

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 98.003

REQUERENTE: MERCK & CO., INC., norte-americana, industrial, com sede em Rahway, New Jersey, 07065-0906, Estados Unidos da América do Norte

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVAS PIRIDINONAS INIBIDORAS DE TRANSCRIPTASE REVERSA DE HIV"

INVENTORES: JACOB M. HOFFMAN, JR., CLARENCE S. ROONEY, WOLFRED S. SAARI, JOHN S. WAI, THERESA M. WILLIAMS, DONA L. BAMBERGER e JAMES H. JONES, residentes nos Estados Unidos da América do Norte

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883. Estados Unidos da América do Norte, em 18 de Junho de 1990, sob os Nos. 539,643 e 539,681 e em 25 de Janeiro de 1991, sob o No. 646,131

98.002

15

MERCK & CO., INC.

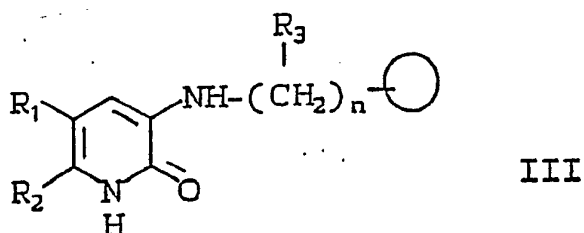
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE NOVAS PIRIDINONAS INIBIDORAS DE
TRANSCRIPTASE REVERSA DE HIV"

MEMÓRIA DESCRITIVA

Resumo

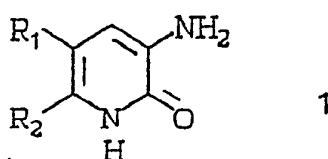
O presente invento diz respeito a um processo de preparação de novas piridinonas que inibem a transcriptase reversa de HIV, e são úteis para a prevenção ou tratamento da infecção por HIV e no tratamento de SIDA, quer sob a forma de compostos, de sais farmacêuticamente aceitáveis, de ingredientes para composições farmacêuticas, quer estejam ou não em combinação com outros agentes antivirais, anti-infecciosos, imunomoduladores, antibióticos ou vacinas. São também descritos os métodos para o tratamento de SIDA e métodos para a prevenção e tratamento de infecção por HIV.

Os compostos agora preparados apresentam, por exemplo, a fórmula (III):

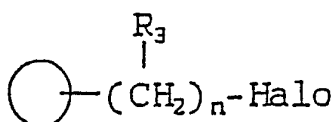


em que n é 1-4; R_1 é, por exemplo, alquilo C_{1-8} ; R_2 é, por exemplo, H, metilo ou etilo; R_3 é H ou alquilo C_{1-8} ; o círculo incluído na fórmula é arilo ou heterociclilo, substituído ou insubstituído.

O processo consiste, por exemplo, em se condensar o composto (1):



com o composto (2):



por meio de alquilação de modo a dar origem a um composto de fórmula (III).

Este pedido de patente é uma combinação dos Casos da Merck 18122IB e 18131. Este caso está relacionado com os Casos da Merck 18122, 18122IA, 18131, 18132, 18132IA, 18212, 18212IA, 18317, 18376, 18377 e 18379.

O presente invento diz respeito a compostos que inibem a transcriptase reversa codificada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou aos seus sais farmacêuticamente aceitáveis que são úteis na prevenção de infecções por HIV, no tratamento de infecções por HIV e no tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) resultante. O invento diz também respeito a composições farmacêuticas contendo os compostos e a um método de utilização dos presentes compostos e de outros agentes no tratamento da SIDA e de infecções virais por HIV.

ANTECEDENTES DO INVENTO

Um retrovírus designado vírus da imunodeficiência humana (HIV) é o agente etiológico da doença complexa que inclui a destruição progressiva do sistema imunitário (síndrome da imunodeficiência adquirida: SIDA) e a degeneração do sistema nervoso central e periférico. Este vírus era previamente conhecido como LAV, HTLV-III ou ARV. Uma característica comum da replicação de retrovírus é a transcrição reversa do genoma de RNA por uma transcriptase reversa para gerar cópias de DNA de sequências de HIV, um passo requerido na replicação viral. É conhecido que alguns compostos são inibidores da transcriptase reversa e são agentes eficazes no tratamento da SIDA e doenças semelhantes, por exemplo azidotimidina ou AZT.

A determinação da sequência de nucleótidos do HIV revela a presença de um gene pol numa grelha de leitura ("reading frame") aberta [Ratner, L. et al., Nature, 313, 277 (1985)]. A

homologia das sequências de aminoácidos demonstra que a sequência pou codifica a transcriptase inversa, uma endonuclea-
se e uma protease de HIV [Toh, H. et al., EMBO J. 4, 1267 (1985);
Power, M.D. et al., Science, 231, 1567 (1986); Peral, L.H. et
al., Nature 329, 351 (1987)].

Os requerentes demonstram que os compostos de acordo com este invento são agentes inibidores da transcriptase reversa de HIV. A inibição é muito específica, visto que há uma inibição pequena ou não há nenhuma inibição das transcriptases reversas do AMV, MMLV ou SIV. Para além disso, os compostos do presente invento não requerem bio-activação para serem eficazes. Eles são também geralmente mais potentes do que AZT.

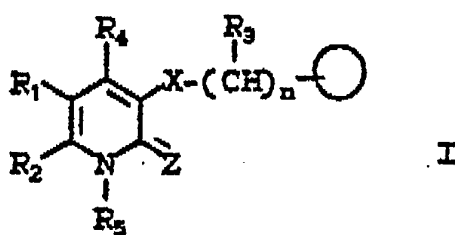
BREVE DESCRICAO DO INVENTO

São revelados compostos de fórmula I, tal como são aqui definidos. Este compostos são úteis na inibição da transcriptase reversa de HIV, na prevenção de infecção por HIV, no tratamento de infecção por HIV e no tratamento da SIDA e/ou ARC, quer sob a forma de compostos, sais farmaceuticamente aceitáveis (quando apropriado), ingredientes de composições farmacêuticas, em combinação ou não com outros agentes antivirais, agentes anti-infecciosos, agentes imunomoduladores, antibióticos ou vacinas. São também revelados métodos de tratamento da SIDA, métodos de prevenção de infecção por HIV e métodos de tratamento de infecção por HIV.

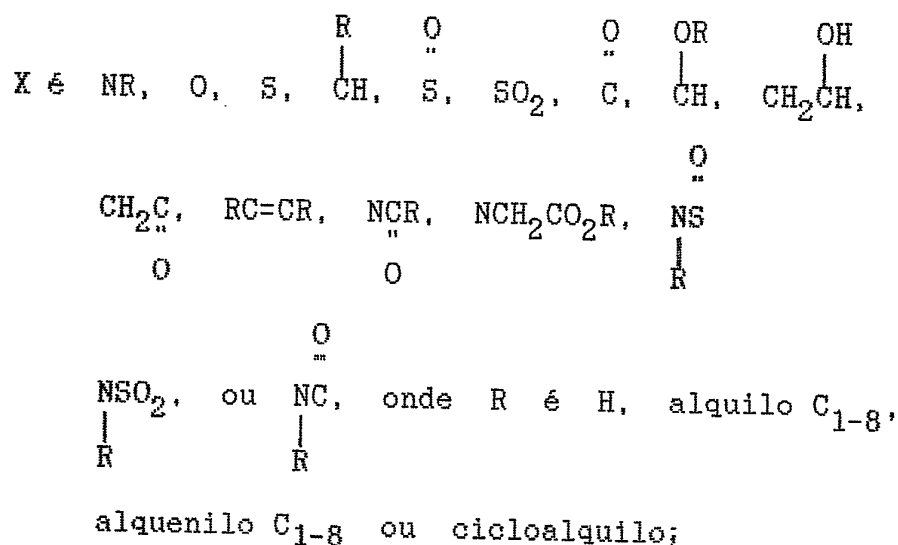
DESCRICAO FORMENORIZADA DO INVENTO E DOS MODELOS DE REALIZACAO PREFERIDO

Este invento está relacionado com a utilização de compostos de fórmula I, de suas combinações, ou de seus sais

farmaceuticamente aceitáveis, na inibição da transcriptase reversa de HIV, na prevenção da infecção por HIV e no tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) resultante. Os compostos de fórmula I são definidos como se segue:



em que



Z é O, S ou NR_x em que R_x é H ou alquilo C_{1-8} ;

n é 0-4;

R_1 , R_2 e R_4 são iguais ou diferentes e são independentemente

- (i) H;
- (ii) alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{3-8} , qualquer um dos quais está insubstituído ou substituído com um ou dois de alcoxi C_{1-3} , alquil C_{1-4} -amino, di(alquil C_{1-4})-amino, alquil C_{1-3} -tio, hidroxil, amino, carbonilo, aminocarbonilo, ou oximido, ou um a cinco de halo;
- (iii) alquil C_{1-5} -tio;
- (iv) alquil C_{1-5} -sulfinilo;
- (v) alquil C_{1-5} -sulfonilo;
- (vi) alcoxi C_{1-5} ;
- (vii) alcoxi C_{1-5} -carbonilo;
- (viii) ciano;
- (ix) halo; ou
- (x) arilo;

ou R_1 e R_4 podem, conjuntamente, formar um anel cicloalquilo contendo 5-7 membros;

ou R_1 e R_2 podem, conjuntamente, formar um anel cicloalquilo contendo 5-7 membros;

e R_3 ou R_5 são iguais ou diferentes e são independentemente

- (i) H;
- (ii) alquilo C_{1-8} ;
- (iii) alquenilo C_{1-8} ;
- (iv) cicloalquilo C_{3-8} ;



é arilo ou heterociclo cada um insubstituído ou substituído com um ou mais de

- (i) alquilo C_{1-6} insubstituído ou substituído com um ou mais de A, em que A é halo, hidroxí, hidroxi-alquilo C_{1-4} , amino, alquil C_{1-4} -amino, di(alquil C_{1-6})-amino, alcoxi C_{1-6} ou arilo;
- (ii) alquenilo C_{1-6} insubstituído ou substituído com um ou mais de A;
- (iii) cicloalquilo C_{3-6} insubstituído ou substituído com um ou mais de A;
- (iv) alcoxi C_{1-6} insubstituído ou substituído com um ou mais de A;
- (v) arilo;
- (vi) amino;

- (vii) alquil C₁₋₆-amino;
- (viii) di(alquil C₁₋₆)-amino;
- (ix) amino-alquilo C₁₋₈;
- (x) alquil C₁₋₈-amino-alquilo C₁₋₈;
- (xi) di(alquil C₁₋₆)-amino-alquilo C₁₋₈;
- (xii) alcoxi C₁₋₆-carbonilo;
- (xiii) aminocarbonilo;
- (xiv) alquil C₁₋₆-aminocarbonilo;
- (xv) di(alquil C₁₋₆)-aminocarbonilo;
- (xvi) alquil C₁₋₅-tio;
- (xvii) alquil C₁₋₅-sulfinilo;
- (xviii) alquil C₁₋₅-sulfonilo;
- (xix) hidroxi;
- (xx) halo;
- (xxi) CN; ou
- (xxii) NO₂;

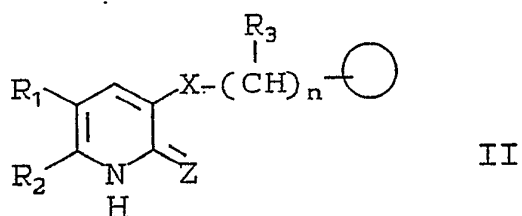
com as condições de

I. R_1 e R_2 ou ambos são não substituídos com OH; e

II. heterociclo não é ftalimida;

ou um seu sal, hidrato ou éster, farmacêuticamente aceitáveis.

Um primeiro modelo de realização é constituído por compostos da fórmula:



em que

X é NH, O, S, ou CH_2 ;

Z é O ou S;

n é 1-4;

R_1 é

(i) alquilo C_{1-8} , insubstituído ou substituído com um ou dois de alcoxi C_{1-3} , halo, amino, alquil - C_{1-4} -amino, di(alquil C_{1-4})-amino ou alquil - C_{1-3} -tio;

(ii) alquil C_{1-3} -tio;

(iii) alcoxi C_{1-3} ;

(iv) halo;

R_2 é H, metilo ou etilo, insubstituído ou substituído com um ou dois de metoxi, amino, metilamino, dimetilamino ou metiltio;

R_3 é H ou alquilo C_{1-8} ;



é arilo ou heterociclo, cada um insubstituído ou substituído com um ou mais de

(a) alquilo C_{1-6} ;

(b) alcoxi C_{1-6} insubstituído ou substituído com hidroxi-alquilo C_{1-4} ;

(c) amino;

(d) alquil C_{1-6} -amino;

(e) di(alquil C_{1-6})-amino;

(f) amino-alquilo C_{1-8} ;

(g) alquil C_{1-8} -amino-alquilo C_{1-8} ;

- (h) di(alquil C_{1-6})-amino-alquilo C_{1-8} ;
- (i) hidroxilo;
- (j) halogênio;
- (k) CN; ou
- (l) NO_2 ;

com as condições de

- I. R_1 e R_2 ou ambos são não substituídos com OH; e
- II. heterociclo não é ftalimida;

Um segundo modelo de realização é limitado adicionalmente a compostos em que

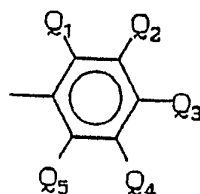
R_1 é alquilo C_{1-4} ;

R_2 é H ou CH_3 ;

arilo é

- (a) naftilo, insubstituído ou substituído com um ou mais de alquilo C_{1-6} , halogênio ou hidroxilo;
- (b) fenilo, insubstituído ou substituído com um ou mais de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogênio ou hidroxilo; ou
- (c) bifenilo.

Um terceiro modelo de realização é constituído por compostos da fórmula II, adicionalmente limitados a arilo ser



em que

Q_1 é alcoxi C_{1-2} ;

Q_2 , Q_3 , Q_4 e Q_5 são independentemente seleccionados a partir de H, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-2} , halogénio, CN ou NO_2 .

Um quarto modelo de realização é constituído por compostos do segundo modelo de realização, adicionalmente limitados a arilo ser 2-naftilo, 2-naftilo substituído com metilo, 2-naftilo substituído com cloro; fenilo; 2-hidroxifenilo, 2-hidroxifenilo substituído com metilo, 2-hidroxifenilo substituído com cloro, 2-metoxi-5-etilfenilo, 2-metoxi-4,5-dimetilfenilo, ou 2,6-dimetoxifenilo.

Um quinto modelo de realização é constituído por compostos, adicionalmente limitados aqueles em que arilo é 2-naftilo, fenilo ou 2-hidroxifenilo.

Um sexto modelo de realização é constituído por compostos do quarto modelo de realização, adicionalmente limitados a arilo ser 2-metoxi-5-etilfenilo, 2-metoxi-4,5-dimetilfenilo, ou 2,6-dimetoxifenilo.

Um sétimo modelo de realização é constituído por compostos da Fórmula I ou II, em que heterociclo é tienilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, piridilo insubstituído ou substituído com um ou mais de alcoxi C_{1-2} ou alquilo C_{1-3} ou hidroxialquilo, piridinonilo, pirazinilo, benzotienilo, quinolilo, 5,6,7,8-tetra-hidroquinolilo, isoquinolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo insubstituído ou substituído com um ou mais de alquilo C_{1-6} ou halogénio ou hidroxilo, 4,5,6,7-tetra-hidrobenzoxazolilo, naft[3,2-d]oxazolilo, oxazolo[4,5-b]piridilo, cromona, ou ou benzopirimidona.

Um oitavo modelo de realização cobre compostos adicionalmente limitados a heterociclo ser 2-oxazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo insubstituído ou substituído com um ou mais de alcoxi C_{1-2} ou alquilo C_{1-3} , 2-benzotienilo, 2-quinolilo, 2-benzimidazolilo, 2-benzofuranilo, 2-benzotiazolilo, 2-oxazolo[4,5-b]piridilo, ou 2-benzoxazolilo insubstituído ou substituído com um ou mais de metilo, halogénio ou hidroxilo.

Um oitavo modelo de realização cobre compostos adicionalmente limitados a heterociclo ser 2-metoxi-5,6-dimetil-3-piridilo, 2-metoxi-5-etil-6-metil-3-piridilo, 3-metoxi-5,6-dimetil-2-piridilo, 2-benzoxazolilo, 7-metil-2-benzoxazolilo, 4,7-dimetil-2-benzoxazolilo, 7-cloro-2-benzoxazolilo, 4,7-dicloro-2-benzoxazolilo, 4,7-difluoro-2-benzoxazolilo, 4-fluoro-2-benzoxazolilo, ou 4-cloro-2-benzoxazolilo.

Um grupo de compostos preferidos deste invento inclui os, mas não está limitado aos, da lista que se segue:

3-[(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]amino-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-{[(4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)metil]amino}-5-etil-6-metil-
-2-(1H)-piridinona;

3-{[(7-clorobenzoxazol-2-il)metil]amino}-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-{[(7-metilbenzoxazol-2-il)metil]amino}-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-{[(4-fluorobenzoxazol-2-il)metil]amino}-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-{[(7-fluorobenzoxazol-2-il)metil]amino}-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-{[(benzoxazol-2-il)metil]amino}-5-etil-6-metil-2-(1H)-pi-
ridinona;

3-{[(4-clorobenzoxazol-2-il)metil]amino}-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-{[(4-fluoro-7-clorobenzoxazol-2-il)metil]amino}-5-etil-6-
-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridino-
tiona;

3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(4-metilbenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(7-metilbenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(5-etil-2-metoxi-6-metil-3-piridinometil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(5-(2-hidroxietil)-2-metoxi-6-metil-3-piridinometil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(5-(1-hidroxietil)-2-metoxi-6-metil-3-piridinometil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(5,6-dimetil-2-metoxi-3-piridinometil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(5-etil-2-metoxibenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(2-metoxi-4,5-dimetilbenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(2,6-dimetoxibenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-{[(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]amino}-5-metiltio-6-
-metil-2-(1H)-piridinona;

3-{[(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]tio}-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-[N-(2-metoxi-5-metilbenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-
-piridinona;

3-[(5-etil-2-metoxi-6-metil-3-piridinometil)amino]-5-ciclo-
propil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(2-metoxi-4-metilbenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-
-piridinona;

3-{N-[(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]-N-metilamino}-5-
-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-propil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-piri-
dino-2(1H)-tiona; ou

3-[2-(7-fluororobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-piridi-
no-2(1H)-tiona;

ou um seu éster farmacêuticamente aceitável.

Outro de compostos preferidos deste invento inclui os,
mas não está limitado aos, da lista que se segue:

3-{[(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]amino}-5-etil-6-metil-
-2-(1H)-piridinona;

3-{[(4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)metil]amino}-5-etil-6-metil-
-2-(1H)-piridinona;

3-{[(7-clorobenzoxazol-2-il)metil]amino}-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-{[(7-metilbenzoxazol-2-il)metil]amino}-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-[2-(4,7-difluorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-[2-(4-fluorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-
-piridinona;

3-[2-(4-clorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-pi-
ridinona;

3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridino-
na;

3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridino-
tiona;

3-[N-(5-etil-2-metoxi-6-metil-3-piridinometil)amino]-5-etil-
-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(5,6-dimetil-2-metoxi-3-piridinometil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(5-etil-2-metoxibenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(2-metoxi-4,5-dimetilbenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona; ou

3-[N-(2,6-dimetoxibenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

ou seus ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

Um grupo de compostos mais preferidos deste invento inclui os, mas não está limitado aos, da lista que se segue:

3-[N-(5-etil-2-metoxibenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(2-metoxi-4,5-dimetilbenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(5,6-dimetil-2-metoxi-3-piridilmetil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[[4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]tio]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinotona;

3-[2-(4,7-difluorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(5-etil-2-metoksi-6-metil-3-piridinometil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(4-metilbenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[[4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)metil]amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[[4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(7-fluorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridin-2-(1H)-ona;

3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinotona;

3-[N-(2-metoksi-5-metilbenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[(5-etil-2-metoxi-6-metil-3-piridinometil)amino]-5-ciclopropil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-{ [(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]amino}-5-metiltio-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(2-metoxi-4-metilbenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

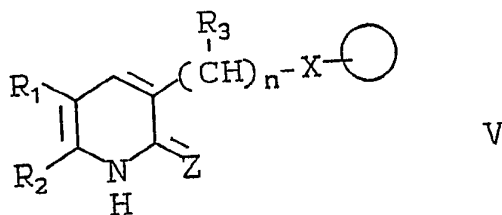
3-[N-(2,6-dimetoxibenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-{N-[(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]-N-metilamino}-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona; ou

3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-propil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

ou seus ésteres farmacêuticamente aceitáveis.

Compostos com um ligador transposto são também cobertos por este invento. Tais compostos incluem os da fórmula:



em que

X é NH, O, S;

Z é O ou S;

n é 1-4;

R₁ é

- (i) alquilo C₁₋₈, insubstituído ou substituído com um ou dois de alcoxi C₁₋₃, halo, alquil C₁₋₄-amino, di(alquil C₁₋₄)-amino ou alquil C₁₋₃-tio;
- (ii) alquil C₁₋₃-tio;
- (iii) alcoxi C₁₋₃;
- (iv) halo;

R₂ é H, metilo ou etilo, insubstituído ou substituído com um ou dois de metoxi, amino, metilamino, dimetilamino ou metiltio;

R₃ é H ou alquilo C₁₋₈;

-O

é arilo ou heterociclo, cada um insubstituído ou substituído com um ou mais de

- (a) alquilo C₁₋₆;

- (b) alcoxi C_{1-6} insubstituído ou substituído com hidroxi-alquilo C_{1-4} ;
- (c) amino;
- (d) alquil C_{1-6} -amino;
- (e) di(alquil C_{1-6})-amino;
- (f) amino-alquilo C_{1-8} ;
- (g) alquil C_{1-8} -amino-alquilo C_{1-8} ;
- (h) di(alquil C_{1-6})-amino-alquilo C_{1-8} ;
- (i) hidroxilo; ou
- (j) halogénio,

com a condição de heterociclo não ser ftalimida.

Um modelo de realização do presente invento é constituído pelos compostos de Fórmula V limitados como se segue:

R_1 é alquilo C_{1-4} ;

R_2 é H ou CH_3 ;

arilo é

- (a) naftilo, insubstituído ou substituído com um ou mais de alquil C_{1-6} , halogénio ou hidroxilo;

(b) fenilo, inssubstituído ou substituído com um ou mais de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halogénio ou hidroxilo; ou

(c) bifenilo.

Um segundo modelo de realização é constituído por compostos adicionalmente limitados, em que arilo é 2-naftilo, 2-naftilo substituído com metilo, 2-naftilo substituído com cloro; fenilo; 2-hidroxifenilo, 2-hidroxifenilo substituído com metilo, 2-hidroxifenilo substituído com cloro.

Um terceiro modelo de realização engloba compostos adicionalmente limitados, em que arilo é 2-naftilo, fenilo ou 2-hidroxifenilo.

Um quarto modelo de realização engloba compostos de Fórmula V, em que heterociclo é tienilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, piridilo, pirazinilo, benzotienilo, quinolilo, isoquinolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo inssubstituído ou substituído com um ou mais de alquilo C_{1-6} ou halogénio ou hidroxilo, naft[3,2-d]oxazolilo, oxazolo[4,5-b]piridilo, cromona, ou ou benzopirimidona.

Um quinto modelo de realização cobre compostos tendo o heterociclo adicionalmente limitado a 2-oxazolilo, 2-piridilo, 2-benzotienilo, 2-quinolilo, 2-benzimidazolilo, 2-benzofuranilo, 2-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 2-benzoxazolilo substituído com metilo, 2-benzoxazolilo substituído com halo, 2-benzoxazolilo substituído com hidroxilo, ou 2-oxazolo[4,5-b]piridilo.

Os compostos do presente invento, podem ter centros assimétricos e ocorrer sob a forma de racematos, misturas

racêmicas e como distereómeros individuais, estando todas as formas isoméricas abrangidas pelo presente invento.

Quando qualquer variável (por exemplo, arilo, heterociclo, R^1 , R^2 , R^3 , etc.) ocorre mais de uma vez em qualquer constituinte ou na fórmula I, a sua definição em cada ocorrência é independente da sua definição para qualquer outra ocorrência. Também só são permitidas combinações de substituintes e/ou variáveis se de tais combinações resultarem compostos estáveis.

Na acepção em que é aqui usado e salvo indicação em contrário, o termo "alquilo" deve ser entendido como incluindo grupos hidrocarboneto alifático saturados tanto de cadeia linear como de cadeia ramificada com o número especificado de átomos de carbono; "alcoxi" representa um grupo alquilo com o número de átomos de carbono indicado ligado através de uma ponte de oxigênio; "Halogênio" ou "halo", na acepção em que é aqui usado, significa fluoro, cloro, bromo e iodo. "Alquenilo" deve ser entendido como incluindo cadeias hidrocarboneto de configuração quer linear quer ramificada e um ou mais ligações carbono-carbono não saturadas que podem ocorrer em qualquer ponto estável ao longo da cadeia, tais como etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo e outros análogos.

Na acepção em que é aqui usado e salvo indicação em contrário, o termo "arilo" deve ser entendido como significando qualquer anel de carbono estável monocíclico, bicíclico ou tricíclico com até 7 membros em cada anel, em que pelo menos um anel é aromático. Exemplos de tais elementos arilo incluem fenilo, naftilo, tetr-hidronaftilo, bifenilo, fenantrilo, antrilo e acenaftilo.

