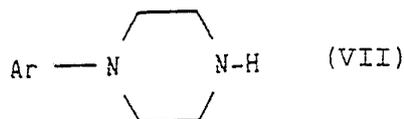
na qual A tem o significado definido antes e X e X' iguais ou diferentes representam, cada um, um átomo de halogênio,

preferencialmente sob atmosfera inerte, em meio orgânico, preferencialmente à temperatura de refluxo do dissolvente escolhido para se obter, após eventual extração e purificação mediante cromatografia, um composto de fórmula geral



na qual W, X', m e A têm os significados definidos antes,

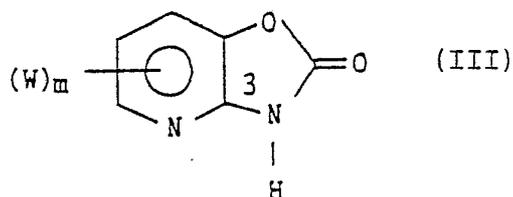
que se condensa, de preferência sob atmosfera inerte, com um composto de fórmula geral VII, preferencialmente em excesso.



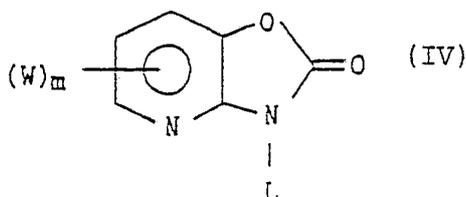
na qual Ar tem o significado definido antes, em meio orgânico, na presença de um excesso de uma amina terciária e à temperatura de refluxo do dissolvente escolhido para se obter, após arrefecimento, extração e eventualmente purifica-

ção mediante cristalização, um composto de fórmula geral I/A, que se pode, eventualmente, separar nos seus isômeros e, eventualmente, salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

4.- Processo de acordo com a reivindicação 3, para a preparação de compostos de fórmula geral I/A na qual o símbolo A representa um radical alquilo inferior de cadeia linear, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



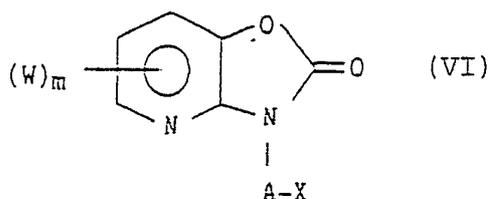
na qual W e m têm os significados definidos antes, com um hidróxido de metal alcalino em meio aquoso ou um alcoolato de metal alcalino em meio orgânico, para se obter um composto de fórmula geral



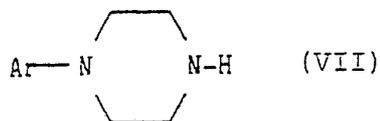
na qual W e m têm os significados definidos antes e L representa um metal alcalino, que se condensa com um composto de fórmula geral



na qual A tem o significado definido antes e X representa um átomo de halogênio, preferencialmente sob atmosfera inerte, em meio orgânico, de preferência à temperatura de refluxo do dissolvente escolhido para se obter, após eventual extração e purificação mediante cromatografia, um composto de fórmula geral



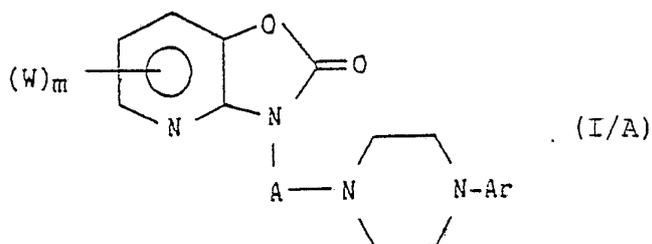
na qual W, X, m e A têm os significados definidos antes, que se condensa, de preferência sob atmosfera inerte com um composto de fórmula geral VII, preferencialmente em excesso



na qual Ar tem o significado definido antes, em meio orgânico, na presença de um excesso de uma amina terciária e à temperatura de refluxo do dissolvente escolhido para se obter, após arrefecimento, extração e purificação eventual mediante cristalização, um composto de fórmula geral I/A na qual o símbolo A representa uma cadeia alquílica linear, que se pode, eventualmente, separar nos seus isômeros e, even-

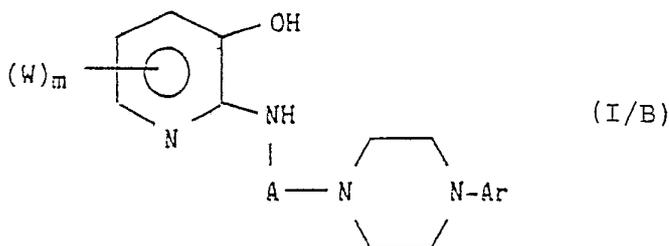
tualmente, salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico.