O termo "heterociclo" ou "heterocíclico", na acepção em que é aqui usado salvo indicação em contrário, representa um anel heterocíclico monocíclico estável com 5 a 7 membros ou um anel heterocíclico bicíclico estável com 8 a 11 membros ou um anel heterocíclico tricíclico estável com 11 a 15 membros que está, quer saturado, quer insaturado, e que consiste em átomos de carbono e entre um e quatro heteroátomos seleccionados do grupo constituído por N, O e S, e em que os heteroátomos de azoto e enxofre podem estar facultativamente oxidados, e o heteroátomo de azoto pode estar facultativamente quaternizado, e incluindo qualquer grupo bicíclico em que qualquer dos anéis heterocíclicos atrás definidos está condensado com um anel de benzeno. O anel heterocíclico pode estar ligado a qualquer heteroátomo ou átomo de carbono de que resulte a criação de uma estrutura estável. Exemplos de tais elementos heterocíclicos incluem piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, tetra-hidrofurilo, benzofuranilo, tetra-hidropiranilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfona e oxadiazolilo. "Heterociclo" não inclui ftalimida. Piridin-2(1H)-ona é o mesmo que 2(1H)-piridinona.

Nos compostos de fórmula I, R_1 , R_2 e R_3 incluem os, mas não estão limitados aos, substituintes que se seguem, listados sob a forma da tabela que se segue:

TABELA

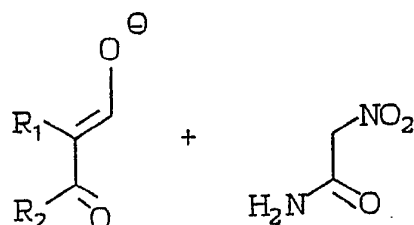
R_1	R_2	R_2
CH_3	H	H
CH_2OCH_3	H	H
CH_2NHCH_3	H	H
CH_2CH_3	H	H
CH_2CH_2Cl	H	H
$CH_2CH_2NHCH_3$	H	H
CH_3	CH_3	H
CH_2OCH_3	CH_3	H
CH_2NHCH_3	CH_3	H
CH_2CH_3	CH_3	H
CH_2CH_2Cl	CH_3	H
$CH_2CH_2NHCH_3$	CH_3	H
OCH_3	CH_3	H
Cl	H	H
Cl	CH_3	H
Cl	CH_2CH_3	H
CH_3	CH_2CH_3	H
CH_2OCH_3	CH_2CH_3	H
CH_2NHCH_3	CH_2CH_3	H
CH_2CH_3	CH_2CH_3	H
CH_2CH_2Cl	CH_2CH_3	H
$CH_2CH_2NHCH_3$	CH_2CH_3	H
CH_2CH_3	CH_3	CH_3
CH_2CH_2Cl	CH_3	CH_2CH_3
$CH_2CH_2NHCH_3$	CH_3	$CH_2CH(CH_3)CH_3$
CH_2CH_3	Cl	CH_3

TABELA (CONTINUAÇÃO)

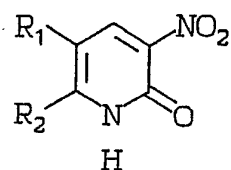
R ₁	R ₂	R ₂
CH(CH ₃)CH ₃	H	H
CH(CH ₃)CH ₃	CH ₃	H
CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ CH ₃	H
CH(CH ₃)CH ₃	CH ₂ CH ₃	CH ₃
terc-butilo	H	H
terc-butilo	CH ₃	H
terc-butilo	CH ₂ CH ₃	H
terc-butilo	CH ₂ CH ₃	CH ₃
ciclopropilo	H	H
ciclopropilo	CH ₃	H
ciclopropilo	CH ₂ CH ₃	H
ciclopropilo	CH ₂ CH ₃	CH ₃

Na síntese das amino-piridonas (3) deste invento, podem ser seguidos os procedimentos e protocolos da patente dos E.U.A. 3 721 676 para a preparação de muitos intermediários bem como de alguns produtos ftalimida, patente essa que está incorporada, como referência, para essas finalidades. Os requerentes proporcionam nesta Memória Descritiva os métodos de síntese preferidos, a seguir apresentados.

A 3-nitropiridona do primeiro passo na síntese de 3 pode ser formada por uma condensação e ciclização simultâneas de

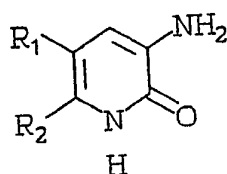


na presença de uma base tal como acetato de piperidínio. A nitroacetamida é preparada de acordo com Brownstein, S.K., J. Org. Chem. 23, 113 (1958). Os produtos 3-nitropiridona do primeiro passo podem ser também preparados por nitração directa de piridonas 3-insubstituídas. O produto 3-nitropiridona do primeiro



1

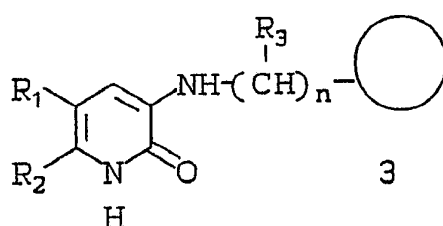
é reduzido a



2

num segundo passo, de preferência por meio de redução catalítica (quando não estão presentes átomos de enxofre) na presença de, por exemplo, gás H₂ e catalisador de Pd sobre carbono num solvente tal como etanol. Ver, por exemplo, Okafot, C.O. *et al.*, J. Heterocyclic Chem. 20, 199 (1983). Alternativamente, a redução do

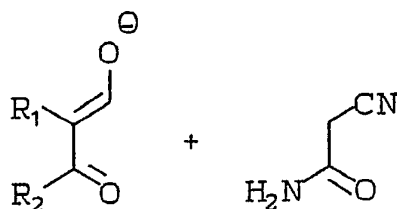
segundo passo (incluindo quando estão presentes átomos de enxofre) pode ser levada a cabo por meios químicos, por exemplo com NaSH, Na₂S₂O₄, Fe + CaCl₂, H₂S, ou Sn + HCl. A redução com ferro na presença de cloretos de cálcio é descrita em Okafor, C.O., J. Org. Chem. 47, 592 (1982). Um terceiro passo, o processo final que dá origem aos compostos deste invento,



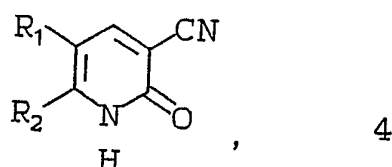
envolve uma reacção de acoplamento, quer por alquilação com um haleto de alquilo quer por meio de uma alquilação redutora com um aldeído.

Os derivados carba (9), tendo pontes alquilenos entre o anel piridona e a entidade heterocíclica ou aromática ligada na posição 3, podem ser preparados pelos métodos que se seguem, sendo o primeiro o método preferido.

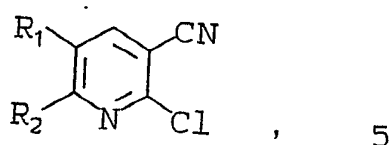
Num primeiro passo é preparada a 3-ciano-2-(1H)-piridinona por meio de uma condensação e ciclização simultâneas de



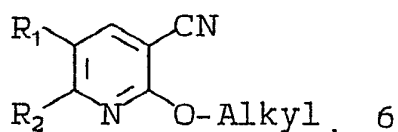
na presença de uma base tal como acetato de piperidínio ou acetato de pirrolidina. A 3-ciano-2(1H)-piridona resultante,



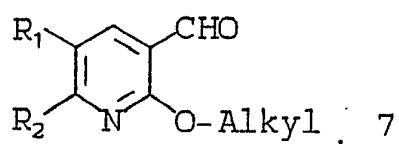
é aquecida na presença de pentacloreto de fósforo e/ou POCl_3 de modo a formar a cloro-piridina correspondente,



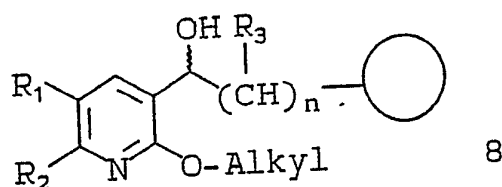
um método convencional para converter piridonas em cloropiridinas. O PBr_3 é útil para a preparação do derivado bromo correspondente do produto 5. O produto 5 é em seguida sujeito a substituição nucleofílica para ligar um grupo protector alcoxi:



A redução na presença de, por exemplo, hidreto de di-isobutilaluminio, dá origem a

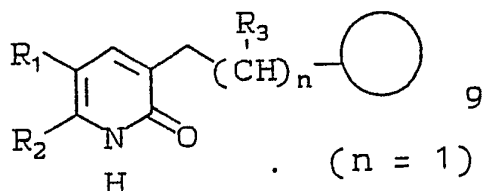


que é um método convencional de redução de nitrilos a aldeídos. Um agente de redução alternativo para a síntese de 7 é o hidreto de lítio e triálcoxi-alumínio. A condensação na presença de base a temperatura muito baixa (de preferência a pelo menos -100°C) com arilo substituído com alquilo ou heterociclo substituído com alquilo dá origem a



(n = 1).

As condições variarão com o heterociclo a ser ligado. (A via de Wittig, *infra*, é preferível quando n é mais do que 1.) A desidratação do álcool, e a desalquilação seguida por hidrogenação resulta nos compostos do invento, em que X = CH₂,

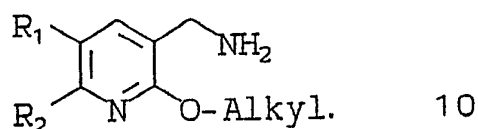


A desalquilação é tipicamente levada a cabo com hidrocloreto de piridina na presença de calor. A desidratação não necessita de ocorrer na mesma reacção, mas pode ser realizada separadamente por meio de métodos convencionais. O catalisador padrão para a hidrogenação para produzir o produto 9 é o paládio, mas pode ser substituído por outros metais nobres. Alternativamente, a hidrogenação pode ser levada a cabo com di-imida ou níquel Raney. O BCl_3 ou BBr_3 , a baixa temperatura, pode ser útil para realizar a desalquilação sem desidratação. A desalquilação pode também ser levada a cabo com KI em ácido acético glacial.

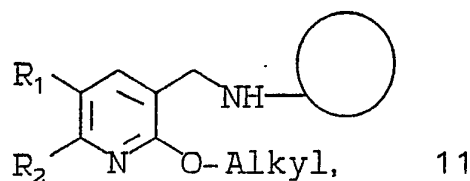
Uma segunda variação alternativa nos 3 passos finais é a via de Wittig, em que um derivado aldeído (produto 7 anterior) é feito reagir com arilo ou heterociclo, cada um deles substituído com alquilenotrifenílfosforano. A condensação resultante dá origem a uma ponte alquilenotrifenílfosforano, a qual é em seguida hidrogenada de modo a produzir os compostos produto 9 anteriormente referidos. A vantagem da via de Wittig é que ela é preferível para a síntese de compostos de fórmula 9 em que n é 2 ou mais, i.e. com pontes alquilenotrifenílfosforano mais compridas. É útil quando $n=1$. De igual modo, a via de Wittig é preferível para compostos de Fórmula I que têm substituintes lábeis no heterociclo, particularmente halogénios.

Um terceiro e mais comprido método para a preparação de derivados carba está ilustrada no Exemplo 4. Resumidamente, o nitrilo (4) é hidrolisado com ácido até ao correspondente ácido carboxílico. Em seguida é realizada uma conversão em três passos num álcool, seguida pela oxidação até ao aldeído 7. A condensação do anel arilo/heterociclo é em seguida levada a cabo com o aldeído resultante como anteriormente descrito.

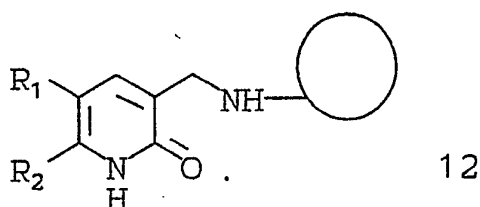
Os derivados com a cadeia amino de ligação transposta (12) são preparados a partir do produto 6 anterior. A hidrogenação com, por exemplo, paládio sobre carbono, produz



Outros métodos de hidrogenação do produto 6 incluem a reacção com LiAlH_4 . A substituição nucleofílica subsequente com um arilo halogenado apropriadamente activado ou com um heterociclo halogenado apropriadamente activado produz a amina secundária,

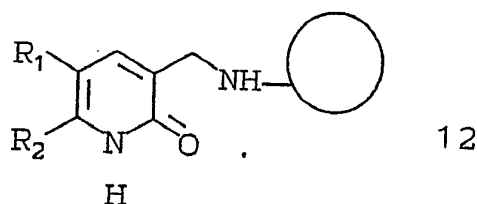


a qual é desalquilada com, por exemplo, piridina·HCl e calor, de modo a produzir os compostos deste invento:

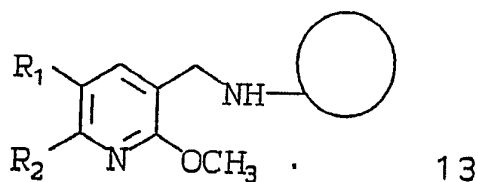


Isto está especificamente ilustrado no Exemplo 10.

Alternativamente, os derivados com a cadeia amino de ligação transposta (12) são preparados a partir do produto 7 anterior, por meio de uma sequência de aminação redutora com arilo substituído com amino ou heterociclo substituído com amino. O produto inicial da condensação catalisada por ácidos é reduzido com, por exemplo, NaBH_4 ou NaCNBH_3 de modo a produzir

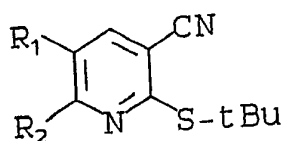


A desalquilação produz os compostos piridinona.



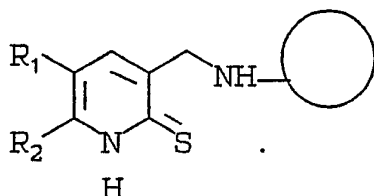
Tipicamente, este passo final é levado a cabo com piridin·HCl na presença de calor. Ver também Exemplo 12, para ilustração.

Os derivados 2-tio (15) são tipicamente preparados por meio de tiolação do produto 5 anterior com um reagente apropriado tal como t-butilmercaptano, de modo a produzir



14

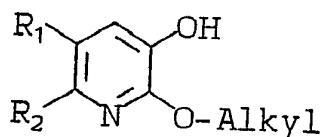
Este composto possui já um grupo grupo protector para o enxofre na posição 2. O resto da molécula pode ser construído, e, como passo final, a desalquilação em hidrocloreto de piridina com aquecimento resulta na formação de



15

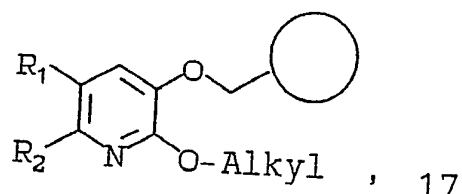
O exemplo 11 ilustra esta síntese. A tiolação directa com Reagente de Lawesson é também útil para a preparação de derivados 2-tio, conforme proporcionado com especial pormenor no Exemplo 13.

Um procedimento avalia as ligações éter na posição 3 do anel piridona (18), conforme proporcionado pelo método ilustrado no Exemplo 9. O produto 1 anteriormente referido é transformado em três passos no intermediário 16,

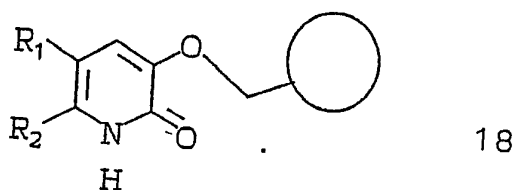


16

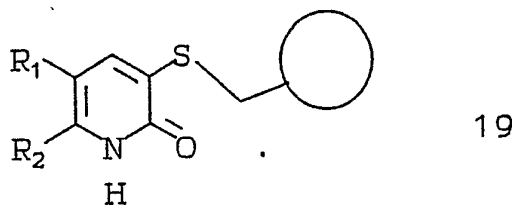
o qual é subsequentemente condensado com um arilo halogenado ou com um heterociclo halogenado, na presença de uma base tal como hidreto de sódio de modo a produzir



que é desalquilado com hidrocloreto de piridina de modo a produzir



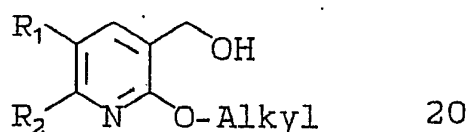
A modificação por meio de metodologia convencional permite a preparação do análogo tio



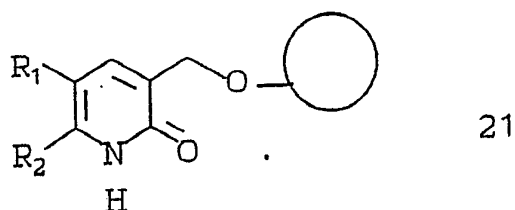
A desalquilação é convenientemente conseguida por meio de aquecimento com KI em ácido acético glacial.

As ligações éter transpostas na posição 3 das piridonas (21) neste invento podem também ser preparadas por meio de um procedimento simples em dois passos.

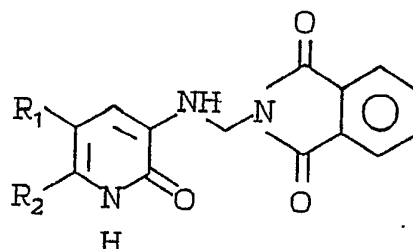
O intermediário 20



é feito reagir com um arilo halogenado ou com heterociclo halogenado e com uma base (NaH em DMF) de modo a produzir um produto alquilado. A desalquilação é realizada com, por exemplo, piridina·HCl de modo a resultar no produto desejado 21:



Os derivados ftalimida (22) são facilmente preparados numa síntese em um único passo. O intermediário 2 é submetido a refluxo com N-(hidroximetil)-ftalimida (a qual é comercialmente disponível) em etanol. O produto de condensação resultante é



22

Os derivados carba, ligações transpostas e variedades 2-tioladas são sintetizados por meio de técnicas convencionais e conhecidas análogas às proporcionadas aqui nesta Memória Descritiva.

Os compostos do presente invento são úteis na inibição da transcriptase reversa de HIV, na prevenção ou tratamento de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e no tratamento de estados patológicos consequentes tal como SIDA. O tratamento da SIDA ou a prevenção ou tratamento de infecção por HIV são definidos como incluindo o tratamento de uma ampla gama de estado de infecção por HIV, embora não estejam a eles limitados: SIDA, ARC (complexo relacionado com SIDA), tanto sintomático como assintomático, e exposição efectiva ou potencial a HIV. Por exemplo, os compostos de acordo com este invento são úteis no tratamento de infecção por HIV após suspeita de exposição passada a HIV, por exemplo por meio de transfusão sanguínea, picada acidental de agulha ou exposição ao sangue de um doente durante uma intervenção cirúrgica.

Para os fins em vista, os compostos de acordo com o presente invento podem ser administrados por via oral, parentérica (incluindo injeções subcutâneas, injeção intravenosa, intramuscular, intraesternal ou técnicas de infusão), por meio de uma pulverização ("spray") de inalação ou por via rectal, em

formulações em unidades de dosagem contendo suportes, adjuvantes e veículos convencionais não-tóxicos, farmacêuticamente aceitáveis.

Assim, de acordo com o presente invento, proporciona-se adicionalmente um método de tratamento e uma composição farmacêutica para tratamento de infecção por HIV e de SIDA. O tratamento envolve a administração a um doente necessitando de tal tratamento de uma composição farmacêutica que compreende um suporte farmacêutico e uma quantidade eficaz do ponto de vista terapêutico de um composto de acordo com o presente invento.

Estas composições farmacêuticas podem apresentar-se sob a forma de suspensões ou comprimidos para administração oral; pulverizações ("sprays") nasais; preparações injectáveis esterilizadas, por exemplo sob a forma de suspensões aquosas ou oleaginosas injectáveis esterilizadas ou supositórios.

Quando administradas por via oral sob a forma de uma suspensão, estas composições são preparadas de acordo com procedimentos bem conhecidos na técnica de formulações farmacêuticas e podem conter celulose microcristalina para criar volume, ácido alginico ou alginato de sódio como agente de suspensão, metilcelulose como agente para aumentar a viscosidade, e agentes edulcorantes/aromatizantes conhecidos na técnica. Como comprimidos de libertação imediata, estas composições podem conter celulose microcristalina, fosfato dicálcico, amido, estearato de magnésio e lactose e/ou outros excipientes, agentes de ligação, agentes de extensão, agentes de desintegração, diluentes e lubrificantes conhecidos na técnica.

Quando administradas por meio de aerossol ou inalação nasal, estas composições são preparadas de acordo com

procedimentos bem conhecidos na técnica de formulações farmacêuticas e podem ser preparadas sob a forma de soluções em solução salina, utilizando álcool benzílico ou outros conservantes adequados, agentes promotores de absorção para aumentar a biodisponibilidade, fluorocarbonetos, e/ou outros agentes de solubilização ou dispersão conhecidos na técnica.

As soluções ou suspensões injectáveis podem ser formuladas de acordo com técnicas conhecidas, utilizando diluentes ou solventes não-tóxicos, parentericamente aceitáveis adequados, tais como manitol, 1,3-butanodiol, água, solução de Ringer ou solução de cloreto de sódio isotónica, ou agentes de dispersão, agentes molhantes ou agentes de suspensão adequados, tais como óleos estéreis, suaves, fixos, incluindo mono- e diglicerídeos sintéticos, e ácidos gordos, incluindo ácido oleico.

Quando administradas por via rectal sob a forma de supositórios, estas composições podem ser preparadas misturando o medicamento com um excipiente não-irritante adequado, tal como manteiga de cacau, ésteres de glicerídeos sintéticos ou polietileno-glicóis que sejam sólidos à temperatura ambiente mas que se liquefaçam e/ou dissolvam na cavidade rectal a fim de libertarem a droga.

Os compostos deste invento podem ser administrados por via oral a seres humanos numa gama de dosagem de 1 a 100 mg/kg de peso corporal em doses divididas. Uma gama de dosagem preferida é de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por via oral em doses divididas. Outra gama de dosagem preferida é de 1 a 20 mg/kg de peso corporal por via oral em doses divididas. Deve ter-se em conta, todavia, que o nível e a frequência de dosagem para cada doente específico podem variar e dependerão de uma série de factores incluindo a actividade do composto específico utilizado, a

estabilidade metabólica e duração da acção desse composto, a idade, peso corporal, estado geral de saúde, sexo, alimentação, via e altura da administração, taxa de excreção, combinação de drogas, gravidade do estado de saúde específico e o facto de o hospedeiro estar a ser submetido a tratamento.

O presente invento diz também respeito a combinações dos compostos inibidores da transcriptase reversa de HIV com um ou mais agentes úteis no tratamento da SIDA. Por exemplo, os compostos de acordo com este invento podem ser eficazmente administrados, em períodos de pré-exposição e/ou de pós-exposição, em combinação com agentes antivirais da SIDA, imunomoduladores, antibióticos ou vacinas da Tabela I:

TABELA I

ANTIVIRAIS

<u>Nome da Droga</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicações</u>
AL-721	Ethigen (Los Angeles, CA)	ARC, PGL HIV positivo, SIDA
Interferão Beta Humano Recombinante	Triton Biosciences (Alameda, CA)	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC
Acemanano	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC (Ver também imuno-moduladores)
Citovene Ganciclovir	Syntex (Palo Alto)	CMV ameaçador da vista CMV periférico retinite
d4T Didesidrodesoxi- timidina	Bristol-Myers (New York, NY)	SIDA, ARC
ddI Didesoxi-inosina	Bristol-Myers (New York, NY)	SIDA, ARC
EL10	Elan Corp. PLC (Gainesville, GA)	infecção por HIV (Ver também imuno-moduladores)

<u>Nome da Droga</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicações</u>
Fosfonoformato Trissódico	Astra Pharm. Products, Inc (Westborough, MA)	retinite CMV, in- fecção por HIV, ou- infecções CMV
Didesoxicitidina; ddC	Hoffman -La Roche (Nutley, NJ)	SIDA, ARC
Novapren	Novaferon Labs, Inc. (Akron, OH) Diapren, Inc. (Roseville, MN, vendedor)	Inibidor de HIV
Peptídeo T Sequência Octapeptídica	Peninsula Labs (Belmont, CA)	SIDA
Zidovudina; AZT	Burroughs Wellcome (Rsch. Triangle Park, NC)	SIDA, adv, ADV SIDA pediátrica, sarcoma de Kaposi, infecção por HIV as- sintomática, doença por HIV menos grave, envolvimento neuro- lógico, em combina- ção c/ outras tera- pias, profilaxia pós-esposição em trabalhadores de saúde saudáveis

<u>Nome da Droga</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicações</u>
Ansamicina LM 427	Adria Laboratories (Dublin, OH) Erbamont (Stamford, CT)	ARC
Sulfato de Dextrano	Ueno Fine Chem. Ind. Ltd. (Osaka, Japan)	SIDA, ARC, HIV positivo assintomático
Virazole Ribavirina	Viratek/ICN (Costa Mesa, CA)	HIV assintomático positivo, LAS, ARC
Interferão Alfa	Burroughs Wellcome (Rsch. Triangle Park, NC)	sarcoma de Kaposi, HIV, em combinação com AZT
Aciclovir	Burroughs Wellcome (Rsch. Triangle Park, NC)	SIDA, ARC, HIV assintomático positivo, em combinação com AZT

IMUNO-MODULADORES

<u>Nome da Droga</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicações</u>
Anticorpo que neutraliza o inter- ferão aberrante alfa lábil ao pH numa coluna de imuno-adsorção	Advanced Biotherapy Concepts (Rockville, MD)	SIDA, ARC

<u>Nome da Droga</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicações</u>
AS-101	Wyeth-.Ayerst Labs. (Philadelphia, PA)	SIDA
Bropirimina	Upjohn (Kalamazoo, MI)	SIDA avançada
Acemanano	Carrington Labs (Irving, TX)	ARC (Ver também antivirais)
CL246,738	American Cyanamid (Pearl River, NY) Lederle Labs (Wayne, NJ)	SIDA, Sarcoma de Kaposi
EL10	Elan Corp, PLC (Gainesville, GA)	infecção por HIV (Ver também antivirais)
Interferão Gama	Genentech (S. San Francisco, CA)	ARC, em combinação c/ TNF (factor de necrose tumoral)
Granulócito Factor de Estimula- ção de Colónias Macrófago	Genetics Institute (Cambridge, MA) Sandoz (East Hanover, NJ)	SIDA

<u>Nome da Droga</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicações</u>
Granulócito	Hoechst-Roussel	SIDA
Factor de Estimulação de Colônias	(Somerville, NJ)	
Macrófago	Immunex	
	(Seattle, WA)	
Granulócito	Schering-Plough	SIDA
Factor de Estimulação de Colônias Macrófago	(Madison, NJ)	SIDA, em combinação c/ AZT
Imunoestimulante da Partícula do Núcleo do HIV	Rorer	HIV seropositivo
	(Ft. Washington, PA)	
IL-2	Cetus	SIDA, em combinação c/ AZT
Interleucina-2	(Emeryville, CA)	
IL-2	Hoffman-La Roche	SIDA, ARC, HIV,
Interleucina-2	(Nutley, NJ)	em combinação
Interleucina-2	Immunex	c/ AZT
Imuno Globulina Intravenosa (humana)	Cutter Biological	SIDA pediátrica, em combinação c/ AZT
	(Berkeley, CA)	
IMREG-1	Imreg	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
	(New Orleans, LA)	
IMREG-2	Imreg	SIDA, sarcoma de Kaposi, ARC, PGL
	(New Orleans, LA)	
Imutiol Dietil Ditio Carbamato	Merieux Institute	SIDA, ARC
	(Miami, FL)	

<u>Nome da Droga</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicações</u>
Interferão Alfa-2	Schering Plough (Madison, NJ)	sarcoma de Kaposi c/ AZT: SIDA
Metionina- -Encefalina	TNI Pharmaceutical (Chicago, IL)	SIDA, ARC
MTP-PE Muramil- -Tripeptídeo	Ciba-Geigy Corp. (Summit, NJ)	sarcoma de Kaposi
Granulócito Factor Estimulador de Colônias	Amgen (Thousand Oaks, CA)	SIDA, em combinação c/ AZT
rCD4 CD4 Recombinante Solúvel Humano	Genentech (S. San Francisco, CA)	SIDA, ARC
híbridos rCD4-IgG		SIDA, ARC
CD4 Recombinante Solúvel Humano	Biogen (Cambridge, MA)	SIDA, ARC
Roferon-A Interferão Alfa 2a	Hoffman-La Roche (Nutley, NJ)	sarcoma de Kaposi SIDA, ARC, em combinação c/ AZT

<u>Nome da Droga</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicações</u>
SK&F106528 T4 Solúvel	Smith, Kline & French Laboratories (Philadelphia, PA)	infecção por HIV
Timopentin	Immunobiology Research Institute (Annandale, NJ)	infecção por HIV
Factor de Necrose Tumoral; TNF	Genentech (S. San Francisco, CA)	ARC, em combina- ção c/ inter- ferão gama

ANTI-INFECCIOSOS

<u>Nome da Droga</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicações</u>
Clindamicina com Primaquina	Upjohn (Kalamazoo, MI)	PCP
Flucanazole	Pfizer (New York)	meningite criptococcica, candidíase
Pastilha Pastilha Nistatin	Squibb Corp. (Princeto, NJ)	prevenção de candidíase oral
Ornidil Eflornitina	Merrel Dow (Cincinatti, OH)	PCP
Pentamidina Isetionato (IM & IV)	LyphoMed (Rosemont, IL)	Tratamento de PCP

<u>Nome da Droga</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicações</u>
Piritrexim	Burroughs Wellcome (Rsch. Triangle Park, NC)	Tratamento de PCP
Isetionato de Pentamidine para inalação	Fisons Corporation (Bedford, MA)	profilaxia de PCP
Espiramicina	Rhone-Poulenc Pharmaceuticals (Princeton, NJ)	diarreia criptoesporídica
Intraconazole- R51211	Janssen Pharm. (Piscataway, NJ)	Histoplasmoses; meningite criptococcica
Trimetrexato	Warner-Lambert	PCP

OUTROS

<u>Nome da Droga</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicações</u>
Eritropoietin Recombinante Humana	Ortho Pharm. Corp. (Raritan, NJ)	anemia grave assoc. e terapia com AZT
Acetato de Megestrol	Bristol-Myers (New York, NY)	tratamento de anorexia assoc. c/ SIDA

<u>Nome da Droga</u>	<u>Fabricante</u>	<u>Indicações</u>
Nutrição Entérica Total	Norwich Eaton Pharmaceuticals (Norwich, NY)	diarreia e má-absorção relacionada

Deve ser tomado em linha de conta que o âmbito de combinações dos compostos de acordo com este invento com agentes antivirais, imunomoduladores, antibiótico ou vacinas para a SIDA não se restringe aos que foram apresentados no Quadro anterior, mas inclui em princípio qualquer combinação com qualquer composição farmacêutica útil no tratamento da SIDA.

EXEMPLO 1

Preparação de 5-etil-6-metil-3-(2-naftilmetilamino)-2-(1H)-piridinona

Passo A: Preparação de 5-etil-6-metil-3-nitro-2-(1H)-piridinona

Uma mistura de 2-etil-3-oxobutanal, sal de sódio (7,5 g, 55 mmol), nitroacetamida (6,6 g, 63 mmol), acetato de piperidínio aquoso (4,4 ml) [preparado a partir de ácido acético glacial (42 ml), água (100 ml) e piperidina (72 ml)] em água (45 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 22 horas. O precipitado amarelo foi recolhido por meio de filtração e seco ao ar de modo a produzir 8,0 g (80%) de 5-etil-6-metil-3-nitro-2-(1H)-piridinona.

Passo B: Preparação de 3-amino-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

Uma solução amarela da 5-etil-6-metil-3-nitro-2-(1H)-piridinona (10 g, 55 mmol) numa mistura de metanol e tetra-hidrofurano (100 ml, 1:1 v:v) foi reduzida cataliticamente na presença de paládio a 7% sobre carvão vegetal (0,7 g) sob uma atmosfera de hidrogénio (50 psi) à temperatura ambiente durante um período de 3,5 horas. A mistura resultante foi filtrada através de uma almofada de Celite pequena. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida (15 torr) de modo a proporcionar 5,7 g (68%) da aminopiridona correspondente.

Passo C: Preparação de 5-etil-6-metil-3-(2-naftilmetilamino)-2-(1H)-piridinona

Uma mistura de 3-amino-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona (3,0 g, 20 mmol), 2-bromometilnaftaleno (4,4 g, 20 mmol), trietilamina (2,0 g, 20 mmol) em acetonitrilo (200 ml) foi aquecida sob refluxo durante 4 horas. A mistura resultante foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida (15 torr). O resíduo foi em seguida sujeito a cromatografia de coluna sobre gel de sílica (300 g, eluição com metanol-clorofórmio, 5:95 v/v). A recolha e concentração das fracções apropriadas proporcionou 2,4 g (42%) de naftilmetilaminopiridona.

Análise:

Calculada para $C_{19}H_{20}N_2O$:

C, 75,71; H, 7,02; N, 9,30.

Encontrado: C, 75,73; H, 6,71; N, 9,13.

EXEMPLO 23-[2-Benzoxazolilmetil]aminol-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

Uma solução de 3-amino-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona (152 mg, 1,0 mmol), 2-clorometil-1,3-benzoxazole (1,07 mmol) e trietilamina (0,14 ml, 1,0 mmol) em acetonitrilo (10 ml) foi agitada ao refluxo durante 24 horas. Depois de concentração sob pressão reduzida o resíduo foi submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica. A eluição com 5% de MeOH-95% de CHCl_3 deu origem a 132 mg de produto o qual foi recristalizado a partir de EtOH-água de modo a originar 95 mg de produto analiticamente puro, p.f. 202-203°C, com fusão inicial a 179°C seguida por re-solidificação.

Análise:

Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$:

C, 67,83; H, 6,05; N, 14,83.

Encontrado: C, 67,71; H, 6,03; N, 14,76.

EXEMPLO 33-[2-Benzotiazolilmetil]aminol-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

Uma solução de 3-amino-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona (152 mg, 1,0 mmol), 2-clorometil-1,3-benzotiazole (184 mg, 1,0 mmol) e trietilamina (0,14 ml, 1,0 mmol) em etanol absoluto (5 ml) foi agitada ao refluxo durante 24 horas. Depois de filtração e de concentração sob pressão reduzida, o resíduo foi submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica. A eluição com 4% de MeOH-96% de CHCl_3 deu origem a 233 mg de produto. A recristalização a partir de EtOH-água originou 77 mg de produto analiticamente puro, p.f. 209-210°C.

Análise:

Calculada para $C_{16}H_{17}N_3OS$:

C, 67,83; H, 6,05; N, 14,83.

Encontrado: C, 67,71; H, 6,03; N, 14,70.

EXEMPLO 4

3-[2-(Benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

Passo A: Preparação de 3-ciano-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

De acordo com o método descrito em J. Heterocyclic Chem., 24, 351 (1987), uma mistura de 2-etil-3-oxobutanal, sal de sódio (37,5 g, 0,275 mmol), cianoacetamida (25,2 g, 0,30 mol), acetato de piperidínio aquoso (22 ml) [preparado a partir de ácido acético glacial (4,2 ml), água (10 ml) e piperidina (7,2 ml)] em água (775 ml) foi submetida a refluxo durante quatro horas. Foi adicionado, cuidadosamente, ácido acético glacial (30 ml) (muita formação de espuma) enquanto o produto precipitava. Depois de arrefecimento até à temperatura ambiente, o produto foi recolhido por meio de filtração, lavado com água fria e seco ao ar de modo a produzir 22,3 g (50%), p.f. 237-240°C.

Passo B: Preparação de ácido 5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinono-3-carboxílico

Uma suspensão inicial de de 3-ciano-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona (4,86 g, 30 mmol) em HCl 6N (100 ml) foi aquecida ao refluxo durante vinte horas. Depois de arrefecimento, o produto cristalizou e foi recolhido por meio de filtração, lavado com água fria e seco ao ar de modo a produzir 3,73 g (69%).

Passo C: Preparação de 2-cloro-5-etil-6-metil-nicotinato de metilo

Uma mistura de ácido 5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinono-3-carboxílico (3,62 g, 20 mmol) e pentacloreto de fósforo (4,38 g, 21 mmol) foi aquecida, sob uma atmosfera de azoto, a 100-120°C durante 1,5 horas. O resíduo arrefecido foi diluído com clorofórmio (70 ml) e em seguida foi adicionado metanol (15 ml). Depois de agitação durante 2-16 horas, a solução foi vertida dentro de gel/água. A camada orgânica foi separada e lavada sucessivamente com água, NaHCO₃ aquoso saturado, seca (Na₂SO₄), filtrada e o solvente evaporado. Este óleo âmbar escuro foi dissolvido em hexano, filtrado através de uma almofada de carvão vegetal e o solvente evaporado de modo a produzir 3,31 g (78%) de produto puro sob a forma de um óleo amarelo claro.

Passo D: Preparação de 2-metoxi-5-etil-6-metil-nicotinato de metilo

A uma solução de metal sódio (0,55 g, 24 mmol) dissolvido em metanol anidro (15 ml), sob uma atmosfera de azoto, foi adicionada uma solução de 2-cloro-5-etil-6-metilnicotinato de metilo (3,18 g, 14,9 mmol) em metanol seco (5 ml). Esta solução foi submetida a refluxo e monitorizada por meio de tlc (cromatografia de camada fina) até o material de partida ter sido consumido (cerca de 24 horas). A mistura arrefecida foi diluída com éter dietílico (50 ml), lavada com água, NaHCO₃ aquoso saturado, seca (Na₂SO₄), filtrada e o solvente evaporado de modo a produzir 2,28 g (73%) de produto puro sob a forma de um óleo amarelo claro.

Passo E: Preparação de 2-metoxi-3-hidroximetil-5-etil-6-metil-piridina

A uma solução de 2-metoxi-5-etil-6-metilnicotinato de metilo (2,28 g, 10,9 mmol) em tetra-hidrofurano anidro (50 ml), sob uma atmosfera de azoto, foi adicionado, cautelosamente, hidreto de alumínio e lítio (0,77 g, 20 mmol). Depois de submeter esta mistura a refluxo durante 15-20 minutos, foi adicionado, cuidadosamente, Na_2SO_4 aquoso saturado para temperar a mistura reaccional arrefecida. Esta mistura foi diluída com mais THF, seca (Na_2SO_4), filtrada e o solvente evaporado. Este resíduo foi tratado com etanol/tolueno para remover vestígios de água e triturado com hexano enquanto o produto se separava, lentamente, por cristalização de modo a originar 1,30 g (66%), p.f. 53-55°C.

Passo F: Preparação de 2-metoxi-5-etil-6-metil-nicotinaldeído

Dióxido de manganésio activado (2,0 g) foi adicionado a uma solução de 2-metoxi-3-hidroximetil-5-etil-6-metilpiridina (1,18 g, 6,5 mmol) em benzeno seco (20 ml) e submetido a refluxo durante 5-10 horas. A suspensão quente foi filtrada através de uma almofada de Na_2SO_4 anidro e evaporada de modo a produzir 1,05 g (90%) de um óleo viscoso o qual solidificou.

Passo G: Preparação de 2-[2(R/S)-hidroxi-2-(2-metoxi-5-etil-6-metilpiridin-3-il)etil]benzoxazole

A uma solução de 2-metilbenzoxazole (226 mg, 1,7 mmol) em THF anidro (4 ml), arrefecida a -100°C sob uma atmosfera de árgon, foi adicionado, lentamente, n-butil-lítio 1,6M/hexano (1,05 ml), durante 35 minutos. Depois de 0,5 horas, foi adicionada, gota a gota, uma solução de 2-metoxi-5-etil-6-metilnicotinaldeído (300 mg, 1,7 mmol) em THF seco (1 ml). A reacção foi

deixada aquecer até à temperatura ambiente e vertida sobre gelo moído. Esta mistura foi extraída com éter dietílico. Os extractos combinados foram secos (MgSO_4) e o solvente removido de modo a obter-se um óleo o qual foi submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica. A eluição com acetato de etilo/hexano (1:19) deu origem a 340 mg (65%) de produto racémico analiticamente puro, p.f. 102-103°C.

Análise:

Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$:

C, 68,81; H, 6,48; N, 8,92.

Encontrado: C, 68,80; H, 6,76; N, 8,95.

Passo H: Preparação de 3-[2-(benzoxazol-2-il)etenil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

Uma mistura de 2-[2(R/S)-hidroxi-2-(2-metoxi-5-etil-6-metilpiridin-3-il)etil]benzoxazole (72 mg, 0,23 mmol) e hidrocloreto de piridina (133 mg, 1,2 mmol), sob uma atmosfera de azoto, foi colocada num banho de óleo pré-aquecido (165°C) durante 5 minutos. O balão de reacção foi removido, arrefecido, e foi adicionada água de modo a obter-se um sólido. este produto bruto foi extraído em clorofórmio, seco (MgSO_4) e o solvente evaporado de modo a produzir 49 mg (75%) de produto puro. A recristalização a partir de metanol deu origem a 15 mg de produto analiticamente puro, p.f. 262-264°C.

Análise:

Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$:

C, 72,83; H, 5,75; N, 10,00.

Encontrado: C, 72,93; H, 5,95; N, 9,99.

Passo I: Preparação de 3-[2-(benzoxazol-2-il)etenil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

Uma solução de 3-[2-(benzoxazol-2-il)etenil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona 80% pura (200 mg) em metanol/etanol/THF (25 ml 1:1:1) foi hidrogenada à pressão atmosférica sobre paládio a 5%/carvão vegetal durante quatro horas. Depois de separação do catalisador por meio de filtração, os solventes foram evaporados e o resíduo submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica. A eluição com 2% de metanol-98% de clorofórmio deu origem a 75 mg de produto analiticamente puro, p.f. 155-156,5°C.

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{18}N_2O_2$:

C, 72,31; H, 6,43; N, 9,92.

Encontrado: C, 72,45; H, 6,52; N, 9,99.

EXEMPLO 5

Um outro procedimento mais simples para a síntese do produto do Exemplo 4 é como se segue.

Passo A: Preparação de 3-ciano-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

De acordo com o método descrito em J. Heterocyclic Chem., 24, 351 (1987), uma mistura de 2-etil-3-oxobutanal, sal de sódio (37,5 g, 0,275 mmol), cianoacetamida (25,2 g, 0,30 mol), acetato de piperidínio aquoso (22 ml) [preparado a partir de ácido acético glacial (4,2 ml), água (10 ml) e piperidina (7,2 ml)] em água (775 ml) foi submetida a refluxo durante quatro horas. Foi adicionado, cuidadosamente, ácido acético glacial (30 ml) (muita formação de espuma) enquanto o produto precipitava. Depois de arrefecimento até à temperatura ambiente, o

produto foi recolhido por meio de filtração, lavado com água fria e seco ao ar de modo a produzir 22,3 g (50%), p.f. 237-240°C.

Novo

Passo B: Preparação de 2-cloro-3-ciano-5-etil-6-metilpiridina

3-Ciano-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona (22,9 g, 0,141 mol) e pentacloreto de fósforo (33,1 g, 0,159 mol) foram misturados intimamente e aquecidos a 110-120°C durante uma hora. Os sólidos liquefeitos foram vertidos sobre gelo moído e água e o semi-sólido foi extraído em clorofórmio. Este extracto foi lavado com água, NaHCO₃ aquoso saturado, seco (Na₂SO₄), filtrado e evaporado. Este óleo âmbar foi dissolvido em hexano e o material insolúvel foi removido quando filtrado através de uma almofada de carvão vegetal. A remoção do solvente deu origem a um óleo amarelo claro o qual solidificou (17,7 g). A trituração deste sólido com hexano frio produziu 15,6 g (61%) de produto puro, p.f. 63-64°C.

Novo

Passo C: Preparação de 2-metoxi-3-ciano-5-etil-6-metilpiridina

Metal sódio (3,25 g, 0,141 mol) foi dissolvido em metanol seco (100 ml), sob uma atmosfera de azoto. Quando a solução ficou completa, foi adicionada uma pasta de 2-cloro-3-ciano-5-etil-6-metilpiridina (17,95 g, 99,4 mmol) em metanol seco (70 ml) e a reacção foi aquecida a 60°C durante 15-20 horas. depois de arrefecimento da mistura reaccional, foram adicionados éter dietílico (250 ml) e água (200 ml). A camada de éter foi separada e lavada com água, seca (Na₂SO₄), filtrada e evaporada de modo a obter-se um sólido amarelo claro (17,5 g). Este sólido foi triturado com hexano frio de modo a produzir 14,4 g (82%) de produto puro, p.f. 59-61°C.

NovoPasso D: Preparação de 2-metoxi-5-etil-6-metil-nicotinaldeído

A uma solução de 2-metoxi-3-ciano-5-etil-6-metilpiridina (1,0 g, 5,68 mmol) em tetra-hidrofurano seco (50 ml) sob uma atmosfera de azoto e arrefecida até -70°C , foi adicionado hidreto de di-isobutil-alumínio 1,3M/THF (17,4 ml, 22,7 mmol). A mistura resultante foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e agita-se durante 15-20 horas. A mistura reaccional foi acidificada com ácido clorídrico 1N e em seguida neutralizada com bicarbonato de sódio aquoso. Foi em seguida adicionada água e o produto foi extraído em éter dietílico. O extracto etéreo foi seco (Na_2SO_4), filtrado e o solvente evaporado. Este resíduo foi submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica eluindo com éter dietílico a 10%/pentano de modo a obterem-se 610 mg (61%) de produto.

Passo E (antigo passo G): Preparação de 2-[2(R/S)-hidroxi-2-(2-metoxi-5-etil-6-metilpiridin-3-il)etil]benzoxazole

A uma solução de 2-metilbenzoxazole (226 mg, 1,7 mmol) em THF anidro (4 ml), arrefecida a -100°C sob uma atmosfera de Argon, foi adicionado, lentamente, n-butil-lítio 1,6M/hexano (1,05 ml), durante 35 minutos. Depois de 0,5 horas, foi adicionada, gota a gota, uma solução de 2-metoxi-5-etil-6-metilnicotinaldeído (300 mg, 1,7 mmol) em THF seco (1 ml). A reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e vertida sobre gelo moído. Esta mistura foi extraída com éter dietílico. Os extractos combinados foram secos (MgSO_4) e o solvente removido de modo a obter-se um óleo o qual foi submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica. A eluição com acetato de etilo/hexano (1:19) deu origem a 340 mg (65%) de produto racémico analiticamente puro, p.f. $102-103^{\circ}\text{C}$.

Análise:

Calculada para $C_{18}H_{20}N_2O_3 \cdot 0,1 H_2O$:

C, 68,81; H, 6,48; N, 8,92.

Encontrado: C, 68,80; H, 6,76; N, 8,95.

Passo F (antigo passo H): Preparação de 3-[2-(benzoxazol-2-il)etenil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

Uma mistura de 2-[2(R/S)-hidroxi-2-(2-metoxi-5-etil-6-metilpiridin-3-il)etil]benzoxazole (72 mg, 0,23 mmol) e hidrocloreto de piridina (133 mg, 1,2 mmol), sob uma atmosfera de azoto, foi colocada num banho de óleo pré-aquecido (165°C) durante 5 minutos. O balão de reacção foi removido, arrefecido, e foi adicionada água de modo a obter-se um sólido. este produto bruto foi extraído em clorofórmio, seco ($MgSO_4$) e o solvente evaporado de modo a produzir 49 mg (75%) de produto puro. A recristalização a partir de metanol deu origem a 15 mg de produto analiticamente puro, p.f. 262-264°C.

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{16}N_2O_2$:

C, 72,83; H, 5,75; N, 10,00.

Encontrado: C, 72,93; H, 5,95; N, 9,99.

Passo G (antigo passo I): Preparação de 3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

Uma solução de 3-[2-(benzoxazol-2-il)etenil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona 80% pura (200 mg) em metanol/etanol/THF (25 ml 1:1:1) foi hidrogenada à pressão atmosférica sobre paládio a 5%/carvão vegetal durante quatro horas. Depois de separação do catalisador por meio de filtração, os solventes foram evaporados e o resíduo submetido a cromatografia "flash" sobre gel de

silica. A eluição com 2% de metanol-98% de clorofórmio deu origem a 75 mg de produto analiticamente puro, p.f. 155-156,5°C.

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{18}N_2O_2$:

C, 72,31; H, 6,43; N, 9,92.

Encontrado: C, 72,45; H, 6,52; N, 9,99.

EXEMPLO 6

3-[2-(4,7-Dimetilbenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

Passo A: Preparação de 2-metoxi-3-[2-(4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)etenil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridina

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 47 mg, 1,15 mmol) foi adicionado a uma suspensão de cloreto [(4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)metil]trifenilfosfônio (485 mg, 1,06 mmol) [preparado por meio de aquecimento de 2-clorometil-4,7-dimetilbenzoxazole com uma quantidade equimolar de trifenilfosfina em tolueno ao refluxo durante 15-25 horas] em tetra-hidrofurano seco (8 ml) sob uma atmosfera de azoto a 25°C. Depois de 15 minutos, foi adicionado 2-metoxi-5-etil-6-metil-nicotinaldeído (197 mg, 1,15 mmol) à suspensão amarela. Esta mistura reacciuonal foi aquecida ao refluxo durante 15-25 horas. Depois de arrefecimento, esta reacção foi diluída com clorofórmio, lavada com água, seca (Na_2SO_4), filtrada e o solvente evaporado. Este resíduo foi submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica e o produto eluído com clorofórmio de modo a obterem-se 178 mg (55%) de uma mistura cis/trans do produto sob a forma de um óleo.

Passo B: Preparação de 2-metoxi-3-[2-(4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil piridina

Uma solução de 2-metoxi-3-[2-(4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridina cis/trans bruta (178 mg, 0,55 mmol) em metanol (4 ml) e tetra-hidrofurano (5 ml) contendo paládio a 5% sobre carvão vegetal (67 mg) foi hidrogenada à pressão atmosférica durante 5-15 horas. O catalisador foi separado por meio de filtração e a solução evaporada de modo a obterem-se 161 mg (89%) de produto sob a forma de um óleo.

Passo C: Preparação de 3-[2-(4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

Uma mistura de 2-metoxi-3-[2-(4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridina (161 mg, 0,49 mmol) e hidrocloreto de piridina (574 mg, 4,97 mmol) foi aquecida num banho de óleo préaquecido a 140°C durante 15 minutos. O resíduo arrefecido foi diluído com água e o produto extraído em clorofórmio. Este extracto foi seco (Na_2SO_4), filtrado e o solvente evaporado. Este resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica e eluído com gradiente de metanol a 0,5 até 2,5%/clorofórmio de modo a obterem-se 65 mg de produto puro. O produto foi cristalizado a partir de éter dietílico de modo a originar 38 mg, p.f. 151,5-153°C.

Análise:

Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,15 \text{ H}_2\text{O}$:

C, 72,88; H, 7,18; N, 8,95.

Encontrado: C, 72,89; H, 7,16; N, 8,87.

EXEMPLO 7

Preparação de 3-(((4,7-Dimetilbenzoxazol-2-il)metil)aminol-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

Passo A: Preparação de 2-clorometil-4,7-dimetilbenzoxazole

A uma solução de 2,5-dimetil-6-aminofenol (0,67 g, 4,9 mmol) em cloreto de metileno, foi adicionado hidrocloreto de 2-cloroiminoacetato de etilo sólido. A pasta resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas, em seguida filtrada através de uma almofada de terra de diatomáceas e concentrada sob pressão reduzida (15 torr). O resíduo sólido foi sujeito a cromatografia de coluna sobre gel de sílica (50 g, eluído com metanol a 1% em clorofórmio). A recolha e concentração das fracções apropriadas produziram 0,85 g (89%) do benzoxazole.