5.- Processo de acordo com a reivindicação 1 para a preparação de compostos de fórmula geral I/B, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



na qual W, m, A e Ar têm os significados definidos antes,

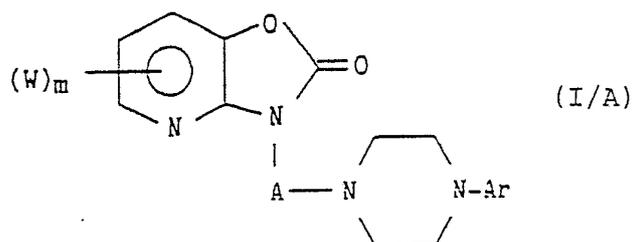
ou um dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, com um agente alcalino, em solução aquosa a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição do meio reaccional para se obter, após neutralização ou acidificação do meio reaccional, um composto de fórmula geral



na qual W, m, A, e Ar têm os significados definidos antes,

que, eventualmente, se salifica com um ácido ou uma base aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, após purificação eventual.

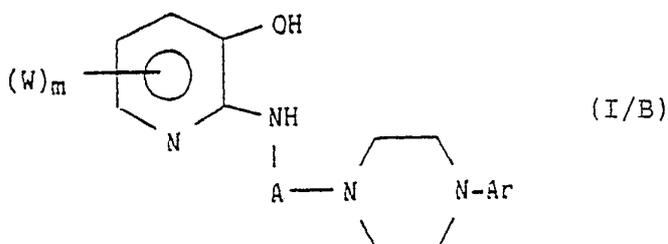
6.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral IA na qual os símbolos R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> considerados em conjunto formam um grupo CO:



na qual W, m, A e Ar têm os significados definidos antes,

dos seus isômeros, assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

7.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral



na qual  $W$ ,  $m$ ,  $A$  e  $Ar$  têm os significados definidos antes e  $R_1$  e  $R_2$  representam, cada um, um átomo de hidrogênio,

dos seus isômeros, assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo  $Ar$  representa um grupo fenilo eventualmente substituído por um átomo de halogéneo ou por um grupo alquilo inferior, hidroxil, hidroxil-sulfoniloxil ou alcoxil inferior, eles próprios eventualmente substituídos por um ou vários átomos de halogéneo, assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico quando os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representam, cada um, um átomo de hidrogênio, dos seus isômeros e dos seus sais de adição com uma base aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

9.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da [4-(3-trifluorometil-fenil)-1-piperazinil]-3-metil [3H] oxazolo [4,5b] piridinona-2, assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

10.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da (4-fenil-1-piperazinil)-3-metil [3H]-oxazolo [4,5b] piridinona-2, assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

11.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 3- { 2- [4-(3-trifluorometil-fenil)-1-piperazinil]-etil } [3H] oxazolo [4,5b] piridinona-2, assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

12.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 3- { 3- [4-(3-trifluorometil-fenil)-1-piperazinil]-propil } [3H] oxazolo [4,5b] piridinona-2, assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista far-

macêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

13.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 3-[2-(4-fenil-1-piperazinil)-etil] [3H] oxazolo[4,5b] piridinona-2, assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

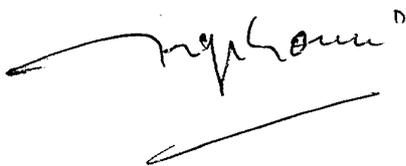
14.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 3-{ 2-[4-(2-piridil)-1-piperazinil]-etil} [3H] -oxazolo [4,5b] piridinona-2, assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos.

15.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação da 3-{ 2-[4-(2-pirimidinil)-1-piperazinil]-etil} [3H] oxazolo [4,5b] piridinona-2, assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente substituídos .