Passo B: Preparação de 3-(((4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)metil)-aminol-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

Uma mistura de 3-amino-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona (0,23 g, 1,5 mmol), 2-clorometil-4,7-dimetilbenzoxazole (0,29 g, 1,5 mmol), di-isopropiletilamina (0,39 g, 3 mmol) em acetonitrilo (50 ml) foi submetida a refluxo sob uma atmosfera de azoto durante 12 horas. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida (15 torr). O resíduo foi em seguida sujeito a cromatografia de coluna sobre gel de sílica (100 g, eluição com metanol a 4% em clorofórmio). A recolha e concentração das fracções apropriadas produziram 0,2 g (44%) da benzoxazolilmetil-aminopiridona.

Análise:

Calculada para $C_{18}H_{21}N_3O_2$:

C, 69,43; H, 6,80; N, 13,49.

Encontrado: C, 69,32; H, 6,66; N, 13,47.

EXEMPLO 8

Preparação de 5-etil-6-metil-3-(2-naftilmetilamino)-2-(1H)-piridinona

Passo A: Preparação de 2-cloro-5-etil-6-metil-3-nitropiridina

Uma mistura de 5-etil-6-metil-3-nitro-2-(1H)-piridinona (2,38 g, 13 mmol) e pentacloreto de fósforo (3,3 g, 15,6 mmol) foi aquecida sob uma atmosfera de azoto a 140-150°C durante 15 minutos. O óleo castanho resultante foi em seguida tratado com água e o produto extraído em clorofórmio. O extracto orgânico foi lavado três vezes com salmoura, seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado e concentrado sob pressão reduzida (15 torr). O resíduo foi passado através de uma almofada pequena de gel de sílica, e eluído com metanol a 2% em clorofórmio. A recolha e concentração das fracções apropriadas deu origem a 1,5 g (57,5%) da correspondente cloropiridina sob a forma de um óleo castanho pálido transparente.

Passo B: Preparação de 2-terc-butiltio-5-etil-6-metil-3-nitropiridina

A uma suspensão de hidreto de sódio (0,23 g, 9,8 mmol) em dimetilformamida (DMF, 20 ml) sob uma atmosfera de azoto, foi adicionado 2-metil-2-propanotiol (1 ml, 8 mmol). Depois de agitação à temperatura ambiente durante 15 minutos, foi obtida uma solução transparente. Em seguida foi adicionada uma solução

de 2-cloro-5-etil-6-metil-3-nitropiridina (1,5 g, 7,5 mmol) em DMF (2 ml), e a mistura reaccional mudou de cor de verde escura até preta. Depois da adição ficar completa, a mistura foi agitada durante um período de tempo adicional de 15 minutos, e em seguida concentrada sob pressão reduzida (0,1 torr). O resíduo foi sujeito a cromatografia de coluna sobre gel de sílica, eluído com clorofórmio a 60% em hexano. A recolha e concentração das fracções apropriadas deu origem a 0,5 g (26%) da correspondente 2-terc-butiltiopiridina sob a forma de um sólido amarelo brilhante.

Passo C: Preparação de 3-amino-2-terc-butiltio-5-etil-6-metilpi-
ridina

A uma solução amarela de 2-terc-butiltio-5-etil-6-metil-3-nitropiridina (0,5 g, 2 mmol) em metanol (50 Bml) à temperatura ambiente, foi adicionada uma solução de hidrossulfito de sódio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, 2,5 g, 14 mmol) em água (25 ml). A solução branca resultante foi agitada durante um período de tempo adicional de cinco minutos e concentrada sob pressão reduzida (15 torr). O resíduo sólido foi triturado três vezes com clorofórmio, e os extractos foram combinados, secos sobre sulfato de sódio, e concentrados sob pressão reduzida (15 torr). O resíduo resultante foi em seguida passado através de uma almofada pequena de gel de sílica e eluído com metanol a 3% em clorofórmio. A recolha e concentração das fracções apropriadas produziu 0,3 g (68%) da aminopiridina.

Passo D: Preparação de 2-terc-butiltio-5-etil-6-metil-3-(2-naftilmetilamino)piridina

Uma mistura de 3-amino-2-terc-butiltio-5-etil-6-metilpiridina (0,15 g, 0,67 mmol), 2-bromometilnaftaleno (0,15 g, 0,67 mmol), di-isopropiletilamina (86 mg, 0,67 mmol) em acetonitrilo (5 ml) foi submetida a refluxo sob uma atmosfera de azoto durante 16 horas. A mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida (15 torr). O resíduo foi sujeito a cromatografia de coluna sobre gel de sílica (50 g, eluição com metanol a 1% em clorofórmio). A recolha e concentração das fracções apropriadas deu origem a 98 mg (40%) da naftilmetilaminopiridina.

Passo E: Preparação de 5-etil-6-metil-3-(2-naftilmetilamino)-2-(1H)-piridinotiona

Uma mistura de 2-terc-butiltio-5-etil-6-metil-3-(2-naftilmetilamino)piridina (98 mg, 0,27 mmol) e hidrocloreto de piridina (0,45 g, 3,8 mmol) foi aquecida sob uma atmosfera de azoto a 140°C até a libertação de gás ter cessado (cerca de 45 minutos). Foi adicionada água e a mistura resultante foi extraída três vezes com clorofórmio. Os extractos orgânicos foram combinados, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob pressão reduzida (15 torr). O resíduo foi em seguida sujeito a cromatografia de coluna sobre gel de sílica (eluido com metanol a 2% em acetato de etilo). A recolha e concentração das fracções apropriadas deu origem a 32 mg (36%) da piridinotiona.

Análise:

Calculada para $C_{19}H_{20}N_2S \cdot 0,25 \text{ EtOAc}$:

C, 72,68; H, 6,71; N, 8,48.

Encontrado: C, 72,41; H, 6,59; N, 8,86.

EXEMPLO 93-[(Benzoxazol-2-il)metoxil-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinonaPasso A: Preparação de 2-cloro-3-nitro-5-etil-6-metilpiridina

Uma mistura de 3-nitro-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (80,91 g, 5,0 mmol) e pentacloreto de fósforo (1,25 g, 6,0 mmol), sob uma atmosfera de azoto, foi aquecida a 140°C durante 0,5 horas. A mistura arrefecida foi diluída com clorofórmio e água com gelo. A camada de clorofórmio separada foi em seguida lavada com água, NaHCO₃ saturado aquoso e seca (Na₂SO₄). Depois de filtração através de uma almofada de carvão vegetal, o solvente foi evaporado de modo a obterem-se 672 mg (67%) de produto.

Passo B: Preparação de 2-metoxi-3-nitro-5-etil-6-metilpiridina

Metal sódio (100 mg, 4,3 mmol) foi dissolvido em metanol (5 ml) sob uma atmosfera de azoto. Foi adicionada, gota a gota, uma solução de 2-cloro-3-nitro-5-etil-6-metilpiridina (677 mg, 3,37 mmol) em metanol (5 ml). A reacção foi aquecida a 50°C durante quatro horas. A reacção foi arrefecida, diluída com éter dietílico, a camada de éter lavada com água, seca (Na₂SO₄), filtrada através de uma almofada de carvão vegetal e evaporada de modo a obterem-se 535 mg (80%) de produto.

Passo C: Preparação de 2-metoxi-3-amino-5-etil-6-metilpiridina

Uma solução de 2-metoxi-3-nitro-5-etil-6-metilpiridina (535 mg, 2,72 mmol) em metanol (8 ml) e tetra-hidrofurano (8 ml) contendo paládio a 5% sobre carbono (83Bmg) foi hidrogenada à

pressão atmosférica durante 5 horas. O catalisador foi separado por meio de filtração e o solvente evaporado de modo a obterem-se 436 mg (98%) de produto oleoso.

Passo D: Preparação de 2-metoxi-3-hidroxi-5-etil-6-metilpiridina

Um lote de 2-metoxi-3-amino-5-etil-6-metilpiridina (171 mg, 1,05 mmol) foi dissolvido em ácido sulfúrico aquoso a 5% (4 ml), arrefecido num banho de gelo, e em seguida foi adicionada, gota a gota, uma solução de nitrito de sódio (78 mg, 1,13 mmol) em água (1 ml). Depois de 0,5 horas, a mistura resultante foi adicionada, gota a gota, a ácido sulfúrico aquoso a 5% (6 ml) aquecido a 110°C. A solução foi agitada durante 0,5 horas, arrefecida e o produto extraído em clorofórmio, em seguida seco (Na_2SO_4), filtrado e evaporado de modo a obterem-se 77 mg (43%) de produto.

Passo E: Preparação de 3-[(benzoxazol-2-il)metoxil-2-metoxi-5-etil-6-metilpiridina]

Foi adicionada uma quantidade de hidreto de sódio a 60% em óleo mineral (24 mg, 0,6 mmol) a uma solução de 2-metoxi-3-hidroxi-5-etil-6-metilpiridina (77 mg, 0,46 mmol) em dimetilformamida seca (2 ml). Depois da libertação de gás ter cessado, foi adicionado 2-(clorometil)benzoxazole (100 mg, 0,6 mmol) e a mistura reaccional aquecida a 60°C durante uma hora. A reacção foi em seguida arrefecida, diluída com éter dietílico, o extracto de éter lavado com água, seco (Na_2SO_4), filtrado e evaporado de modo a obterem-se 151 mg de mistura bruta. Esta mistura foi submetida a cromatografia "flash" sobre gel de sílica, eluindo com metanol a 0,5%/clorofórmio. As fracções apropriadas deram origem a 46 mg (32%) de produto oleoso.

Passo F: Preparação de 3-[(benzoxazol-2-il)metoxil-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

3-[(Benzoxazol-2-il)metoxil-2-metoxi-5-etil-6-metilpiridina (140 mg, 0,47 mmol) foi dissolvida em cloreto de metileno (5 ml) e arrefecida num banho de gelo sob uma atmosfera de azoto. Foi adicionado tribrometo de boro 1M (2,3 ml, 2,3 mmol) em hexano e esta solução e a mistura reaccional foi deixada aquecer até à temperatura ambiente durante um período de 0,75 horas. Esta mistura foi re-arrefecida num banho de gelo e foi adicionado NaHCO_3 aquoso saturado (5 ml) para temperar a reacção. A camada de cloreto de metileno foi seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada. O resíduo foi triturado com éter dietílico de modo a obterem-se 69 mg de produto bruto. A recristalização a partir de metanol produziu 60 mg (45%), p.f. 198-200°C.

Análise:

Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$:

C, 67,59; H, 5,67; N, 9,86.

Encontrado: C, 67,59; H, 5,66; N, 9,83.

EXEMPLO 10

3-[(Benzoxazol-2-il)aminometil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

Passo A: Preparação de 2-metoxi-3-(aminometil)-5-etil-6-metilpiridina

Uma solução de 2-metoxi-3-ciano-5-etil-6-metilpiridina (344 mg, 1,95 mmol) em metanol (8 ml) e HCl metanólico 4,9M (5 ml) contendo paládio a 5% sobre carbono (100 mg) foi

hidrogenada à pressão atmosférica durante 10-20 horas. O catalisador foi separado por meio de filtração e o solvente evaporado. Este resíduo foi tornado básico com hidróxido de sódio e o produto foi extraído em cloreto de metileno, seco (Na_2SO_4), filtrado e evaporado de modo a obterem-se 313 mg (89% de rendimento) de produto oleoso.

Passo B: Preparação de 2-metoxi-3-[(benzoxazol-2-il)aminometil]-5-etil-6-metilpiridina

A uma solução de 2-metoxi-3-(aminometil)-5-etil-6-metilpiridina (98 mg, 0,54 mmol) em metanol (1 ml), sob uma atmosfera de azoto, foi adicionado 2-clorobenzoxazole (0,07 ml, 0,61 mmol), seguido por trietilamina (0,076 ml, 0,55 mmol). Depois de duas horas, o produto começou a separar-se por meio de cristalização. A mistura foi agitada durante 12 horas e o produto (133 mg, 82%) recolhido por meio de filtração. Este material foi dissolvido em éter dietílico, filtrado através de uma almofada de carvão vegetal e foi adicionado hexano à solução. Quando o éter se separou por ebulição, o produto separou-se por meio de cristalização de modo a obterem-se 96 mg, p.f. 141,5-142,5°C.

Análise:

Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$:

C, 68,67; H, 6,44; N, 14,13.

Encontrado: C, 68,68; H, 6,36; N, 14,07.

Passo C: Preparação de 3-[(benzoxazol-2-il)aminometil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

Uma mistura de 2-metoxi-3-[(benzoxazol-2-il)aminometil]-5-etil-6-metilpiridina (80 mg, 0,269 mmol) e hidrocloreto de piridina (335 mg, 2,9 mmol), sob uma atmosfera de azoto, foi

aquecida num banho de óleo pré-aquecido até 150°C durante 5 minutos. Esta mistura solidificada foi arrefecida, diluída com água e o precipitado bruto produzido foi recolhido por meio de filtração. Este material foi dissolvido em cloreto de metileno, filtrado através de uma almofada de carvão vegetal e em seguida diluído com hexano. Quando o cloreto de metileno se separou por ebulição, o produto separou-se por meio de cristalização de modo a obterem-se 40 mg (53%), p.f. 211-213°C.

Análise:

Calculada para $C_{16}H_{17}N_3O_2$:

C, 67,82; H, 6,05; N, 14,83.

Encontrado: C, 68,08; H, 6,03; N, 14,86.

EXEMPLO 11

3-[[(Benzoxazol-2-il)aminolmetil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinotona

Passo A: Preparação de 2-t-butiltio-3-ciano-5-etilpiridina

Foi adicionado t-butilmercaptano (0,40 ml, 3,55 mmol) a uma suspensão de hidreto de sódio a 60% em óleo mineral (158 mg, 3,85 mmol) em dimetilformamida seca (5 ml). Depois de 10 minutos, quando a libertação de gás cessou, foi adicionada 2-cloro-3-ciano-5-etil-6-metilpiridina (542 mg, 3,0 mmol). Depois de agitação durante uma hora, foi adicionada água e o produto foi extraído em éter dietílico. Este extracto foi seco (Na_2SO_4), filtrado e o solvente removido de modo a obterem-se 648 mg (92%) de produto cristalino, p.f. 63-66°C.

Passo B: Preparação de 2-t-butiltio-3-(aminometil)-5-etil-6-metilpiridina

A uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (54 mg, 1,42 mmol) em éter dietílico (10 ml), sob uma atmosfera de azoto, foi adicionada, gota a gota, uma solução de 2-t-butiltio-3-ciano-5-etilpiridina (222 mg, 0,95 mmol) em éter dietílico (6 ml). Depois de agitação durante 3,5 horas à temperatura ambiente, a reacção foi temperada com sulfato de sódio aquoso saturado e a camada de éter seca (Na_2SO_4), filtrada e evaporada de modo a obterem-se 219 mg (96%) de produto oleoso bruto.

Passo C: Preparação de 2-t-butiltio-3-[(benzoxazol-2-il)amino]-metil}-5-etil-6-metilpiridina

A uma solução de 2-t-butiltio-3-(aminometil)-5-etil-6-metilpiridina bruta (219 mg, 0,9 mmol) em metanol (2 ml) foi adicionado 2-clorobenzoxazole (0,12 ml, 1,0 mmol), seguido por trietilamina (0,14 ml, 1,0 mmol). Depois de agitação durante 123 horas, o solvente foi evaporado e o resíduo dissolvido em éter dietílico, o qual foi lavado com água, seco (Na_2SO_4), filtrado e evaporado. este resíduo bruto foi submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 12%/hexano. As fracções apropriadas foram combinadas, o solvente evaporado e o resíduo triturado com hexano de modo a obterem-se 114 mg (35%) de produto puro, p.f. 141-143°C.

Análise:

Calculada para $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$:

C, 67,57; H, 7,09; N, 11,82.

Encontrado: C, 67,78; H, 7,21; N, 11,77.

Passo D: Preparação de 3-[[1-(benzoxazol-2-il)aminolmetil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinotona

Uma mistura de 2-t-butiltio-3-[[1-(benzoxazol-2-il)aminolmetil]-5-etil-6-metilpiridina (78 mg, 0,22 mmol) e hidrocloreto de piridina (325 mg, 2,81 mmol) foi aquecida num banho de óleo pré-aquecido a 150°C durante 25 minutos. A mistura foi arrefecida, diluída com água e o produto precipitado amarelo foi recolhido por meio de filtração. Este resíduo foi dissolvido em cloreto de metileno, filtrado através de uma almofada de carvão vegetal e, em seguida, foi adicionado hexano e o cloreto de metileno separou-se por ebulição enquanto o produto se separava por meio de cristalização de modo a obterem-se 42 mg (64%), p.f. 238-240°C.

Análise:

Calculada para $C_{16}H_{17}N_3OS$:

C, 64,18; H, 5,72; N, 14,04.

Encontrado: C, 63,86; H, 5,69; N, 13,81.

EXEMPLO 12

3-[[1-Naftilaminolmetil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

Passo A: Preparação de 2-metoxi-3-[[1-naftilaminolmetil]-5-etil-6-metilpiridina

Uma solução de 2-metoxi-5-etil-6-metil-nicotinaldeído (100 mg, 0,6 mmol) e 1-amino-naftaleno (80 mg, 0,6 mmol) em etanol (1 ml) contendo ácido p-tolueno-sulfônico (~5 mg) foi aquecida a 60°C durante 5-15 horas, em seguida arrefecida e foi adicionado boro-hidreto de sódio (40 mg, 1,0 mmol). Depois de 0,5 horas, a mistura reaccional foi diluída com água, acidificada

com ácido clorídrico aquoso diluído e o produto extraído em éter dietílico. O extracto foi seco (MgSO_4), filtrado através de uma almofada de carvão vegetal e evaporado de modo a obterem-se 177 mg de óleo esverdeado. A trituração deste resíduo com metanol deu origem a 40 mg de produto cristalino, p.f. 82-83°C.

Análise:

Calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$:

C, 77,48; H, 7,28; N, 9,04.

Encontrado: C, 77,42; H, 7,18; N, 8,94.

Passo B: Preparação de 3-[[1-naftilaminol]metil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

Uma mistura de 2-metoxi-3-[[1-naftilaminol]metil]-5-etil-6-metilpiridina (125 mg, 0,41 mmol) e hidrocloreto de piridina (500 mg, 4,3 mmol) foi aquecida a 145-160°C durante 20 minutos. A mistura reaccional foi em seguida arrefecida, foi adicionada água, e a mistura foi tornada acidica com ácido clorídrico aquoso diluído. O produto foi em seguida extraído em clorofórmio. Os extractos de clorofórmio foram concentrados e o resíduo foi submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica eluindo com 5% de metanol/95% de clorofórmio. As fracções apropriadas foram combinadas e evaporadas. O resíduo foi triturado com éter dietílico de modo a obterem-se 18,9 mg (15%) de produto, p.f. 165-167°C.

Análise:

Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$:

C, 78,05; H, 6,90; N, 9,58.

Encontrado: C, 77,81; H, 7,11; N, 9,22.

EXEMPLO 13

3-[2-Benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

Uma mistura de 3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona (150 mg, 0,53 mmol) e 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano-2,4-dissulfureto (Reagente de Lawesson) (485 mg, 1,2 mmol) em tolueno seco (4 ml) foi submetida a refluxo durante 6-10 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo da reacção foi submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica eluindo com metanol a 0,5%/clorofórmio. As fracções apropriadas foram combinadas e cristalizadas a partir de acetato de etilo de modo a obterem-se 80 mg de produto ligeiramente impuro. Este material foi re-cromatografado sobre gel de sílica eluindo com clorofórmio. As fracções apropriadas foram combinadas, o solvente evaporado, e o resíduo recristalizado a partir de éter dietílico fervente, depois da adição de cloreto de metileno suficiente para efectuar a dissolução completa, de modo a obterem-se 39 mg (24%) de produto puro, p.f. 199-201°C.

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{18}N_2OS$:

C, 68,42; H, 6,08; N, 9,39.

Encontrado: C, 68,82; H, 5,86; N, 9,32.

EXEMPLO 14

3-{[N-Ftalimidometil]amino}-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

A uma suspensão de 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (73 mg, 0,48 mmol) em etanol absoluto (1,5 ml), sob uma atmosfera de azoto, foi adicionada N-(hidroximetil)ftalimida

(89 mg, 0,50 mmol). Esta mistura foi submetida a refluxo durante três horas durante as quais ocorreu a completa dissolução do reagente, seguida por precipitação do produto amarelo brilhante. Depois de arrefecimento, o produto precipitado foi recolhido por meio de filtração e enxaguado com etanol e éter dietílico de modo a obterem-se 130 mg (87%), p.f. 245-247°C.

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{17}N_3O_3$:

C, 65,58; H, 5,51; N, 13,50.

Encontrado: C, 65,42; H, 5,52; N, 13,51.

EXEMPLO 15

3-(2-Etalimidoetil)-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

Passo A: Preparação de 2-metoxi-3-(2-amino-1-(R/S)-hidroxietil)-5-etil-6-metilpiridina

Uma mistura de 2-metoxi-5-etil-6-metil-nicotinaldeído (1,05 g, 5,86 mmol) e cloreto de trimetilsililo (0,85 ml, 6,37 mmol) contendo iodeto de zinco (10 mg) foi agitada, sob uma atmosfera de azoto, à temperatura ambiente durante duas horas. Este líquido foi diluído com éter dietílico anidro, filtrado e em seguida adicionado gota a gota a uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (225 ml, 5,9 mmol) em éter dietílico (15 ml) sob azoto. Depois de duas horas a reacção foi temperada com sulfato de sódio aquoso saturado, diluída com cloreto de metileno, filtrada e os solventes evaporados até se obter um semi-sólido. Este resíduo foi triturado com éter dietílico frio e o produto cristalino foi recolhido de modo a obterem-se 346 mg (28%).

Passo B: Preparação de 2-metoxi-3-(2-ftalimido-1-(R/S)-hidroxi-etil)-5-etil-6-metilpiridina

A uma suspensão de 2-metoxi-3-(2-amino-1-(R/S)hidroxi-etil)-5-etil-6-metilpiridina (345 mg, 1,64 mmol) em etanol (5 ml) foi adicionada N-(carbetoxi)-ftalimida (373 mg, 1,70 mmol). A reacção foi agitada durante seis horas enquanto a suspensão se dissolvia. O solvente foi evaporado e o resíduo viscoso foi triturado com acetato de etilo/éter dietílico e o produto cristalizou. Por meio de filtração foram recolhidos 273 g (49%) de produto puro, p.f. 134-135°C. Estes líquidos-mãe foram submetidos a cromatografia "flash" sobre gel de sílica e eluídos com 20% de acetato de etilo/80% de hexano de modo a obter-se uma quantidade adicional de 83 mg (15%) de produto.

Análise:

Calculada para $C_{19}H_{20}N_2O_4$:

C, 67,04; H, 5,92; N, 8,23.

Encontrado: C, 67,12; H, 5,92; N, 8,21.

Passo C: Preparação de 3-(2-Ftalimidoetenil)-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

Uma mistura de 2-metoxi-3-(2-ftalimido-1(R/S)-hidroxi-etil)-5-etil-6-metilpiridina (172 mg, 0,50 mmol) e hidrocloreto de piridina (600 mg, 5,3 mmol) foi colocada num banho de óleo pré-aquecido a 150°C durante dez minutos. A mistura foi arrefecida, diluída com água e o produto precipitado recolhido por meio de filtração e seco ao ar de modo a obterem-se 145 mg (93%). A recristalização a partir de metanol deu origem ao produto analiticamente puro, p.f. 296-298°C.

Análise:

Calculada para $C_{18}H_{16}N_2O_3$:

C, 70,11; H, 5,23; N, 9,09.

Encontrado: C, 69,81; H, 4,99; N, 9,05.

Passo D: Preparação de 3-(2-ftalimidoetil)-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

Uma suspensão parcial de 3-(2-ftalimido-etênil)-5-etil-6-metil-2(1H)-piridinona (145 mg, 0,47 mmol) em metanol (20 ml) e tetra-hidrofurano (20 ml) contendo paládio a 5%/carbono (117 mg) foi hidrogenada à pressão atmosférica durante 10-20 horas. O catalisador foi separado por meio de filtração e os solventes evaporados de modo a obter-se o produto. Este material foi recristalizado a partir de metanol de modo a obterem-se 110 mg (75%), p.f. 232-233°C.

Análise:

Calculada para $C_{18}H_{18}N_2O_3$:

C, 69,66; H, 5,85; N, 9,03.

Encontrado: C, 69,44; H, 5,68; N, 8,98.

EXEMPLO 16

3-(2-ftalimidoetil)-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

Passo A: Preparação de 2-metoxi-3-(2-nitroetênil)-5-etil-6-metilpiridina

Uma mistura de 2-metoxi-5-etil-6-metil-nicotinaldeído (2,25 g, 12,6 mmol), nitrometano (1,9 g, 31,1 mmol), hidrocloreto de monometilamina (69 mg) e hidróxido de sódio (20 mg) em etanol

absoluto (1,3 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante três dias. Esta mistura foi diluída com metanol e o produto amarelo cristalino precipitado foi recolhido por meio de filtração de modo a obterem-se 2,39 g (86%), p.f. 105-107°C.

Passo B: Preparação de 2-metoxi-3-(2-aminoetil)-5-etil-6-metilpiridina

Uma suspensão de 2-metoxi-3-(2-nitroetenil)-5-etil-6-metilpiridina (445 mg, 2,0 mmol) em metanol (10 ml) e cloreto de hidrogênio metanólico 4,7M (2 ml) contendo paládio a 5%/carbono (110 mg) foi hidrogenado à pressão atmosférica durante 10-20 horas. O catalisador foi separado por meio de filtração e o solvente evaporado. O resíduo foi tornado básico com solução de hidróxido de sódio e o produto extraído em cloreto de metileno, seco, filtrado e o solvente evaporado de modo a obterem-se 332 mg de produto oleoso bruto. Não foi levada a cabo purificação adicional.

Passo C: Preparação de 2-metoxi-3-(2-ftalimidoetil)-5-etil-6-metilpiridina

A uma solução de 2-metoxi-3-(2-aminoetil)-5-etil-6-metilpiridina (332 mg) em metanol (7 ml) foi adicionada N-(carbeto-xi)ftalimida (406 mg, 1,85 mmol). Depois de agitação à temperatura ambiente durante três horas o solvente foi evaporado e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica por meio de eluição gradiente com acetato de etilo a 20-100%/hexano. As frações apropriadas foram combinadas, o solvente evaporado e o resíduo triturado com hexano enquanto o produto se separava lentamente por cristalização de modo a obterem-se 202 mg de produto puro, p.f. 77-79°C.

Análise:

Calculada para $C_{19}H_{20}N_2O_3$:

C, 70,35; H, 6,22; N, 8,64.

Encontrado: C, 70,24; H, 6,10; N, 8,49.

Passo D: Preparação de 3-(2-ftalimidoetil)-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona

2-Metoxi-3-(2-ftalimidoetil)-5-etil-6-metilpiridina foi aquecida a 150°C durante 5-10 minutos na presença de hidrocloreto de piridina em excesso de modo a obter-se o produto em epígrafe.

EXEMPLO 17

3-{[(N-Ftalimido)metil]amino}-5-butil-6-metil-2(1H)-piridinona

Passo A: Preparação de 3-ciano-5-butil-6-metil-2(1H)-piridinona

De acordo com o método descrito em J. Heterocyclic Chem., 24, 351 (1987), uma mistura de 2-butil-3-oxobutanal de sódio bruto (7,39 g), cianoacetamida (4,15 g, 39 mmol), acetato de piperidínio aquoso (3,5 ml) [preparado a partir de ácido acético glacial (0,85 ml), água (2,0 ml) e piperidina (1,45 ml)] em água (32 ml) foi submetida a refluxo durante três horas. Foi adicionado, cuidadosamente, ácido acético glacial (2,5 ml). Depois de arrefecimento até à temperatura ambiente e agitação de um dia para o outro, os sólidos precipitados foram recolhidos por meio de filtração. Estes resíduos (2,87 g) foram cromatografados sobre gel de sílica por meio de eluição gradiente com metanol a 1-3%/acetato de etilo. As fracções apropriadas foram combinadas e evaporadas. A cristalização a partir de metanol deu origem 1,01 g de produto puro.

Passo B: Preparação de 5-butil-6-metil-2(1H)-piridinona

Uma suspensão de 3-ciano-5-butil-6-metil-2(1H)-piridinona (950 mg, 5,0 mmol) em ácido clorídrico 6N (36 ml) foi submetida a refluxo durante 3 dias e extraída com cloreto de metileno para isolar o produto. Este foi em seguida seco com sulfato de sódio, filtrado e evaporado. O resíduo foi triturado com éter dietílico de modo a obter-se o produto (563 mg, 68%).

Passo C: Preparação de 3-nitro-5-butil-6-metil-2(1H)-piridinona

Uma solução de 5-butil-6-metil-2(1H)-piridinona (56 mg, 3,40 mmol) em ácido sulfúrico concentrado (4,3 ml) foi arrefecida num banho de gelo e foi adicionado, gota a gota, ácido nítrico a 70% (0,4 ml). Depois de uma hora, a mistura reaccional foi vertida dentro de gelo/água e o produto amarelo foi extraído em cloreto de metileno. Esta solução foi seca, filtrada e evaporada. O resíduo (468 mg) foi cromatografado sobre gel de sílica eluindo com metanol a 1-2%/clorofórmio de modo a obterem-se 293 mg (41%) de produto puro.

Passo D: Preparação de 3-amino-5-butil-6-metil-2(1H)-piridinona

Uma solução de 3-nitro-5-butil-6-metil-2(1H)-piridinona (293 mg, 1,40 mmol) em metanol (10 ml) e tetra-hidrofurano (10 ml) contendo paládio a 5%/carbono (120 mg) foi hidrogenada à pressão atmosférica durante 10-20 horas. O catalisador foi separado por meio de filtração e o solvente evaporado. Este resíduo foi triturado com éter dietílico de modo a obterem-se 224 mg (89%) de produto acinzentado.

Passo E: Preparação de 3-[[N-ftalimidometil]amino]-5-butil-6-metil-2(1H)-piridinona

Uma mistura de 3-amino-5-butil-6-metil-2(1H)-piridinona (90 mg, 0,5 mmol) e N-(hidroximetil)-ftalimida (143 mg, 0,8 mmol) em etanol (3 ml) foi submetida a refluxo durante 7 horas. Depois de arrefecimento o produto separou-se por cristalização e foi separado por filtração de modo a obterem-se 125 mg (73%) de produto. Este material foi cristalizado a partir de etanol de modo a obterem-se 52 mg de produto puro, p.f. 209-210°C.

Análise:

Calculada para $C_{19}H_{21}N_3O_3$:

C, 67,24; H, 6,24; N, 12,38.

Encontrado: C, 66,98; H, 6,17; N, 12,12.

EXEMPLO 18

Preparação de 3-[[2-Benzoxazolil]metil]amino]-5-metiltio-6-metil-2(1H)-piridinona e 3-[[2-Benzoxazolil]metil]amino]-5-etiltio-6-metil-2(1H)-piridinona

Passo A: Preparação de 6-Metil-5-metiltio-3-nitro-2(1H)-piridinona

A uma mistura de sal de sódio de 2-metiltio-3-oxo-1-butanal (1,54 g, 0,010 mol) [preparado de acordo com o procedimento em J. Org. Chem. 49, 3494 (1984)] e 2-nitroacetamida (1,10 g, 0,0105 mol) em água (10 ml) foi adicionado acetato de piperidínio 3,4M aquoso (0,71 ml). Depois de agitação de um dia para o outro à temperatura ambiente os sólidos amarelos foram removidos por meio de filtração, seguido por lavagem com água.

Foi obtida uma produção de 0,874 g (43,7%) de sólido amarelo analiticamente puro, p.f. 199-203°C.

Análise:

Calculada para $C_7H_8N_2O_3S$:

C, 41,99; H, 4,03; N, 13,99.

Encontrado: C, 41,82; H, 3,92; N, 14,00.

A 6-metil-5-etiltio-3-nitro-2(1H)-piridinona, preparado de uma maneira semelhante, mas partindo do sal de sódio de 2-etiltio-3-oxo-1-butanol teve um p.f. 190-191°C. (Rendimento de 43,6%).

Passo B: Preparação de 3-[(2-Benzoxazolil)metilamino]-5-metil-
tio-6-metil-2(1H)-piridinona

A uma mistura de 5-metiltio-6-metil-3-nitro-2(1H)-piridinona (0,60 g, 0,003 mol) em MeOH (30 ml) à temperatura ambiente foi adicionada uma solução aquosa de hidrossulfito de sódio ($Na_2S_2O_4$) (1,74 g, 0,01 mol). quando a cor amarela desapareceu depois da adição de hidrossulfito de sódio suplementar (1,7 g) a mistura reaccional foi extraída com $CHCl_3$ (2 x 200 ml). Os extractos de $CHCl_3$ foram lavados com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$, salmoura e em seguida secos ($MgSO_4$). Depois de concentração sob vácuo foram aí obtidos 0,20 g (rendimento de 39,4%) de 3-amino-5-metiltio-6-metil-2(1H)-piridinona sob a forma de um sólido amarelo claro o qual foi utilizado sem purificação adicional.

Uma mistura de 3-amino-5-metiltio-6-metil-2(1H)-piridinona (0,201 g, 0,0013 mol), 2-clorometilbenzoxazole (0,239 g, 0,0014 mol), di-isopropiletilamina (0,181 g, 0,0014 mol), e acetonitrilo (6 ml) foi aquecida ao refluxo sob azoto durante

35 horas. Os sólidos escuros que se formaram foram removidos por meio de filtração (0,089 g), e o filtrado foi evaporado até à secura. As duas fracções foram combinadas e cromatografadas sobre uma coluna de 30 mm contendo gel de sílica de 230-400 de malha. A coluna foi preparada com cloreto de metileno e o produto bruto aplicado em cloreto de metileno. O desenvolvimento da coluna foi com 2-propanol a 2%/cloreto de metileno (500 ml), 2-propanol a 5%/cloreto de metileno (500 ml) e 2-propanol a 10%/cloreto de metileno (1000 ml). A concentração das fracções contendo o produto desejado deu origem a 0,133 g (rendimento 33,5%) de 3-[(2-benzoxazolil)metil)aminol-5-metiltio-6-metil-2(1H)-piridina, p.f. 180-181 °C.

Análise:

Calculada para $C_{15}H_{15}N_3O_2S \cdot 0,2H_2O$

C, 59,08; H, 5,09; N, 13,78.

Encontrado: C, 59,27; H, 5,03; N, 13,75.

O análogo 5-etiltio correspondente foi preparado da mesma maneira excepto que foi utilizado como base o bis-1,8-dimetilaminonaftaleno no passo de alquilação; p.f. 197-200°C, (rendimento de 34,9%).

Análise:

Calculada para $C_{16}H_{17}N_3O_2S$:

C, 60,93; H, 5,43; N, 13,32.

Encontrado: C, 60,95; H, 5,46; N, 13,26.

EXEMPLO 19

Preparação de 3-{N-[2-(4,7-diclorobenzoxazolil)metil]-amino}-5-etil-6-metil-2(1H)-piridinona

Passo A: Preparação de 2-amino-3,6-diclorofenol

Uma solução amarela de 2,5-dicloro-6-nitrofenol (10,0 g, 48 mmol) em etanol (200 ml) e ácido acético (13,8 ml) a 0°C foi reduzida cataliticamente na presença de platina a 5% sobre carvão vegetal (0,15 g) sob uma atmosfera de hidrogênio (25 psi) durante 1 hora num hidrogenador de Parr. A solução incolor resultante foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida (15 torr). O resíduo foi em seguida seco sob alto vácuo (0,02 torr) de um dia para o outro de modo a obterem-se 8,52 g (100%) de 2-amino-3,6-diclorofenol.

Passo B: Preparação de 2-clorometil-4,7-diclorobenzoxazole

A uma solução de 2-amino-3,8-diclorofenol (23,91 g, 134 mmol) em cloreto de metileno (270 ml), foi adicionado hidrogenocloreto de cloroiminoacetato de etilo sólido (31,9 g, 202 mmol). A pasta resultante foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, em seguida filtrada através de uma almofada de Celite, e concentrada sob pressão reduzida (15 torr). O resíduo sólido foi sujeito a cromatografia de coluna sobre gel de sílica (elução com clorofórmio). A recolha e concentração das fracções apropriadas deu origem a 26,6 g (86%) de 2-clorometil-4,7-diclorobenzoxazole.

Passo C: Preparação de 3-{N-[2-(4,7-diclorobenzoxazolil)metil]-amino}-5-etil-6-metil-2(1H)-piridinona

Uma mistura de 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(2H)-ona (0,93 g, 6,1 mmol), 2-clorometil-4,7-diclorobenzoxazole (1,45 g, 6,1 mmol), di-isopropiletilamina (1,06 mmol, 6,1 mmol) em acetoneitrilo (30 ml) foi submetida a refluxo sob uma atmosfera de azoto durante 20 horas. A mistura resultante foi arrefecida até 0°C. O sólido que precipitou foi filtrado e sujeito a cromatografia sobre gel de sílica (elução com metanola 4% em clorofórmio). A recolha e concentração das fracções apropriadas proporcionou 0,76 g de um sólido branco o qual foi em seguida cristalizado a partir de etanol de modo a obterem-se 0,66 g (31%) de 3-{N-[2-(4,7-diclorobenzoxazolil)metil]amino}-5-etil-6-metil-2(1H)-piridinona, pf. 198,0-198,5°C.

Análise:

Calculada para $C_{16}H_{15}Cl_2N_3O_2$:

C, 54,56; H, 4,29; N, 11,93.

Encontrado: C, 54,43; H, 4,12; N, 11,89.

EXEMPLO 20

Preparação de 3-[N-(5-etil-2-metoxi-6-metil-3-piridilmetil)amino]-5-etil-6-metil-2(1H)-piridinona

Uma solução de 3-amino-5-etil-6-metil-2(1H)-piridinona (12,66 g, 83,2 mmol, ver Exemplo 1, Passo B), 5-etil-2-metoxi-6-metil-nicotinaldeído (15,0 g, 83,2 mmol, ver Exemplo 4, Passo F), e ácido acético (5 gotas) em metanol (83 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 18 horas sob uma atmosfera de azoto. O precipitado amarelo-laranja foi filtrado, lavado com uma pequena quantidade de metanol, e em seguida dissolvido numa

mistura de metanol e clorofórmio (3:1 v/v) com aquecimento. A solução resultante foi deixada arrefecer até à temperatura ambiente e foi adicionado cianoboro-hidreto de sódio até que toda a base de Schiff foi reduzida. A solução produto foi concentrada em seguida sob vácuo. Foram adicionados água e clorofórmio ao resíduo. A camada aquosa foi separada e extraída mais três vezes com clorofórmio. Os extractos orgânicos foram combinados, secos sobre sulfato de sódio anidro, filtrados e concentrados sob vácuo. O resíduo foi em seguida sujeito a cromatografia de coluna sobre gel de sílica e eluído com metanol a 5% em clorofórmio. A recolha e concentração da fracção apropriada, seguido por por recristalização (etanol) deu origem a 10,5 g (40%) do composto em epígrafe, 165-167°C.

Análise:

Calculada para $C_{18}H_{25}N_3O_2$:

C, 68,54; H, 7,99; N, 13,32.

Encontrado: C, 69,17; H, 7,99; N, 13,36%.

Encontrado: C, 69,17; H, 7,99; N, 13,36%.

EXEMPLO 21

3-[N-(2,6-Dimetoxibenzil)amino]-5-etil-6-metil-2(1H)-piridinona

A 3-amino-5-etil-6-metil-2(1H)-piridinona (152 mg, 1,00 mmol) e 2,6-dimetoxibenzaldeído (168 mg, 1,00 mmol) foram dissolvidos em metanol (5 ml). Duas gotas de ácido acético glacial foram adicionadas e a solução foi agitada durante 2 horas. Foi adicionado, em porções, boro-hidreto de sódio (378 mg, 10 mmol) à suspensão e a reacção foi agitada durante 30 minutos à temperatura ambiente. A mistura foi diluída com água e extraída com acetato de etilo. O acetato de etilo foi lavado com água,

solução salina saturada, e seco sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi filtrado e o filtrado concentrado in vacuo de modo a obter-se um sólido branco (290 mg, rendimento de 96%). Este sólido foi recristalizado a partir de etanol de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de agulhas fofas brancas (140 mg), p.f. 220-222°C.

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{22}N_2O_3$:

C, 67,52; H, 7,34; N, 9,26.

Encontrado: C, 67,69; H, 7,50; N, 9,18.

1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 11,1 (1H, s), 7,20 (1H, t, $J = 8$ Hz), 6,65 (2H, d, $J = 8$ Hz), 6,30 (1H, s), 4,80 (1H, s), 4,16 (2H, s), 3,80 (6H, s), 2,26 (2H, q, $J = 7$ Hz), 2,00 (3H, s), 1,00 (3H, t, $J = 7$ Hz).

EXEMPLO 22

3-[N-(5-Etil-2-metoxibenzil)amino]-5-etil-6-metil-2(1H)-piridino-
na

Passo A: 4-Etilanisol

A uma suspensão de KOH pulverizada (9,18 g, 0,16 mol) em DMSO (80 ml) foi adicionado 4-etilfenol (500 g, 0,041 mol) seguido por iodometano (5,0 ml, 0,081 mol). A reacção foi agitada durante 10 minutos, vertida em água (800 ml), e extraída com benzeno (3 x 200 ml). Os extractos orgânicos foram lavados com água, solução salina saturada e secos sobre sulfato de sódio. A filtração e concentração do filtrado in vacuo deu origem ao produto bruto (6,21 g) o qual foi cromatografado sobre gel de sílica com acetato de etilo a 5% em hexano. O composto em

epigrafe foi obtido sob a forma de um óleo transparente (4,67 g, rendimento de 84%).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7,38 (1H, s), 7,11 (1H, d, $J = 7\text{Hz}$), 6,38 (1H, d, $J = 7\text{Hz}$), 3,79 (3H, s), 3,58 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$), 1,21 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$).

Passo B: 5-Etil-2-metoxibenzaldeído

Uma solução de 4-etilanisole (4,54 g, 0,033 mol) em éter seco (45 ml) foi arrefecida até 0°C sob uma atmosfera de azoto. A esta solução foi adicionado *n*-butil-lítio (13,3 ml de uma solução 2,5M em hexano) através de uma seringa e a reacção foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A reacção foi arrefecida até -78°C e foi adicionado DMF (5,17 ml, 0,066 mmol) (seco, destilado). A reacção foi agitada a -78°C durante 5 minutos, a 0°C durante 25 minutos e em seguida adicionou-se HCl a 10%. As camadas foram separadas e a fase orgânica lavada com água, solução salina saturada e seca sobre sulfato de sódio. O produto bruto foi obtido sob a forma de um óleo (5,56 g). 4,35 g deste material foram cromatografados sobre gel de sílica com acetato de etilo a 5% em hexano. O composto em epigrafe foi obtido sob a forma de óleo transparente (2,18 g, rendimento de 51%).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 10,45 (1H, s), 7,66 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 7,39 (1H, dd, $J = 2, 8\text{Hz}$), 6,92 (1H, d, $J = 8\text{Hz}$), 3,91 (3H, s), 2,62 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$), 1,22 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$).

Passo C: 3-[N-(5-Etil-2-metoxibenzil)aminol-5-etil-6-metil-2(1H)-piridinona

5-Etil-2-metoxibenzaldeído (0,561 g, 3,42 mmol) e 3-amino-5-etil-6-metil-2(1H)-piridinona (0,520 g, 3,42 mmol) foram feitos reagir de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 3-[N-(2,6-dimetoxibenzil)aminol-5-etil-6-metil-2(1H)-piridinona. O produto bruto foi recristalizado a partir de etanol de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de prismas amarelos, p.f. 149-152°C (0,370 g).

Análise:

Calculada para $C_{18}H_{24}N_2O_2$:

C, 71,71; H, 8,05; N, 9,32.

Encontrado: C, 71,93; H, 8,05; N, 9,18.

1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 11,33 (1H, s), 7,13 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J = 2, 8$ Hz), 6,80 (1H, d, $J = 8$ Hz), 6,21 (1H, s), 5,08 (1H, l, m), 4,28 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3,83 (3H, s), 2,55 (2H, q, $J = 7$ Hz), 2,32 (2H, q, $J = 7$ Hz), 2,19 (3H, s), 1,16 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,05 (3H, t, $J = 7$ Hz).

EXEMPLO 23

3-[N-(2-metoxi-4,5-dimetilbenzil)aminol-5-etil-6-metil-2(1H)-piridinona

Passo A: 4,5-Dimetil-2-metoxibenzaldeído

Uma solução de 3,4-dimetilanisole (9,74 g, 0,071 mmol) em éter seco (150 ml) foi arrefecida sob azoto até 0°C. A esta solução agitada foi adicionado n-butil-lítio (28,6 ml 2,5M e

hexano) através de seringa. A reação foi agitada a 0°C durante 1,5 horas e em seguida à temperatura ambiente durante 16 horas. A reação foi arrefecida até 0°C e foi adicionado DMF (11,0 ml, 2 eq.). A reação foi agitada a 0°C durante 1,5 horas, diluída com HCL aquoso a 10% e as camadas separadas. A solução de éter foi lavada com água, solução salina saturada, e seca sobre sulfato de magnésio. O agente de secagem foi filtrado e o solvente removido in vacuo de modo a obterem-se dois produtos de $R_f = 0,37$ e $R_f = 0,25$ com acetato de etilo a 5% em hexano sobre uma placa de tlc de gel de sílica. Os produtos brutos foram separados sobre gel de sílica com acetato de etilo a 5% em hexano. O material de $R_f = 0,37$ foi isolado sob a forma de um óleo transparente qual solidificou após repouso e foi identificado como sendo o 5,6-dimetil-2-metoxibenzaldeído (1,4 g, rendimento de 11%). O material de $R_f = 0,25$ era o composto em epígrafe e foi obtido sob a forma de um sólido branco, p.f. 63-66°C (3,6 g, rendimento de 30%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 10,38 (1H, s), 7,57 (1H, s), 6,76 (1H, s), 3,89 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,22 (3H, s).

Passo B: 3-[N-(2-metoxi-4,5-dimetilbenzil)amino]-5-etil-6-metil-2(1H)-piridinona

4,5-Dimetil-2-metoxibenzaldeído (240 mg, 1,45 mmol) e 3-amino-5-etil-6-metil-2(1H)-piridinona (220 mg, 1,45 mmol) foram feitos reagir de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 3-[N-(2,6-dimetoxibenzil)amino]-5-etil-6-metil-2(1H)-piridinona. O produto bruto (426 g, rendimento de 97%) foi recristalizado a partir de metanol (25 ml) de modo a obter-se o composto em epígrafe sob a forma de um sólido amarelo pálido (273 mg), p.f. 175,5-177°C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,1 (1H, l, s), 6,97 (1H, s), 6,78 (1H, s), 6,08 (1H, s), 5,3 (1, s, 1H), 4,10 (2H, s), 3,77 (3H, s), 2,22 (2H, q, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,18 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,01 (3H, s), 0,97 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$).

EXEMPLO 24

3-[[4,7-Diclorobenzoxazol-2-il)metilamino]-5-metiltio-6-metil-piridin-2(1H)-ona

Este composto foi preparado por meio do procedimento do Exemplo 18, Passo B, exceptoque foi empregado, como base, o 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno, em lugar da di-isopropiletilamina e o 2-clorometil-4,7-diclorobenzoxazole em lugar do 2-clorometilbenzoxazole. O composto tem um p.f. 254-257°C.

Análise:

Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$:

C, 48,66; H, 3,54; N, 11,35.

Encontrado: C, 48,67; H, 3,43; N, 11,37.

^1H RMN (CDCl_3) δ 2,29 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 4,86 (d, 2H, $J = 4\text{Hz}$), 5,45 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, $J = 7,2\text{Hz}$).

EXEMPLO 25

3-{[4,7-Diclorobenzoxazol-2-il]metiltio}-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Passo A: 2-Metoxi-3-etoxitio-carboniltio-5-etil-6-metilpiridina

A uma solução de 2-metoxi-3-amino-5-etil-6-metilpiridina (Exemplo 9, Passo C) (1,24 g, 0,0075 mol) em água (1,9 ml) mais HCL conc. (1,9 ml), arrefecida num banho de gelo-acetona, foi adicionado, gota a gota, uma solução fria de NaNO_2 (0,55 g, 0,0077 mol) em água (3 ml). A mistura foi agitada durante 20 minutos. A mistura reaccional fria foi adicionada, gota a gota, a etil-xantato de potássio (1,4 g, 0,0088 mol) em água 81,8 ml) aquecida até 40-45°C. A mistura foi agitada durante 24 minutos e em seguida extraída três vezes com clorofórmio. O extracto de clorofórmio foi lavado com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, solução salina e em seguida seco (MgSO_4). A evaporação deu origem ao resíduo bruto (1,47 g) o qual, depois de se combinar com 0,17 g de produto proveniente de uma experiência sonda, foi cromatografado sobre uma coluna de 50 mm de diâmetro contendo 6 polegadas de gel de sílica de 230-400 de malha. A coluna foi preparada com, e a amostra aplicada em, hexano. O desenvolvimento foi feito com CH_2Cl_2 a 5%-hexano, seguido pelo incremento do teor em CH_2Cl_2 até 10% e em seguida 20%. O intermediário desejado (0,34 g) foi obtido sob a forma de um óleo (EM-BAR mostrou um $\text{M}+\text{H}^+=272$).

Passo B: 2-Metoxi-3-mercaptop-5-etil-6-metilpiridina

Uma mistura de 2-metoxi-3-etoxitio-carboniltio-5-etil-6-metilpiridina (0,30 g, 0,0011 mol), NaOH 1N (3,0 ml) e etanol (9 ml) foi agitada sob azoto durante 9,5 horas. Foi adicionado

HCl 1N de modo a levar o pH até 3 e a mistura foi evaporada até à secura. O resíduo foi extraído com CH_2Cl_2 de modo a obterem-se 0,21 g de produto bruto o qual foi utilizado sem purificação no passo seguinte. ($R_f=0,2$, CH_2Cl_2 a 30%-hexano, placa de gel de sílica):

Passo C: 2-Metoxi-3-[[4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]tio]-5-etil-6-metilpiridina

Uma mistura de 2-metoxi-3-mercapto-5-etil-6-metilpiridina (0,20 g, 0,0011 mol), 2-(2-clorometil)-4,7-diclorobenzoxazole (0,26 g, 0,0011 mol) e di-isopropiletilamina (0,16 g, 0,0012 mol) em CHCl_3 (5 ml) foi deixada reagir à temperatura ambiente sob azoto durante 3,5 horas. Depois de lavagem com água, secagem, e evaporação foram então obtidos 0,43 g de produto bruto o qual foi cromatografado utilizando uma coluna de 30 mm contendo 5 polegadas de gel de sílica de malha 230-400. O produto (0,35 g), o qual foi eluído com CH_2Cl_2 -hexano 30-70, tinha um p.f. 105-110°C.

Análise:

Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S} \cdot 0,1 \text{CH}_2\text{Cl}_2$.

C, 52,42; H, 4,17; N, 7,15.

Encontrado: C, 52,48; H, 4,10; N, 7,05.