16.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a pre-

paração do 2-[2-(4-fenil-1-piperazinil)-etilamino]-3-piridinol,  
assim como dos seus sais de adição com um ácido ou uma base  
aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo  
facto de se utilizarem compostos iniciais correspondentemente  
substituídos.

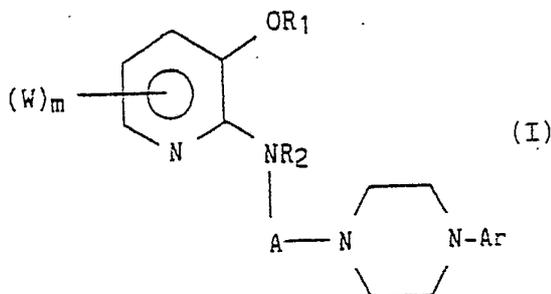
Lisboa, 6 de Agosto de 1990  
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. J. Sousa', is written over a horizontal line.

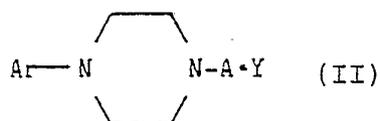
R E S U M O

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVOS DERIVADOS DE OXAZOLO-PIRIDINAS"

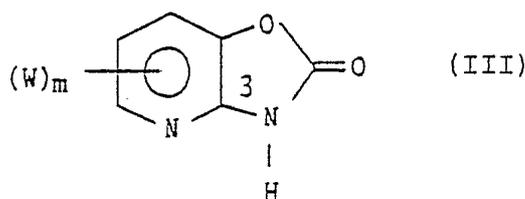
Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



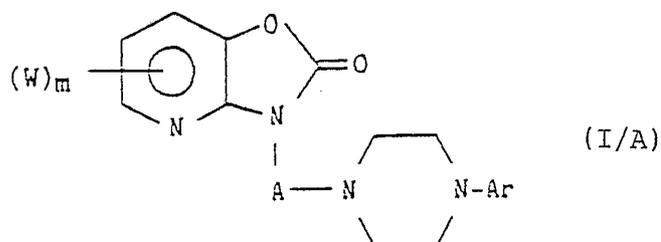
dos seus isômeros, assim como dos seus sais de adição com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, e quando os símbolos  $R_1$  e  $R_2$  representam, cada um, um átomo de hidrogênio, dos seus sais de adição com uma base aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, caracterizado pelo facto de se fazer reagir um composto de fórmula geral



após dissolução no seio de um dissolvente orgânico, com um composto de fórmula geral



de preferência sob a forma do seu derivado sodado na posição 3 de adição em 3 a um metal alcalino para se obter, após aquecimento do meio reaccional, arrefecimento, filtração, evaporação do meio reaccional, retoma com água, extracção com um dissolvente orgânico e eventualmente purificação mediante cromatografia em coluna de sílica, um composto de fórmula geral

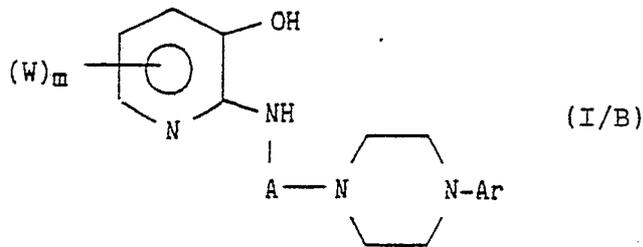


que se pode, eventualmente, separar nos seus isómeros e, eventualmente, salificar com um ácido aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,

derivado de fórmula geral I/A que se pode tratar, eventualmente,

4.

com uma solução aquosa de um agente alcalino, a uma temperatura compreendida entre a temperatura ambiente e a temperatura de ebulição do meio reaccional para se obter, após neutralização de acidificação do meio reaccional e eventual purificação, um composto de fórmula geral



que, eventualmente, se pode separar nos seus isómeros e, eventualmente, salificar com um ácido ou uma base aceitável sob o ponto de vista farmacêutico..

Os compostos preparados pelo processo de acordo com a presente invenção são úteis como medicamentos.

Lisboa, 6 de Agosto de 1990

Recebeu a propriedade Industrial

*Handwritten signature*