Passo D: 3-[[4,7-Diclorobenzoxazol-2-il)metil]tio]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Uma mistura de 2-metoxi-3-[[4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]tio]-5-etil-6-metilpiridina (0,22 g, 0,0012 mol) e iodeto de potássio (0,191 g, 0,0012 mol) em ácido acético (10 ml) foi aquecida a 70°C durante 7 horas. Foi em seguida adicionado clorofórmio e a solução escura foi lavada com tiosulfato de

sódio aquoso, seguido por água e salmoura. A evaporação deu origem ao produto bruto (0,21 g). Depois de digestão com acetoneitrilo fervente e de arrefecimento, foram então obtidos 0,18 g (rendimento de 83%) de produto, p.f. 233-235°C; EM-BAR 369 (M+H⁺).

Análise:

Calculada para C₁₆H₁₄Cl₂N₂O₂S·0,05 CHCl₃
C, 51,37; H, 3,77; N, 7,46.

Encontrado: C, 51,42; H, 3,69; N, 7,37.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,96 (t, 3H, J = 7,5Hz), 2,14 (s, 3H), 2,28 (q, 2H, J = 7,5Hz), 4,54 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,48 (d, 1H, J = 8,7Hz), 7,48 (d, 1H, J = 8,7Hz), 11,73 (s, 1H).

EXEMPLO 26

1-Metil-4-[[(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metilamino]-5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolin-3(2H)-ona

Passo A: 1-Metil-4-ciano-5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolin-3(2H)-ona

Uma mistura de 2-acetilciclo-hexanona (2,80 g, 0,02 mol), 2-cianoacetamida (1,68 g, 0,02 mol), e dietilamina (0,8 ml) em etanol (40 ml) foi aquecida a 50°C de um dia para o outro. Depois de arrefecimento até à temperatura ambiente o produto sólido, uma mistura de dois regioisómeros, foi removido por meio de filtração (2,48 g, rendimento de 66%). A recristalização a partir de dimetilformamida quente deu origem ao desejado produto aproximadamente puro, p.f. >319°C.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,67 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,72 (m, 2H).

Análise:

Calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$:

C, 70,19; H, 6,43; N, 14,88.

Encontrado: C, 70,10; H, 6,41; N, 14,77.

Passo B: 1-Metil-4-nitro-5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolin-3(2H)-ona

Uma mistura de 1-metil-4-ciano-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-3(2H)-ona (0,50 g, 0,0027 mol) e HCl conc. (4 ml) foi aquecida num tubo vedado a 150°C de um dia para o outro. Depois de arrefecimento, a pasta foi evaporada até à secura. Foi adicionada água ao resíduo e a mistura foi tornada básica com NH_4OH conc. Foi obtido um sólido cinzento, p.f. $207-220^\circ\text{C}$. A nitração deste intermediário foi levada a cabo por meio de dissolução em H_2SO_4 , (2,65 ml), e, depois de arrefecimento num banho de gelo-acetona, adição, gota a gota, de ácido nítrico a 70% (0,23 ml). Depois de agitação durante uma hora, a reacção foi temperada com gelo-água e os sólidos foram recolhidos (0,23 g, rendimento de 50%). EM-BAR 209 ($\text{M}+\text{H}_+$).

Passo C: 1-Metil-4-[(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metilamino]-5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolin-3(2H)-ona

O produto do Passo B em etanol (60 ml) ao qual foi adicionado paládio a 10% sobre carvão vegetal (0,043 g) foi hidrogenado sob uma atmosfera de gás hidrogénio durante 6 horas. A mistura foi filtrada através de um adjuvante de filtração e o filtrado foi evaporado até um resíduo sólido. Ao resíduo foi adicionado acetonitrilo (6 ml),

2-clorometil-4,7-diclorobenzoxazole (0,33 g, 0,0014 mol), e 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno 0,30 g, 0,0014 mol). A mistura foi submetida a refluxo durante 36 horas sob azoto. Após arrefecimento, os sólidos foram removidos por meio de filtração e lavados com acetonitrilo até se obter uma primeira colheita de 0,226 g. A recristalização de uma porção (0,11 g) deu origem ao produto puro (0,07 g), p.f. 243-248°C.

Análise:

Calculada para $C_{18}H_{17}Cl_2N_3O_2$:

C, 57,16; H, 4,53; N, 11,11.

Encontrado: C, 56,81; H, 4,52; N, 11,15.

EXEMPLO 27

6-Metil-5-etil-3-[(5-metil-4-etoxicarbonil-2-furanil)metilamino]piridin-2(1H)-ona

Uma mistura de 6-metil-5-etil-3-aminopiridin-2(1H)-ona (100 mg, 0,66 mmol) e 5-metil-4-etoxicarbonil-2-furanocarboxialdeído (128 g, 0,7 mmol) em 5 ml de etanol foi agitada à temperatura ambiente até se obter uma solução. A esta solução foram adicionadas três gotas de ácido acético seguido por um ligeiro excesso de cianoboro-hidreto de sódio. Depois de uma hora a reacção mostrou estar completa por meio de análise por TLC. Foi adicionada água (30 ml) e separou-se um sólido o qual foi recuperado por meio de filtração e seco. A produção foi de 125 mg (60%) de sólido amarelo pálido. A cristalização a partir de cloreto de butilo deu origem ao amterial puro, p.f. 130-132°C.

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{22}N_2O_4$:

C, 64,13; H, 6,97; N, 8,80.

Encontrado: C, 64,12; H, 6,97; N, 8,82.

EXEMPLO 28

3-[2-(Benzo[blfuran-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Passo A: 2-[2(R/S)-Hidroxi-2-(2-metoxi-5-etil-6-metil-piridin-3-il)etil]-benzo[blfurano

A uma solução de 2-metilbenzo[blfurano (264 mg, 2,0 mmol) em THF (5,0 mmol) arrefecida até -78°C foi adicionado n-butil-lítio 1,6M em hexano (1,313 ml, 2,1mmol), gota a gota. A reacção foi agitada a -78°C durante quatro horas. A solução anterior foi adicionado 2-metoxi-5-etil-6-metil-nicotinaldeído em THF (2,0 ml). A reacção foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e evrtida sobre gelo moído/água. A mistura foi extraída com éter dietílico, seca (MgSO_4), e o solvente removido de modo a produzir 503 mg de um semi-sólido, o qual foi submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica. A eluição com 5% de acetato de etilo-95% de hexano deu origem a 226 mg de um óleo (36%).

Passo B: 3-[2-(Benzo[blfuran-2-il)etenil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

2-[2(R/S)-Hidroxi-2-(2-metoxi-5-etil-6-metilpiridin-3-il)etil]-benzo[blfurano (175 mg, 0,6 mmol) foi misturado com hidrocloreto de piridina sólido (1,0 g, 8,7 mmol) e colocado num banho de óleo pré-aquecido (140°C) durante cinco minutos sob árgon. A reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e tratada com água. A mistura resultante foi extrída com

clorofórmio. Os extractos combinados foram secos (MgSO_4) e o solvente removido de modo a obterem-se 175 mg de material bruto. A RMN de prótons indica que este é essencialmente o isómero trans.

Passo C: 3-[2-(Benzo[b]furan-2-il)etil]-5-etil-6-metil-piridin-2(1H)-ona

Uma solução de 3-[2-(benzo[b]furan-2-il)etenil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (175 mg) em THF/EtOH (20 ml/10 ml) foi hidrogenada sobre paládio (5%) sobre carvão vegetal (excesso) durante quatro horas. Depois de filtração e concentração sob pressão reduzida o resíduo foi submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica. A eluição com 1% de MeOH-99% de CHCl_3 deu origem a 50Bmg de produto analiticamente puro, p.f. 120-122°C.

Análise:

Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot 0,05 \text{CHCl}_3$:

C, 75,74; H, 6,71; N, 4,79.

Encontrado: C, 75,74; H, 6,71; N, 4,79.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,47-7,39 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,38 (d, 1H, $J = 0,78\text{Hz}$), 3,11 (t, 2H, $J = 7,93\text{Hz}$), 2,95 (t, 2H, $J = 7,57$), 2,30 (q, 2H, $J = 7,57$), 2,25 (s, 3H), 0,99 (t, 3H, $J = 7,46$).

EXEMPLO 293-[4,7-Diclorobenzoxazol-2-il)metoxil-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-onaPasso A: Preparação de 2-metoxi-3-hidroxi-5-etil-6-metilpiridina

Ácido 3-cloroperbenzoico (80% puro, 1,42 g, 6,6 mmol) foi adicionado em porções a uma solução de 2-metoxi-5-etil-6-metil-nicotinaldeído (1,08 g, 6,0 mmol) em cloreto de metileno (15 ml). Foi adicionado éter dietílico (5 ml) para dissolver o precipitado formado e a agitação continuou durante 1,5 horas. A reacção foi diluída com cloreto de metileno e lavada com bicarbonato de sódio aquoso saturado. A camada orgânica seca (Na_2SO_4) foi filtrada e evaporada. O resíduo foi suspenso em ácido acético aquoso a 50% e aquecido a 80°C durante uma hora. Esta reacção foi vertida em água e o produto extraído em éter dietílico. O extracto de éter foi lavado com NaHCO_3 aq., seco (Na_2SO_4) e evaporado. Este resíduo (924 mg) foi cromatografado sobre gel de sílica, eluindo com clorofórmio de modo a obterem-se 510 mg (rendimento de 50%) de produto oleoso.

Passo B: Preparação de 3-[4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metoxil-2-metoxi-5-etil-6-metilpiridina

Hidreto de sódio/óleo mineral (60%, 59 mg, 1,5 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-metoxi-3-hidroxi-5-etil-6-metilpiridina (60% pura, 275 mg, 1,0 mmol) em dimetilformamida seca (3 ml) sob uma atmosfera de azoto. Depois de 1 hora foi adicionado 2-clorometil-4,7-diclorobenzoxazole (236 mg, 1,0 mmol) à reacção e agitou-se durante 1 hora. A reacção foi neutralizada com ácido clorídrico diluído (10%), tornada básica com bicarbonato de sódio e o produto foi extraído em éter dietílico, a

solução seca (NaF2RSOF4R) e evaporada. O resíduo (288 mg) foi cromatografado sobre gel de sílica e eluído com metanol a 1%/clorofórmio. As frações apropriadas foram combinadas, os solventes evaporados e o resíduo triturado com éter dietílico/hexano de modo a obterem-se 84 mg (rendimento de 23%) de produto cristalino.

Passo C: Preparação de 3-[(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metoxil-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Tribrometo de boro/hexano (1M, 1 ml, 1,0 mmol) foi adicionado a uma solução de 3-[(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metoxil-2-metoxi-5-etil-6-metilpiridina (83 mg, 0,226 mmol) em cloreto de metileno anidro (3 ml) arrefecida num banho de gelo sob uma atmosfera de azoto. Depois de 1 hora, foi adicionado NaHCO_3 aquoso saturado e a mistura agitada durante 0,5 horas. O produto foi extraído em clorofórmio, seco (Na_2SO_4), e o solvente evaporado de modo a obter-se um resíduo o qual foi digerido em metanol quente e em seguida arrefecido. O precipitado recolhido era analiticamente puro, 24 mg (rendimento de 30%), p.f. 243-245°C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,32 (2H, s), 7,15 (1H, s), 5,50 (2H, s), 2,40 (2H, AB q., $J = 7,6\text{Hz}$), 2,29 (3H, s), 1,11 (3H, t, $J = 7,6\text{Hz}$).

Análise:

Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,15 \text{H}_2\text{O}$:

C, 53,99; H, 4,05; N, 7,87.

Encontrado: C, 53,96; H, 4,00; N, 7,83.

EXEMPLO 30

3-[2-Metoxi-5-etil-6-metilpiridin-3-il)metoxil-5-etil-6-metilpi-
ridin-2(1H)-ona

Passo A: Preparação de 2-metoxi-3-hidroximetil-5-etil-6-metil-
-piridina

2-Metoxi-5-etil-6-metil-nicotinaldeído sólido (2,15 g, 12 mmol) foi adicionado em porções a uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (480 mg, 12,6 mmol) em tetra-hidrofurano seco (20 ml) sob uma atmosfera de azoto. A mistura foi submetida a refluxo durante 1,5 horas e em seguida arrefecida até à temperatura ambiente e foi adicionado cuidadosamente à reacção sulfato de sódio aquoso. depois de agitação durante 0,5 horas, foi adicionado Na_2SO_4 anidro sólido e os sais foram removidos por meio de filtração. Esta solução em THF foi evaporada e o resíduo digerido com tolueno. Depois de trituração com hexano frio o produto separou-se por cristalização. Este produto (863 mg) foi recolhido por meio de filtração e o filtrado foi cromatografado sobre gel de sílica, eluindo com gradiente de metanol a 0-2%/clorofórmio de modo a obter-se, depois de trituração com hexano frio, um adicional de 712 mg para originar um rendimento combinado de 72%, p.f. 53-54°C.

Passo B: Preparação de 2-metoxi-3-[2-metoxi-5-etil-6-metil-pi-
ridin-3-il)metoxil-5-etil-6-metil-piridina

Azodicarboxilato de dietilo (0,15 ml, 0,93 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-metoxi-3-hidroxi-5-etil-6-metilpiridina (155 mg, 0,93 mmol), 2-metoxi-3-hidroximetil-5-etil-6-metilpiridina (168 mg, 0,93 mmol) e trifenilfosfina (247 mg, 0,94 mmol) em tetra-hidrofurano seco (10 ml) sob uma atmosfera de

azoto. Esta solução foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. O solvente foi evaporado e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica com um gradiente de metanol a 0-0,25%/clorofórmio de modo a obterem-se 197 mg (rendimento de 64%) de produto sólido. Foi obtida uma amostra analítica por meio de cristalização a partir de hexano frio, p.f. 86-87°C.

Análise:

Calculada para $C_{19}H_{26}N_2O_3$:

C, 69,06; H, 7,93; N, 8,48.

Encontrado: C, 69,16; H, 8,10; N, 8,52.

Passo C: Preparação de 3-[(2-metoxi-5-etil-6-metilpiridin-3-il)-metoxil-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Uma solução de 2-metoxi-3-[(2-metoxi-5-etil-6-metilpiridin-3-il)metoxil-5-etil-6-metilpiridina (173 mg, 0,52 mmol) e iodeto de potássio (99 mg, 0,60 mmol) em ácido acético glacial (4,5 ml) foi aquecida a 50-60°C durante duas horas. O ácido acético foi evaporado e o resíduo dissolvido em cloreto de metileno e lavado com água e $NaHCO_3$ aquoso, seco (Na_2SO_4) e o solvente evaporado. Este resíduo (139 mg) foi cromatografado sobre gel de sílica e eluído com gradiente de metanol a 0,5-1,5%/clorofórmio. As fracções apropriadas foram combinadas e evaporadas e o resíduo triturado com éter dietílico para se obter 69 mg (rendimento de 42%) de produto puro, p.f. 213-214°C.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (1H, s), 6,70 (1H, s), 5,08 (2H, s), 3,96 (3H, s), 2,53 (2H, ABq., $J = 7,6Hz$), 2,42 (3H, s), 2,33 (2H, ABq., $J = 7,6Hz$), 2,28 (3H, s), 1,13 (3H, t, $J = 7,6Hz$), 1,06 (3H, t, $J = 7,6Hz$).

Análise:

Calculada para $C_{18}H_{24}N_2O_3$:

C, 68,33; H, 7,65; N, 8,86.

Encontrado: C, 67,93; H, 7,60; N, 8,74.

EXEMPLO 31

3-[(4,7-Diclorobenzo[blfuran-2-il)metoxil-5-etil-6-metil-piridin-2(1H)-ona

Passo A: Preparação de 2-metoxi-3-[(4,7-diclorobenzo[blfuran-2-il)metoxil-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Hidreto de sódio/óleo mineral (60%, 52 mg, 1,3 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-metoxi-3-hidroxi-5-etil-6-metilpiridina (169 mg, 1,0 mmol) em dimetilformamida seca (3 ml) à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto. Depois de 15 minutos foi adicionado 2-clorometil-4,7-diclorobenzo[blfurano (235 mg, 1,0 mmol) à reacção. Depois de três horas a reacção foi diluída com éter dietílico, neutralizada com HCl diluído e em seguida basificada com $NaHCO_3$. O extracto etéreo foi lavado com água, filtrado através de uma almofada de carvão vegetal e evaporado. O resíduo foi triturado com hexano frio para se obterem 88 mg (rendimento de 24%) de produto puro, p.f. 94-95°C.

Passo B: Preparação de 3-[(4,7-diclorobenzo[blfuran-2-il)metoxil-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Uma mistura de 2-metoxi-3-[(4,7-diclorobenzo[blfuran-2-il)metoxil-5-etil-6-metilpiridina (85 mg, 0,23 mmol) e hidrocloreto de piridina (458 mg, 4,0 mmol) foi colocada num banho de óleo pré-aquecido a 150°C durante 12 minutos. O resíduo arrefecido foi triturado com água e o produto foi extraído em

clorofórmio. Esta solução em clorofórmio foi lavada com HCl diluído, seca (Na_2SO_4) e evaporada. Este resíduo foi triturado com éter dietílico de modo a obterem-se 59 mg (rendimento de 72%) de produto. A diestão em éter dietílico/cloreto de metileno deu origem a 52 mg de produto analítico, p.f. 209-210°C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,20 (2H, ABq., $J = 8,4\text{Hz}$), 7,04 (1H, s), 6,94 (1H, s), 5,33 (2H, s), 2,41 (2H, ABq., $J = 7,6\text{Hz}$), 2,32 (3H, s), 1,11 (3H, t, $J = 7,6\text{Hz}$).

Análise:

Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_3$:

C, 57,97; H, 4,29; N, 3,98.

Encontrado: C, 57,62; H, 4,19; N, 3,88.

EXEMPLO 32

3-[2-(4,7-Diclorobenzo[blfuran-2-il)etil]-5-etil-6-metil-piridin-2(1H)-ona

Passo A: Preparação de 2-[2-(2-metoxi-5-etil-6-metilpiridin-3-il)etenil]-4,7-diclorobenzo[blfurano

Hidreto de sódio/óleo mineral (60%, 166 mg, 4,15 mmol) foi adicionado a uma suspensão de cloreto de (4,7-diclorobenzo[blfuran-2-il)metiltrifenil-fosfônio (1,74 g, 3,50 mmol) [preparado por meio de aquecimento de uma mistura 1:1 de trifenilfosfina e 2-clorometil-4,7-diclorobenzo[blfurano em tolueno ao refluxo durante 20-25 horas] em tetra-hidrofurano destilado (20 ml). Depois de três, foi adicionado 2-metoxi-5-etil-6-metil-nicotinaldeído (631 mg, 3,52 mmol) a uma suspensão amarela intensa e a mistura foi submetida ao refluxo durante 5 horas. A reação arrrefecida foi diluída com clorofórmio e foi adicionada

água. A camada de clorofórmio foi seca (Na_2SO_4), filtrada através de uma almofada de carvão vegetal e evaporada. este resíduo foi digerido com hexano quente e o óxido de trifenilfosfina insolúvel foi separado por meio de filtração de modo a obter-se produto aproximadamente puro (1,16 g). este material foi triturado com hexano frio de modo a obterem-se várias colheitas de produto cristalino (858 mg, 68% de rendimento). A RMN indicou que foi isolada, essencialmente, a cis-olefina (dois dupletos a 6,75 e 6,50, cada $J=12,7$ Hz).

Passo B: Preparação de 2-[2-(2-metoxi-5-etil-6-metilpiridin-3-il)etil]-4,7-diclorobenzo[blfurano

Uma solução de 2-[2-(2-metoxi-5-etil-6-metilpiridin-3-il)etenil]-4,7-diclorobenzo[blfurano (561 mg, 1,54 mmol) em metanol (7 ml) e tetra-hidrofurano (7 ml) contendo algumas gotas de ácido acético e paládio a 5%/carvão vegetal (50 mg) foi hidrogenada à pressão atmosférica durante duas horas. O catalisador foi removido por meio de filtração e o solvente evaporado de modo a obter-se produto essencialmente puro sob a forma de um óleo (572 mg, 99%).

Passo C: Preparação de 3-[2-(4,7-diclorobenzo[blfuran-2-il)-etil]-5-etil-6-metil-piridin-2(1H)-ona

Uma mistura de 2-[2-(2-metoxi-5-etil-6-metilpiridin-3-il)etil]-4,7-diclorobenzo[blfurano (572 mg, 1,54 mmol) e hidrocloreto de piridina (1,87 mg, 15,8 mmol) foi colocada num banho de óleo pré-aquecido a 150°C durante 15 minutos. A mistura arrefecida foi diluída com água e o produto foi extraído em clorofórmio. O extracto de clorofórmio foi lavado com HCl diluído, seco (Na_2SO_4) e evaporado. Este resíduo (570 mg) foi cromatografado sobre gel de sílica eluindo com gradiente de metanol a

0-2%/clorofórmio de modo a obter-se material de partida recuperado (140 mg) e produto purificado (377 mg, rendimento de 91% baseado no material de partida recuperado). O produto analiticamente puro foi obtido por meio de digestão do sólido em éter dietílico de modo a obterem-se 241 mg, p.f. 153-154°C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,11 (2H, ABq., $J = 8,4\text{Hz}$), 7,09 (1H, s), 6,53 (1H, s), 3,18 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,98 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,33 (2H, ABq., $J = 7,7\text{Hz}$), 2,29 (3H, s), 1,02 (3H, t, $J = 7,7\text{Hz}$).

Análise:

Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}_2$:

C, 61,73; H, 4,89; N, 4,00.

Encontrado: C, 62,12; H, 4,93; N, 3,94.

EXEMPLO 33

3-[2-Metoxi-5-etil-6-metilpiridin-3-il)etil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Passo A: Preparação de 3-[2-(2-metoxi-5-etil-6-metilpiridin-3-il)etenil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Uma mistura de 2-metoxi-3-hidroximetil-5-etil-6-metilpiridina (363 mg, 2,0 mmol) e hidrobrometo de trifenilfosfina (690 mg, 2,0 mmol) em ácido acético (3 ml) foi submetida a refluxo durante 24 horas. A reação foi arrefecida e diluída com éter dietílico até se obter um precipitado gomoso. Este resíduo gomoso foi dissolvido em clorofórmio, seco (Na_2SO_4) e o solvente evaporado de modo a obter-se um resíduo vítreo o qual mostrou ser, por RMN, o brometo de

(5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-on-3-il)metiltrifenil-fosfônio bruto e o sub-produto brometo de metiltrifenil-fosfônio.

Este resíduo vítreo (815 mg) foi suspenso em tetra-hidrofurano seco (10 ml) e agitado durante 1,5 horas enquanto o resíduo se tornava numa suspensão fina. Foi adicionado hidreto de sódio /óleo mineral (60%, 95 mg, 2,37 mmol) e a mistura foi aquecida a 50°C durante 15 minutos antes de se adicionar 2-metoxi-5-etil-6-metil-nicotinaldeído (323 mg, 1,8 mmol). A reacção foi arrefecida e diluída com clorofórmio e água. A camada de clorofórmio foi separada, seca (Na_2SO_4) e evaporada de modo a obter-se um resíduo bruto (960 mg) o qual foi cromatografado sobre gel de sílica eluindo com gradiente de metanol a 0-2%/clorofórmio de modo a obterem-se 106 mg (rendimento de 19%) de um produto oleoso o qual mostrou ser, por RMN, uma mistura 1:1 de isómeros cis e trans.

Passo B: Preparação de 3-[2-(2-metoxi-5-etil-6-metilpiridin-3-il)etenil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

A mistura cis/trans de 3-[2-(metoxi-5-etil-6-metilpiridin-3-il)etenil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (106 mg, 0,33 mmol) foi dissolvida em metanol (8 ml) e tetra-hidrofurano (8 ml) contendo paládio a 5%/carvão vegetal (92 mg) e hidrogenada à pressão atmosférica durante 20 horas. O catalisador foi filtrado e o solvente evaporado. Este resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica eluindo com gradiente de metanol a 0-1,25%/clorofórmio de modo a obterem-se 53 mg (rendimento de 51%) de produto. Este material foi cristalizado a partir de éter dietílico/hexano de modo a obterem-se 38 mg de produto analiticamente puro, p.f. 130-131°C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,09 (1H, s), 6,96 (1H, s), 3,91 (3H, s), 2,72-2,87 (4H, m), 2,48 (2H, ABq., $J = 7,6\text{Hz}$), 2,39 (3H, s), 2,33 (2H, ABq., $J = 7,5\text{Hz}$), 2,30 (3H, s), 1,08 (3H, t, $J = 7,5\text{Hz}$), 1,03 (3H, t, $J = 7,6\text{Hz}$).

Análise:

Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$:

C, 72,57; H, 8,34; N, 8,94.

Encontrado: C, 72,36; H, 8,43; N, 8,86.

EXEMPLO 34

Preparação de 3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-hidroximetil-piridin-2(1H)-ona

Passo A: Preparação de 4-benziloxi-3-oxo-2-etilbutanal

Uma solução de 1-(N-morfolino)-1-buten-3-ol 90% puro (9,3 g, 60 mmol) e trietilamina (8,4 ml, 60 mmol) em tetra-hidrofurano (85 ml), sob uma atmosfera de azoto, foi aquecida até 70°C e foi adicionado, gota a gota, através de uma seringa, cloreto de benziloxiacetilo (9,45 ml, 60 mmol). Esta solução amarela turva foi aquecida durante 45 minutos e em seguida arrefecida até à temperatura ambiente. Foi adicionada uma solução aquosa de HCl a 10% (75 ml) e a mistura de duas fases foi agitada durante 1 hora. Esta mistura foi partilhada dentro de cloreto de metileno e a camada orgânica foi separada, seca (Na_2SO_4), filtrada e o solvente evaporado de modo a obter-se um óleo amarelo (14,7 g) o qual continha o produto desejado. Este óleo foi utilizado directamente no passo seguinte.

Passo B: Preparação de 3-ciano-5-etil-6-benziloxi-metilpiridin-2(1H)-ona

Foi adicionado ácido acético (2,0 ml, 35 mmol) a uma solução de 4-benziloxi-3-oxo-2-etilbutanal bruto (6,4 g, ~24 mmol) e malonitrilo (2,22 g, 33 mmol) em etanol (30 ml) seguido pela adição, gota a gota, de piperidina (2,37 ml, 24 mmol) de modo a obter-se uma solução castanho-avermelhada escura. Depois de agitação durante 14 horas, formou-se um precipitado abundante. Esta mistura foi aquecida a 70°C durante 15 horas e em seguida deixada arrefecer até à temperatura ambiente. Esta mistura enegrecida foi diluída com etanol e o produto precipitado foi filtrado, enxaguado com etanol e éter dietílico de modo a obter-se produto esbranquiçado com p.f. de 141-143°C. Foi obtido material adicional por meio de evaporação do filtrado. O resíduo foi extraído em clorofórmio, e depois de lavagem do extracto com NaHCO₃ aquoso saturado, foi filtrado através de uma almofada de carvão vegetal. Esta solução âmbar foi evaporada e o resíduo triturado com éter dietílico de modo a obter-se produto adicional.

Passo C: Preparação de 2-benziloxi-3-ciano-5-etil-6-benziloxi-metilpiridina

A uma suspensão parcial de 3-ciano-5-etil-6-benziloxi-metilpiridin-2(1H)-ona (1,36 g, 5,08 mmol) em benzeno seco (20 ml) foi adicionado brometo de benzilo (0,80 ml, 6,7 mmol) e em seguida carbonato de prata (1,43 g, 5,2 mmol). Esta mistura foi coberta com folha de alumínio e deixada em agitação à temperatura ambiente. Depois de 24 horas, a reacção foi estimada estar ~80% completa. Foi adicionado carbonato de prata adicional (0,40 g, 1,45 mmol) e a mistura foi agitada durante outras 24 horas até ficar completa. Os sais de prata foram removidos por

meio de filtração, enxaguados com benzeno e as lavagens de benzeno combinadas foram evaporadas de modo a obter-se produto puro sob a forma de um óleo.

Passo D: Preparação de 2-benziloxi-5-etil-6-benziloximetilnicotinaldeído

A uma solução de 2-benziloxi-3-ciano-5-etil-6-benziloximetilpiridina (2,57 g, 6,2 mmol) em tolueno seco (10 ml), sob uma atmosfera de azoto em banho gelo/acetona, foi adicionada, gota a gota, uma solução de hidreto de di-isobutilalúminio - 1,5M/tolueno (4,6 ml, 6,9 mmol). Depois de agitação à temperatura ambiente durante 15 horas, a reacção foi cuidadosamente vertida dentro de HCl a 10% (30 ml), agitada durante 0,5 horas e o produto foi extraído em éter dietílico. A solução etérea foi seca, filtrada através de uma almofada de carvão vegetal e evaporada de modo a obter-se um óleo amarelo pálido. Este óleo foi adicionalmente purificado por meio de passagem de uma solução em benzeno através de uma almofada de gel de sílica de modo a obter-se produto puro depois de evaporação.

Passo E: Preparação de 3-[2-(benzoxazol-2-il)etenil]-5-etil-6-benziloximetil-2-benziloxipiridina

A uma suspensão de cloreto de [(benzoxazol-2-il)metil]-trifenil-fosfónio (1,77 g, 4,12 mmol) em tetra-hidrofurano seco (20 ml), sob uma atmosfera de azoto, foi adicionado NaH a 60%/óleo mineral 80,42 g, 10 mmol). depois de 0,5 horas, foi adicionada uma solução de 2-benziloxi-5-etil-6-benziloximetil-nicotinaldeído (1,44 g, 4,0 mmol) em tetra-hidrofurano (10 ml) e a mistura reaccional foi submetida a refluxo durante 213 horas. A reacção foi arrefecida, neutralizada com ácido acético e partilhada entre água e clorofórmio. A camada de clorofórmio foi

lavada com solução de NaHCO_3 , seca, filtrada através de uma almofada de carvão vegetal e evaporada. Este material foi dissolvido em clorofórmio e submetido a cromatografia "flash" através de gel de sílica de modo a obter-se produto puro sob a forma de óleo amarelo. este era uma mistura de olefinas cis e trans.

Passo F: Preparação de 3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-benziloximetilpiridin-2(1H)-ona

Uma solução de 3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-benziloximetil-2-benziloxipiridina (1,40 g, 2,94 mmol) em tetra-hidrofurano seco (20 ml) e metanol (15 ml) contendo Pd a 10% sobre carvão vegetal (215 mg) como catalisador foi hidrogenada à pressão atmosférica durante 20 horas. O catalisador foi separado por filtração e a solução foi evaporada de modo a obter-se um resíduo branco. Este resíduo foi triturado com éter dietílico de modo a obter-se produto puro com p.f. de 140-142°C.

Passo G: Preparação de 3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-hidroxiometilpiridin-2(1H)-ona

Uma solução de 3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-benziloximetilpiridin-2(1H)-ona (198 mg, 0,51 mmol) em cloreto de metileno seco (6 ml) foi arrefecida num banho de gelo/acetona e foi adicionado, gota a gota, tribrometo de boro 1M/hexano (1,5 ml, 1,5 mmol) de modo a obter-se um precipitado branco. Esta suspensão foi agitada durante uma hora e em seguida a reacção foi temperada por meio de adição de NaHCO_3 aquoso saturado (10 ml). Depois de agitação durante 0,5 horas, o produto foi extraído dentro de CH_2Cl_2 , seco, filtrado e o solvente evaporado de modo a obter-se um sólido. A trituração com éter dietílico deu origem ao produto sob a forma de um sólido castanho-amarelado. A

recristalização a partir de acetato de etilo produziu um sólido amarelo claro com p.f. de 155-156°C.

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{18}N_2O_3$:

C, 68,44; H, 6,08; N, 9,39.

Encontrado: C, 68,15; H, 6,03; N, 9,07.

EXEMPLO 35

3-[2-(Benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-aminometilpiridin-2(1H)-ona

Passo A: Preparação de 2-benziloxi-3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-hidroximetilpiridina

Uma suspensão de 3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-hidroximetilpiridin-2(1H)-ona (598 mg, 2,0 mmol) em benzeno seco (15 ml) foi agitada com carbonato de prata (891 mg, 3,23 mmol) e brometo de benzilo (0,39 ml, 3,36 mmol) no escuro (coberto com folha de alumínio) durante 3-4 dias. Os sais foram removidos por meio de filtração e a solução em benzeno foi evaporada. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica e eluído com gradiente de metanol a 0-0,75%/clorofórmio de modo a obterem-se 734 mg (rendimento de 94%) de produto em epígrafe sob a forma de um óleo.

Passo B: Preparação de 2-benziloxi-3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-azidometilpiridina

A uma solução de 2-benziloxi-3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-hidroximetilpiridin-2(1H)-ona (387 mg, 1,0 mmol) em tetra-hidrofurano (10 ml), sob uma atmosfera de azoto, foi adicionada trifenil-fosfina (315 mg, 1,2 mmol), difenilfosforil-azida (0,258 ml, 1,2 mmol) e finalmente azodicarboxilato de

diétilo (0,19 ml, 1,2 mmol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas, diluída com água, e extraída em clorofórmio. O extracto de clorofórmio foi evaporado e o resíduo cromatografado sobre gel de sílica por meio de eluição com clorofórmio de modo a obterem-se 370 mg (rendimento de 89%) de composto em epígrafe sob a forma de um óleo.

Passo C: Preparação de 2-benziloxi-3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-aminometilpiridina

A uma suspensão de di-hidrato de cloreto estanoso (254 mg, 1,13 mmol) em tolueno seco (6 ml), sob uma atmosfera de azoto e arrefecida em banho de gelo, foi adicionado tiofenol (0,34 ml, 3,37 mmol) e em seguida, gota a gota, trietilamina (0,47 ml, 3,37 mmol) de modo a obter-se uma solução amarela. Depois de uma hora formou-se um precipitado e foi adicionada uma solução de 2-benziloxi-3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-azidometilpiridin-2(1H)-ona (320 mg, 0,75 mmol) em tolueno seco (4,5 ml). Depois de agitação da mistura reaccional durante três horas, foi adicionado cloreto de metileno e a solução foi lavada três vezes com NaOH 0,1N. a solução orgânica foi seca (Na_2SO_4) e evaporada de modo a obterem-se 146 mg de produto bruto. Este material foi cromatografado sobre gel de sílica e eluído com gradiente de metanol a 0-3% (NaOH)/clorofórmio de modo a obterem-se 122 mg (rendimento de 42%) de composto em epígrafe sob a forma de um óleo.

Passo D: Preparação de 3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-aminometilpiridin-2(1H)-ona

Uma solução de 2-benziloxi-3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-aminometilpiridin-2(1H)-ona (122 mg, 0,31 mmol) em metanol (5 ml) e tetra-hidrofurano (5 ml) contendo paládio a

5%/carvão vegetal (29 mg) foi hidrogenada à pressão atmosférica durante 15-20 horas. O catalisador foi separado por filtração e os solventes evaporados. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica por meio de eluição com gradiente de metanol a 0-3,5% (NaOH)/clorofórmio. As fracções apropriadas foram combinadas, os solventes evaporados e o resíduo triturado com éter dietílico de modo a obterem-se 30 mg (rendimento de 32%) de composto em epigrafe sob a forma de um sólido castanho-amarelado, p.f. 159-161°C.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,63-7,67 (1H, m), 7,44-7,48 (1H, m), 7,27-7,29 (2H, m), 7,13 (1H, s), 3,84 (2H, s), 3,28 (2H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 3,09 (2H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 2,28 (2H, ABq., $J = 7,6\text{Hz}$), 0,98 (3H, t, $J = 7,6\text{Hz}$).

EXEMPLO 36

3-[2-(4,7-Diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-propil-6-metilpiridin-2-(1H)-ona

Passo A: Preparação de 3-ciano-5-propil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

De acordo com o método descrito em J. Heterocyclic Chem., 24, 351 (1987), foi adicionado metóxido de sódio sólido (20 g, 0,351 mol) a uma solução de 3-hexanona (35,2 g, 0,351 mol) em éter dietílico (270 ml) e etanol absoluto (35 ml) o qual foi arrefecido num banho de gelo sob uma atmosfera de azoto. Foi adicionado, gota a gota, formato de etilo (28,4 ml, 0,351 mol) a esta reacção e a mistura foi agitada de um dia para o outro. Esta reacção foi diluída com éter dietílico e o precipitado foi separado por meio de filtração (6,65 g). Foram também recolhidos precipitados gomosos adicionais (10,9 g e 31 mg).

Este precipitado (6,65 g, 44 mmol) foi dissolvido em água e cianoacetamida (4,15 g, 47 mmol) e foi adicionado acetato de piperidínio aquoso [preparado a partir ácido acético (1 ml), água (2,5 ml) e piperidina (1,8 ml)] à reacção a qual foi submetida a refluxo durante 3,5 horas. Foi adicionado ácido acético (5 ml) e a reacção foi arrefecida até à temperatura ambiente e a mistura produto foi extraída em cloreto de metileno. Esta solução foi seca (Na_2SO_4), filtrada através de uma almofada de carvão vegetal e evaporada até 1,33 g de mistura de produtos bruta.

Os dois outros precipitados (10,9 g e 31 mg) foram tratados como anteriormente descrito numa escala proporcional de modo a obterem-se 34,1 g de mistura de produtos bruta.

Todos os produtos reaccionais foram combinados (35,3 g) e cromatografados sobre gel de sílica eluindo com gradiente de metanol a 0-1%/clorofórmio. As fracções apropriadas foram combinadas, evaporadas e o resíduo triturado com éter dietílico de modo a obterem-se 6,9 g (rendimento de 11%) de produto em epígrafe, p.f. 214-216°C.

Passo B: Preparação de 2-cloro-3-ciano-5-propil-6-metilpiridina

Uma mistura de 3-ciano-5-propil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (4,41 mg, 25 mmol) e pentacloreto de fósforo (5,68 g, 27,2 mmol) foi aquecida sob uma atmosfera de azoto a 130°C durante 0,75 horas. O xarope foi vertido dentro de gelo/água e extraído com clorofórmio. O extracto de clorofórmio foi lavado com água, seco (Na_2SO_4) e filtrado através de carvão vegetal. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo redissolvido em hexano, filtrado através de uma almofada de carvão vegetal e evaporado de modo a obterem-se 3,86 g (rendimento de 79%) de

composto em epígrafe o qual solidificou lentamente depois de repouso.

Passo C: Preparação de 2-metoxi-3-ciano-5-propil-6-metilpiridina

Metal sódio (660 mg, 28,7 mmol) foi dissolvido em metanol anidro (15 ml) sob uma atmosfera de azoto e foi adicionada uma solução de 2-cloro-3-ciano-5-propil-6-metilpiridina (3,86 g, 19,8 mmol) em metanol. A reacção foi submetida a refluxo durante duas horas e em seguida arrefecida e diluída com éter dietílico. A solução etérea foi lavada com água, seca (Na_2SO_4) e filtrada através de carvão vegetal. O solvente foi evaporado e o resíduo foi triturado com hexano frio de modo a obterem-se 2,61 g (rendimento de 69%) de composto em epígrafe, p.f. 72-74°C.

Passo D: Preparação de 2-metoxi-5-propil-6-metilnicotinaldeído

A uma solução de hidreto de di-isobutil-alumínio 1M/tetra-hidrofurano (20 ml, 20 mmol) foi adicionada 2-metoxi-3-ciano-5-propil-6-metilpiridina (2,56 g, 13,5 mmol) numa porção à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto. A solução amarela foi agitada durante duas horas e em seguida vertida em HCl aq. 1N (30 ml). Esta solução foi extraída com éter dietílico e a camada de éter foi seca (Na_2SO_4), filtrada através de carvão vegetal e evaporada de modo a obterem-se 2,09 g (rendimento de 80%) de composto em epígrafe oleoso.

Passo E: Preparação de 2-metoxi-3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etenil]-5-propil-6-metilpiridina

Hidreto de sódio/óleo mineral (60%, 137 mg, 3,4 mmol) foi adicionado a uma suspensão de cloreto de [(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]trifenilfosfónio (1,55 g, 3,1 mmol) em

tetra-hidrifurano seco (8 ml) sob uma atmosfera de azoto. Depois de 0,5 horas, foi adicionado 2-metoxi-5-propil-6-metil-nicotinaldeído (600 mg, 3,0 mmol) em tetra-hidrofurano (2 ml) e a mistura reaccional foi submetida a refluxo de um dia para o outro. A reacção foi arrefecida e diluída com clorofórmio. A solução de clorofórmio foi lavada com água, seca (N_2SO_4) e filtrada através de uma coluna "flash" de gel de sílica de modo a obter-se composto em epígrafe purificado sob a forma de um óleo (799 mg, rendimento de 70%). A RMN indicou que este óleo era uma mistura 4,8:1 de isómeros cis/trans.

Passo F: Preparação de 2-metoxi-3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-propil-6-metilpiridina

2-Metoxi-3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-propil-6-metilpiridina (823 mg, 2,1 mmol) foi dissolvido em metanol (8 ml) e tetra-hidrofurano (8 ml), foi adicionado paládio a 5%/carvão vegetal (102 mg) e esta solução foi hidrogenada à pressão atmosférica de um dia para o outro. O catalisador foi separado por meio de filtração e os solventes evaporados de modo a obter-se um resíduo o qual foi cromatografado sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 5%-hexano de modo a obterem-se 621 mg (rendimento de 78%) de composto em epígrafe oleoso.

Passo G: Preparação de 3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-propil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Uma mistura de 2-metoxi-3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-propil-6-metilpiridina (621 mg, 1,6 mmol) e hidrocloreto de piridina (1,94 g, 224 mmol) foi colocada num banho de óleo pré-aquecido a 150°C durante 35 minutos. Ainda que a desmetilação estivesse incompleta (como indicado por meio de TLC), a mistura de cor borgonha escura foi arrefecida, diluída com água,

e extraída com uma mistura de clorofórmio/metanol. Esta solução foi seca (N_2SO_4) e filtrada através de uma almofada de carvão vegetal de modo a obter-se uma solução amarela. Depois de evaporação dos solventes, o resíduo foi triturado com éter dietílico de modo a obterem-se 138 mg de um sub-produto benzoxazole de anel aberto. A solução etérea foi evaporada e o resíduo (277 mg) foi cromatografado sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 10-100%/hexano. As fracções apropriadas foram combinadas e evaporadas de modo a obterem-se 85 mg (rendimento de 14%) do composto em epígrafe. Este material foi cristalizado a partir de metanol e em seguida digerido com éter dietílico de modo a obterem-se 23 mg, p.f. 163-165°C de produto analiticamente puro.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,29 (1H, s), 7,23 (2H, q., J = Hz), 3,37 (2H, t, J = 7,0Hz), 3,13 (2H, t, J = 7,0Hz), 2,32 (2H, t, J = 7,4Hz), 2,30 (3H, s), 1,43 (2H, quinteto), 0,83 (3H, t, J = 7,4Hz).

Análise:

Calculada para $C_{18}H_{18}Cl_2N_2O_2$:

C, 59,19; H, 4,97; N, 7,67.

Encontrado: C, 58,85; H, 4,95; N, 7,59.

EXEMPLO 37

Preparação de 3-{N-[4,7-diclorobenzoxazol-2-il]metil}-N-metil-amino}-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Uma solução de 3-{N-[4,7-diclorobenzoxazol-2-il]metil}-amino}-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (74 mg, 0,211 mmol), paraformaldeído (63,65 mg, 2,11 mmol), cianoboro-hidreto de sódio (40 mg, 0,63 mmol), e ácido acético (51,3Bmg, 0,63 mmol) em acetonitrilo (057 ml) foi agitada à temperatura ambiente de um

dia para o outro. A solução resultante foi concentrada e o resíduo sujeito a cromatografia de coluna sobre gel de sílica eluindo com metanol a 5% em clorofórmio. A recolha e concentração das fracções apropriadas deu origem a 3-{N-[4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metilamino}-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona, p.f. 230-232°C (EtOH-CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,49 (2H, AB, q, J = 8,5Hz), 6,60 (1H, s), 5,12 (2H, s), 2,82 (3H, s), 2,29 (2H, q, J = 7,5Hz), 2,09 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,5Hz).

Análise:

Calculada para C₁₇H₁₇Cl₂N₃O₂:

C, 55,75; H, 4,68; N, 11,47.

Encontrado: C, 55,65; H, 4,63; N, 11,47.

EXEMPLO 38

Preparação de 3-{N-[4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)metil]-N-metilamino}-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 37, o tratamento da 3-{N-[4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)metilamino}-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona com paraformaldeído e cianoborohidreto de sódio produziu a 3-{N-[4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)metil]-N-metilamino}-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona; p.f. 175-177°C (EtOH-CHCl₃).

Análise:

Calculada para C₁₉H₂₃N₃O₂:

C, 70,13; H, 7,12; N, 12,91.

Encontrado: C, 69,83; H, 7,14; N, 12,80.

EXEMPLO 39

Preparação de 3-[(4,7-diclorobenzo[*b*]furan-2-il)metilamino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Passo A: Preparação de éter 2,5-diclorofenil-2-cloroprop-2-enílico

Uma mistura de 2,5-diclorofenol (41 g, 0,25 mol), 2,5-dicloropropeno (28 g, 0,25 mol), e carbonato de potássio (35 g, 0,25 mol) em acetona (100 ml) foi submetida a refluxo de um dia para o outro. A pasta resultante foi filtrada e o filtrado concentrado. O resíduo foi dissolvido em éter dietílico, lavado duas vezes com hidróxido de sódio aq. 1M e três vezes com salmoura. A solução etérea foi em seguida seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada de modo a obterem-se 41 g (68%) de éter 2,5-diclorofenil-2-cloroprop-2-enílico.

Passo B: Preparação de 2-(2-cloroprop-2-enil)-3,6-diclorofenol

Uma solução de éter 2,5-diclorofenil-2-cloroprop-2-enílico (10 g, 23 mmol) em di-isopropilbenzeno (50 ml) foi submetido a refluxo sob uma atmosfera de azoto durante 48 horas. A mistura resultante foi em seguida sujeito a cromatografia de coluna eluída primeiramente com hexano, em seguida com diclorometano a 2% em hexano. A recolha e concentração de fracções apropriadas produziram 8,7 g (87%) de 2-(2-cloroprop-2-enil)-3,6-diclorofenol.

Passo C: Preparação de acetato de 2-(2-cloroprop-2-enil)-3,6-diclorofenilo

Uma solução de 2-(2-cloroprop-2-enil)-3,6-diclorofenol (8,7 g, 37 mmol), anidrido acético (4,5 g, 44 mmol), di-isopropiletilamina (5,7 g, 44 mmol) e N,N-dimetilaminopiridina (0,45 g, 3,7 mmol) em diclorometano foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A solução resultante castanho-escura foi concentrada e o resíduo foi sujeito a cromatografia de coluna sobre gel de sílica eluído com diclorometano a 4% em hexano. A recolha e concentração de fracções apropriadas produziram 8,9 g (87%) de acetato de 2-(2-cloroprop-2-enil)-3,6-diclorofenilo.

Passo D: Preparação de 1-(2-acetoxi-3,6-diclorofenil)-3-cloro-2-propanona

Uma solução de acetato de 2-(2-cloroprop-2-enil)-3,6-diclorofenilo (8,9 g, 32 mmol), e ácido m-cloro-perbenzoico (80%, 10 g) em diclorometano (85 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 8 dias. A mistura resultante foi em seguida concentrada e o resíduo foi dissolvido em éter. A solução etérea foi lavada sucessivamente com bicarbonato de sódio aquoso saturado, e salmoura. A solução orgânica foi em seguida seca sobre sulfato de sódio e concentrada sobre vácuo de modo a obter-se o cloroepóxido correspondente.

Sem purificação adicional, o cloroepóxido foi dissolvido em diclorometano e agitado sob uma atmosfera de gás cloreto de hidrogénio à temperatura ambiente durante 2 dias. A solução resultante foi concentrada de modo a obter-se, quantitativamente, 1-(2-acetoxi-3,6-diclorofenil)-3-cloro-2-propanona.

Passo E: Preparação de 2-iodometil-4,7-diclorobenzo[blfurano

Uma suspensão de 1-(2-acetoxi-3,6-diclorofenil)-3-cloro-2-propanona (2,0 g, 6,8 mmol) em ácido clorídrico conc. (50 ml) foi aquecida a 90°C durante 1 hora. Depois de arrefecimento até à temperatura ambiente, o sólido branco que se separou da solução por precipitação foi dissolvido em clorofórmio. A solução orgânica foi lavada três vezes com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, filtrada, e concentrada. O resíduo foi em seguida sujeito a cromatografia de coluna sobre gel de sílica eluído com clorofórmio-hexano, 1:1 v/v. A recolha e concentração de fracções de fracções apropriadas deu origem a 0,67 g (42%) de 2-clorometil-4,7-diclorobenzo[blfurano. O tratamento do composto clorometilo com iodeto de sódio em acetona a 60°C de um dia para o outro deu origem ao correspondente 2-iodometil-4,7-diclorobenzo[blfurano num rendimento de 90%.

Passo F: Preparação de 3-[(4,7-diclorobenzo[blfuran-2-il)metilamino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Uma mistura de 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (0,186 g, 1,22 mmol), 2-iodometil-4,7-diclorobenzo[blfurano (0,40 g, 1,22 mmol), di-isopropiletilamina (0,32 g, 2,44 mmol) em acetonitrilo (12 ml) foi aquecido a 70-75°C sob uma atmosfera de azoto durante 2 horas. A mistura resultante foi arrefecida até 0°C. O precipitado sólido castanho-pálido foi filtrado, seco, e sujeito a cromatografia de coluna sobre gel de sílica (elução com metanol a 5% em clorofórmio). A recolha e concentração das fracções apropriadas, seguido pela recristalização (etanol aq. a 95%-clorofórmio) proporcionou 3-[(4,7-diclorobenzo[blfuran-2-il)-metilamino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona, p.f. 217-220°C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,15 (2H, AB, q, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,74 (1H, s), 6,33 (1H, s), 4,53 (2H, s), 2,35 (2H, q, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,24 (3H, s), 1,08 (3H, t, $J = 7,6\text{Hz}$).

Análise:

Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0,2 \text{H}_2\text{O}$:

C, 57,54; H, 4,66; N, 7,90.

Encontrado: C, 57,51; H, 4,51; N, 7,86.

EXEMPLO 40

Preparação de 3-{N-[(4,7-difluorobenzoxazol-2-il)metilamino]-5-etil-6-metil-piridin-2(1H)-ona

Passo A: Preparação de 2,5-difluoro-6-nitrofenol

A uma mistura de ácido sulfúrico concentrado (15 g) e ácido sulfúrico fumante a 20% (20 g) a 0°C , foi adicionado a 2,5-diclorofenol (10 g, 77 mmol). A pasta resultante foi agitada com um agitador mecânico e aquecida até $80-90^\circ\text{C}$ durante 30 minutos. Depois de arrefecimento até 0°C , a pasta foi diluída com ácido sulfúrico concentrado (15 ml), e foi adicionada, gota a gota, uma mistura de ácido nítrico concentrado (15 g) e ácido sulfúrico fumante a 20% (8 ml), durante um período de 30 minutos. Esta mistura foi agitada a 0°C durante 30 minutos e em seguida à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura resultante foi em seguida aquecida até 60°C durante um período de 2 horas e mantida a essa temperatura durante 3 horas. Depois de arrefecimento até à temperatura ambiente, foi adicionada água (20 ml) e o vapor do produto foi destilado. O destilado amarelo foi extraído duas vezes com cloreto de metileno, e os extractos foram combinados e lavados com salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio anidro, filtrada, e concentrada. O resíduo foi

sujeito a cromatografia de coluna sobre gel de sílica eluído com metanol a 1% em clorofórmio. A concentração e recolha das fracções apropriadas deu origem ao 2,5-difluoro-6-nitrofenol.

Passo B: Preparação de 2-amino-3,6-difluorofenol

Uma solução amarela de 2,5-difluoro-6-nitrofenol (1,22 g, 7 mmol) em etanol (70 ml) e ácido acético (0,42 g) foi cataliticamente reduzida na presença de platina a 5% sobre carvão vegetal (61 mg) sob uma atmosfera de hidrogénio à temperatura ambiente de um dia para o outro. A solução incolur resultante foi filtrada através de uma almofada de Celite e concentrada de modo a obterem-se 0,83 g (85%) de 2-amino-3,6-difluorofenol.

Passo C: Preparação de 2-iodometil-4,7-difluorobenzoxazole

Seguindo procedimentos semelhantes aos descritos no Exemplo 7, Passo A, o 2-amino-3,6-difluorofenol foi transformada em 2-clorometil-4,7-difluorobenzoxazole. A reacção com iodeto de sódio em acetona ao refluxo deu origem ao 2-iodometil-4,7-difluorobenzoxazole.

Passo D: Preparação de 3-{N-[(4,7-difluorobenzoxazol-2-il)metillamino]-5-etil-6-metil-piridin-2(1H)-ona

Seguindo o procedimento descrito no Passo B, Exemplo 7, a reacção de 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (0,23 g, 1,51 mmol), 2-iodometil-4,7-difluorobenzoxazole (0,45 g, 1,51 mmol) e di-isopropiletilamina (0,2 g) em acetonitrilo (15 ml) a 70-75°C sob uma atmosfera de azoto durante 2 horas proporcionou a 3-{N-[(4,7-difluorobenzoxazole-2-il)metillamino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona, p.f. 216-217°C (EtOH-CHCl₃).

Análise:

Calculada para $C_{16}H_{15}F_2N_3O_2$:

C, 60,18; H, 4,73; N, 13,16.

Encontrado: C, 60,11; H, 4,67; N, 13,12.

EXEMPLO 41

Preparação de 3-[N-{5-etil-2-metoxi-3-piridinilmetil}aminol-5-etil-6-metil-piridin-2(1H)-ona

Passo A: Preparação de 2-bromo-5-etil-nicotinonitrilo

De acordo com o método descrito em J. Org. Chem., 43, 2959 (1978) uma solução de butiraldeído (7,2 g, 0,10 mol), malononitrilo (7,4 g, 0,11 mmol) e DL-alanina (300 mg) em benzeno (300 ml) contendo ácido acético (6 ml) foi submetida a refluxo durante 2,5 horas com um dispositivo de Dean-Stark para remover a água. A solução em benzeno foi lavada com água, seca (N_2SO_4) e evaporada de modo a obterem-se 10,7 g (rendimento de 89%) de 1,1-dicianopenteno.

Este material foi misturado com anidrido acético (22 ml) e ortoformato de trietilo (16 ml) contendo cloreto de zinco (300 mg) e foi aquecido a 145°C durante 24 horas. Todos os produtos voláteis abaixo de 110°C foram separados por meio de destilação e foram adicionados anidrido acético recente (4 ml) e ortoformato de trietilo (3,4 ml) e a reacção foi aquecida a 145°C durante outras 24 horas. A reacção arrefecida foi vertida dentro de gelo/água e o produto foi extraído em clorofórmio e lavado com água, $NaHCO_3$ saturado, seco (N_2SO_4) e filtrado através de carvão vegetal. A evaporação do solvente deu origem a 15,6 g (rendimento de 99%) de 1,1-diciano-3-etil-4-etoxi-1,3-butadieno oleoso bruto.

Brometo de hidrogénio/ácido acético (30%) (60 ml) foi adicionado, gota a gota, a uma solução de 1,1-dicloro-3-etil-4-etoxi-1,3-butadieno (12 g, 74 mmol) em ácido acético (40 ml) aquecido a 50°C. Depois de uma hora, a reacção foi vertida dentro de gelo/água e o produto extraído numa mistura 1:1 de benzeno/hexano. O extracto foi seco (N_2SO_4), filtrado através de carvão vegetal e o solvente evaporado. Este resíduo (3,7 g) foi cromatografado sobre gel de sílica eluindo com clorofórmio. As fracções apropriadas foram combinadas, o solvente evaporado e o resíduo triturado com hexano frio de modo a obterem-se 2,03 g (rendimento de 13%) de produto cristalino em epígrafe, p.f 64-66°C.

Análise:

Calculada para $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_2$:

C, 45,52; H, 3,34; N, 13,27.

Encontrado: C, 45,39; H, 3,24; N, 13,27.

Passo B: Preparação de 2-metoxi-5-etil-nicotinonitrilo

Metal sódio (0,35 g, 15,2 mmol) foi dissolvido em metanol anidro (15 ml) sob uma atmosfera de azoto e em seguida foi adicionado 2-bromo-5-etil-nicotinonitrilo (2,02 g, 9,6 mmol). A reacção foi aquecida a 55°C durante uma hora. Depois de arrefecimento, a reacção foi diluída com éter dietílico e a solução etérea foi lavada com água, seca (N_2SO_4) e evaporada de modo a obterem-se 1,52 g (rendimento de 98%) de composto oleoso em epígrafe.

Passo C: Preparação de 2-metoxi-5-etil-nicotinaldeído

Uma solução de 2-metoxi-5-etil-nicotinonitrilo (1,52 g, 9,38 mmol) em tetra-hidrofurano seco (6 ml) foi adicionada, sobre uma atmosfera de azoto, a di-isobutil-alumínio 1M/tetra-hidrofurano (14 ml, 14 mmol) num banho de gelo. Depois de agitação durante 4 horas a solução amarela foi vertida dentro de HCl aq. 1N (20 ml) e extraída com éter dietílico. O extracto etéreo foi seco (N_2SO_4), filtrado através de carvão vegetal e evaporado. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica eluindo com acetato de etilo a 10%/hexano de modo a obterem-se 706 mg (rendimento de 45%) de produto em epígrafe oleoso purificado.

Passo D: Preparação de 3-[N-(5-etil-2-metoxi-3-piridinilmetil)aminol-5-etil-6-metil-piridin-2(1H)-ona

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 20, a reacção de 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (0,23 g, 1,51 mmol), com 5-etil-2-metoxi-nicotinaldeído deu origem a 3-[N-(5-etil-2-metoxi-3-piridinilmetil)aminol-5-etil-6-metil-piridin-2(1H)-ona, p.f. 174-175°C (EtOH- $CHCl_3$).

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{23}N_3O_2$:

C, 67,75; H, 7,69; N, 13,94.

Encontrado: C, 67,64; H, 7,64; N, 13,96.

EXEMPLO 42

Preparação de 3-[N-(5,6-dimetil-2-metoxi-3-piridinilmetil)amino]-5,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Seguindo o procedimento descrito nos Exemplos 1 e 5, foram preparados os compostos 3-amino-5,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona e 5,6-dimetil-2-metoxi-nicotinaldeído

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 20, a reacção de 3-amino-5,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona, com 5,6-dimetil-2-metoxi-nicotinaldeído deu origem a 3-[N-(5,6-dimetil-2-metoxi-3-piridinilmetil)amino]-5,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona, p.f. 216-218°C (EtOH-CHCl₃).

Análise:

Calculada para C₁₆H₂₁N₃O₂:

C, 66,88; H, 7,37; N, 14,62.

Encontrado: C, 66,56; H, 7,39; N, 14,52.

EXEMPLO 43

Preparação de 3-[N-[(2-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinolin-3-il)-metilamino]-5,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 5, Passos A-D, foi preparado o 2-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinolinil-3-aldeído a partir do sal de sódio de 2-formil-hexanona.

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 20, a reacção de 3-amino-5,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona, com 2-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinolinil-3-aldeído deu origem a

3-{N-[(2-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidroquinol-3-il)metilamino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona, p.f. 194-196°C (EtOH-CHCl₃).

Análise:

Calculada para C₁₉H₂₅N₃O₂:

C, 69,70; H, 7,70; N, 12,83.

Encontrado: C, 69,67; H, 7,64; N, 12,63.

EXEMPLO 44

Preparação de 3-{N-[(2-metoxiquinolin-3-il)metilamino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 5, Passo D, foi reduzido o composto 3-ciano-2-metoxi-quinolina até ao 2-metoxiquinolil-3-carboxaldeído.

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 20, a reacção de 3-amino-5,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona, com 2-metoxiquinolil-3-carboxaldeído deu origem a 3-{N-[(2-metoxiquinolin-3-il)metilamino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona, p.f. 201-203°C (MeOH-CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (1H, s), 7,85 (1H, d, J = 8Hz), 7,66 (1H, d, J = 8Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,8Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,8Hz), 6,19 (1H, s), 4,44 (2H, s), 4,15 (3H, s), 2,29 (2H, q, J = 7,2Hz), 2,23 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,2Hz).

Análise:

Calculada para C₁₉H₂₁N₃O₂·0,4 MeOH:

C, 69,30; H, 6,78; N, 12,50.

Encontrado: C, 68,93; H, 6,52; N, 12,77.

EXEMPLO 45Preparação de 5-etil-3-[N-(3-metoxi-6-metil-2-piridinilmetil)amino]-6-metilpiridin-2(1H)-onaPasso A: Preparação de 3-metoxi-6-metilpiridino-2-carboxaldeído

A uma pasta de hidreto de sódio (0,58 g, 24 mmol) em DMF (20 ml) a 0°C, foi adicionada 3-hidroxi-2-hidroximetil-6-metilpiridina (2,8 g, 20 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, e reafecida até 0°C. Foi adicionado iodometano (2,84 g, 20 mmol). A mistura reaccional foi em seguida agitada a 0°C durante 3 horas e à temperatura ambiente de um dia para o outro. A solução resultante foi concentrada e o resíduo sujeito a cromatografia de coluna sobre gel de sílica eluído com metanol a 5%/clorofórmio. Foi obtida uma mistura aproximadamente 1:1 de produtos monometilados. Sem purificação adicional, a mistura de produtos foi tratada com uma pasta de óxido de manganésio (IV) activado em tetracloreto de carbono à temperatura ambiente de um dia para o outro. A pasta resultante foi filtrada e o filtrado concentrado. O resíduo foi sujeito a cromatografia de coluna sobre gel de sílica e eluído com metanol a 2%-clorofórmio de modo a obter-se 3-metoxi-6-metilpiridino-2-carboxaldeído.

Passo B: Preparação de 5-etil-3-[N-(3-metoxi-6-metil-2-piridinil)metilamino]-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 20, a reacção de 3-amino-5,6-dimetilpiridin-2(1H)-ona, com 3-metoxi-6-metilpiridino-2-carboxaldeído deu origem a 5-etil-3-[N-(3-metoxi-6-metil-2-piridinilmetilamino)-6-metilpiridin-2(1H)-ona, p.f. 213-215°C (EtOH-CHCl₃).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,09 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 7,02 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 6,46 (1H, s), 4,39 (2H, s), 3,86 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,37 (2H, q, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,21 (3H, s), 1,11 (3H, t, $J = 7,6\text{Hz}$).

Análise:

Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,15 \text{ EtOH}$:

C, 66,52; H, 7,50; N, 14,28.

Encontrado: C, 66,32; H, 7,32; N, 14,31.

EXEMPLO 46

Preparação de 3-[[3-metoxibenzo[b]furan-2-il)metilamino]-5-etil-6-metil-piridin-2(1H)-ona

Passo A: Preparação de (2-carbometoxifenoxi)acetato de metilo

Uma mistura de salicilato de metilo (15,2 g, 0,1 mol), bromoacetato de metilo (15,3 g, 0,1 mmol), e carbonato de potássio (13,8 g, 0,1 mol) em acetona (250 ml) foi submetida a refluxo de um dia para o outro. A pasta resultante foi filtrada e o filtrado foi concentrado de modo a obterem-se 22,4 g de (2-carbometoxifenoxi)acetato de metilo.

Passo B: Preparação de 3-hidroxibenzo[b]furano-2-carboxilato de metilo

A uma solução agitada de (2-carbometoxifenoxi)acetato de metilo (22,4 g, 0,10 mol) em tolueno à temperatura ambiente, foi adicionado, gota a gota, metóxido de sódio (12 g, 0,22 mol). A pasta resultante foi submetida a refluxo durante 24 horas. Depois de arrefecimento, o sólido foi filtrado e dissolvido em água (200 ml). A solução resultante foi acidificada com ácido acético e um sólido amarelo pálido separou-se da solução por

precipitação. O sólido foi filtrado e sujeito a cromatografia de coluna sobre gel de sílica eluindo com metanol a 3% em clorofórmio. A recolha e concentração das fracções apropriadas deu origem a 5,6 g de 3-hidroxibenzo[blfurano-2-carboxilato de metilo.

Passo C: Preparação de 3-metoxibenzo[blfurano-2-carboxilato de metilo

A uma solução de 3-hidroxibenzo[blfurano-2-carboxilato de metilo (5,6 g, 28 mmol) numa mistura de metanol e benzeno (1:10, v/v, 100 ml) à temperatura ambiente, foi adicionada, lentamente, a uma solução a 10% de trimetilsilildiazometano em hexanos. A reacção foi monitorizada continuamente com TLC sobre gel de sílica eluído com metanol a 2% em clorofórmio. Depois de todo o material de partida ter sido consumido, o excesso de diazometano foi destruído por meio da adição de ácido acético. A mistura de produtos foi concentrada e o resíduo sujeito a cromatografia de coluna sobre gel de sílica eluído com metanol a 1% em clorofórmio. A recolha e concentração das fracções apropriadas deu origem a 5,2 g de 3-metoxibenzo[blfurano-2-carboxilato de metilo.

Passo D: Preparação de 3-metoxibenzo[blfurano-2-carboxaldeído

A uma solução de 3-metoxibenzo[blfurano-2-carboxilato de metilo (0,6 g, 2,8 mmol) em THF a 0°C, foi adicionada uma solução de hidreto de alumínio e lítio em THF (1M, 2,8 ml, 2,8 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 horas, em seguida foram adicionados, sucessivamente, água (0,15 ml), hidróxido de sódio aq. a 15% (0,15 ml), e água (0,45 ml). A pasta resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos, e filtrada através de uma almofada de Celite. O filtrado foi em seguida concentrado de modo a obter-se o álcool

requerido. Sem purificação adicional, o álcool foi dissolvido em tetracloreto de carbono (30 ml). Foi adicionado óxido de manganésio (IV) activado (4 g) e a pasta resultante foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de produtos foi filtrada e o filtrado concentrado de modo a obter-se o 3-metoxibenzo[b]furano-2-carboxaldeído (0,26 g, 63%).

Passo E: Preparação de 3-[[3-metoxibenzo[b]furan-2-il)metil]amino]-5-etil-6-metil-piridin-2(1H)-ona

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 20, a reacção de 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (0,23 g, 1,51 mmol), com 3-metoxibenzo[b]furano-2-carboxaldeído deu origem a 3-[[3-metoxibenzo[b]furan-2-il)metil]amino]-5-etil-6-metil-piridin-2(1H)-ona, p.f. 198-195°C (EtOH-CHCl₃).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,59 (1H, d, J = 7Hz), 7,37 (1H, d, J = 7Hz), 7,22 (2H, m), 6,51 (1H, s), 4,43 (2H, s), 4,04 (3H, s), 2,37 (2H, q, J = 7,6Hz), 2,20 (3H, s), 1,11 (3H, t, J = 7,6Hz).

Análise:

Calculada para C₁₈H₂₀N₂O₃:

C, 69,21; H, 6,45; N, 8,97.

Encontrado: C, 68,89; H, 6,32; N, 8,79.

EXEMPLO 47

3-[N-(2-Benziloxi-5-etil-6-metil-3-piridinilmetil)amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Uma mistura de 2-benziloxi-5-etil-6-metil-nicotinaldeído (0,31 g, 1,21 mmol), 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (0,184 g, 1,21 mmol) e ácido acético glacial (3 gotas) em MeOH

(20 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Foi adicionado NaBH_4 (0,38 g, 10 mmol), em porções, durante 30 minutos com arrefecimento em banho de gelo. Depois de aquecimento até à temperatura ambiente durante 30 minutos, foram adicionados água e ácido acético para acidificar a mistura reaccional. O produto foi extraído em acetato de etilo o qual foi lavado com salmoura, seco (N_2SO_4), filtrado e concentrado. O resíduo foi submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica e foram eluídos 0,43 g (91%) de produto puro com 3% de MeOH-97% de CHCl_3 . Foi obtida uma amostra analítica, p.f. 167-169°C, depois de recristalização a partir de MeOH-EtOAc-hexano.

Análise:

Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$:

C, 73,63; H, 7,47; N, 10,73.

Encontrado: C, 73,47; H, 7,39; N, 10,73.

EXEMPLO 48

3-[[5-Etil-6-metilpiridin-2(1H)-on-3-il]metilamino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Uma solução do éter benzílico do Exemplo 47 (0,40 g, 1,02 mmol) em 150 ml de uma mistura 1:1 de EtOH-EtOAc foi hidrogenada sobre um catalisador de Pd a 5%/C (0,30 g) a 30 psi, num agitador (chocalhador) Parr durante 5 horas. Depois de filtração, os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica. O produto puro (0,090 g, 29%) foi eluído com 15% de MeOH-85% de CHCl_3 . Foi preparada uma amostra analítica, p.f. 258-262°C, por meio de recristalização a partir de MeOH-EtOAc-hexano.

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{23}N_3O_2$:

C, 67,75; H, 7,69; N, 13,94.

Encontrado: C, 67,53; H, 7,66; N, 13,86.

EXEMPLO 49

3-[(2,4-Dimetoxi-3-piridinilmetil)aminol-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Passo A: 2,4-Dimetoxinicotinaldeído

Seguindo o procedimento do Exemplo 5, Passo D, o composto 2,4-dimetoxi-nicotinonitrilo foi reduzido até ao 2,4-dimetoxinicotinaldeído.

Passo B: 3-[(2,4-Dimetoxi-3-piridinilmetil)aminol-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Seguindo o procedimento do no Exemplo 20, a reacção de 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona com o aldeído do Passo A, deu origem a 3-[(2,4-dimetoxi-3-piridinilmetil)aminol-5-etil-6-metil-piridin-2(1H)-ona, p.f. 222-224°C, dec.

Análise:

Calculada para $C_{16}H_{21}N_3O_3$:

C, 63,35; H, 6,98; N, 13,85.

Encontrado: C, 62,99; H, 7,21; N, 13,53.

EXEMPLO 50

3-[[(4,7-Diclorobenzoxazol-2-il)metilamino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-tione

Passo A: 3-[[(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metilamino]-2-terc-butiltio-5-etil-6-metilpiridina

A reacção do 2-terc-butiltio-5-etil-6-metil-3-aminopiridina com 4,7-dicloro-2-iodometilbenzoxazole por meio do procedimento do Passo D do Exemplo 8 deu origem a 3-[[(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metilamino]-2-terc-butiltio-5-etil-6-metilpiridina.

Passo B: 3-[[(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metilamino]-5-etil-6-metilpiridino-2(1H)-tione

A reacção do 3-[[(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metilamino]-2-terc-butiltio-5-etil-6-metilpiridina com piridina·HCl por meio do procedimento do Passo E do Exemplo 8 deu origem a 3-[[(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metilamino]-2-terc-butiltio-5-etil-6-metilpiridino-2(1H)-tione.

Análise:

Calculada para $C_{16}H_{15}Cl_2N_3OS$:

C, 52,18; H, 4,11; N, 11,41.

Encontrado: C, 51,47; H, 4,02; N, 11,15.

EXEMPLO 513-[N-(2-Metoxi-5-metilbenzil)aminol-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-onaPasso A: 2-Metoxi-5-metilbenzaldeído

O 4-metilanisole (5,3 g, 43,5 mmol) foi feito reagir com n-butil-lítio (16,4 ml, 2,5M em hexano) e dimetilformamida (6,7 ml, 86,6 mmol) de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 5-etil-2-metoxibenzaldeído (Exemplo 22, Passo B). O composto em epígrafe foi isolado sob a forma de um óleo amarelo.

Passo B: 3-[N-(2-Metoxi-5-metilbenzil)aminol-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

O 2-metoxi-5-metilbenzaldeído (0,446 g, 2,97 mmol) foi feito reagir com a 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (0,401 g, 2,63 mmol) na presença de ácido acético (1 gota) e de boro-hidreto de sódio (0,666 g, 17,6 mmol) de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 3-[N-(2,6-dimetoxibenzil)aminol-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (Exemplo 21). O produto bruto foi recristalizado a partir de etanol de modo a obterem-se 351 mg do produto em epígrafe, p.f. 167-168°C.

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{22}N_2O_2$:

C, 71,30; H, 7,74; N, 9,78.

Encontrado: C, 71,00; H, 7,77; N, 9,56.

EXEMPLO 523-[N-(2-Metoxi-4-metilbenzil)amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-onaPasso A: 2-Metoxi-4-metilbenzaldeído

O 3-metilanisole (10,0 g, 0,081 mol) foi feito reagir com n-butil-lítio (32,7 ml, 2,5M em hexano) e dimetilformamida (12,7 ml, 0,164 mmol) de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 5-etil-2-metoxibenzaldeído (Exemplo 22, Passo B). O composto em epígrafe foi isolado sob a forma de um óleo amarelo.

Passo B: 3-[N-(2-Metoxi-4-metilbenzil)amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

O 2-metoxi-4-metilbenzaldeído (0,301 g, 2,01 mmol) foi feito reagir com a 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (0,305 g, 2,01 mmol) na presença de ácido acético e de boro-hidreto de sódio (0,455 g, 12,3 mmol) de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 3-[N-(2,6-dimetoxibenzil)amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (Exemplo 21). O produto bruto foi recristalizado a partir de etanol de modo a obterem-se 143 mg do produto em epígrafe, p.f. 167,5-169°C.

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{22}N_2O_2$:

C, 71,30; H, 7,74; N, 9,78.

Encontrado: C, 71,24; H, 7,79; N, 9,71.

EXEMPLO 533-[N-(6-Metoxi-5-indanilmetil)aminol-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-onaPasso A: 5-Formil-6-metoxi-indano

O 5-metoxi-indano (5,0 g, 0,033 mmol) foi feito reagir com n-butil-lítio (13,5 ml, 2,5M em hexano) e dimetilformamida (5,2 ml, 0,067 mol) de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 5-etil-2-metoxibenzaldeído (Exemplo 22, Passo B). O composto em epígrafe (0,602 g) foi isolado por meio de cromatografia sobre gel de sílica com acetato de etilo a 2,5% em hexano.

Passo B: 3-[N-(6-Metoxi-5-indanilmetil)aminol-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

O 5-formil-6-metoxi-indano (0,353 g, 2,00 mmol) foi feito reagir com a 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (0,305 g, 2,00 mmol) na presença de ácido acético e de boro-hidreto de sódio (0,452 g, 12,0 mmol) de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 3-[N-(2,6-dimetoxibenzil)aminol-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (Exemplo 21). O produto bruto foi recristalizado duas vezes a partir de metanol de modo a obterem-se 198 mg do produto em epígrafe, p.f. 188-191,5°C.

Análise:

Calculada para $C_{19}H_{24}N_2O_2$:

C, 73,00; H, 7,74; N, 8,97.

Encontrado: C, 73,00; H, 8,09; N, 8,94.

EXEMPLO 54

3-[N-(2,3-Dimetil-6-metoxibenzil)amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

O 2,3-dimetil-6-metoxibenzaldeído (a partir do Exemplo 23, Passo A) (0,295 g, 1,80 mmol) foi feito reagir com a 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (0,274 g, 1,80 mmol) na presença de ácido acético e de boro-hidreto de sódio (0,411 g, 10,9 mmol) de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 3-[N-(2,6-dimetoxibenzil)amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (Exemplo 21). O produto bruto foi recristalizado a partir de metanol de modo a obterem-se 72 mg do produto em epígrafe, p.f. 225-227°C.

Análise:

Calculada para $C_{18}H_{24}N_2O_2$:

C, 71,97; H, 8,05; N, 9,32.

Encontrado: C, 72,04; H, 8,12; N, 9,12.

EXEMPLO 55

3-[N-[(5-Etil-2,3-di-hidro-7-benzofurano)metilamino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Passo A: 5-Acetil-2,3-di-hidrobencofurano

Uma solução de ácido acético (3,96 g, 0,065 mol) em anidrido trifluoroacético (16,1 g, 0,076 mol) foi adicionada a 2,3-di-hidrobencofurano (5,00 g, 0,041 mol) a 0°C. Depois de 0,5 horas a reacção foi adicionada, gota a gota, a uma solução agitada, saturada, de bicarbonato de sódio (150 ml). A mistura resultante foi extraída com clorofórmio e o extracto orgânico

lavado com uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A solução em clorofórmio foi filtrada e concentrada in vacuo de modo a obter-se o composto em epígrafe (7,13 g) sob a forma de um óleo amarelo.

Passo B: 5-Etil-2,3-di-hidrobencofurano

O 5-acetil-2,3-di-hidrobencofurano (2,00 g, 0,012 mol) dissolvido em tetra-hidrofurano aquoso a 5% (130 ml) e Pd a 10%/C (200 mg) foi chocalhado num hidrogenador de Parr sob 60 psi de H₂ durante 72 horas. O catalisador foi removido por meio de filtração através de terra de diatomáceas e o filtrado reduzido em volume sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em éter, lavado com solução saturada de cloreto de sódio e seco sobre sulfato de sódio. A solução foi filtrada e concentrada in vacuo de modo a obter-se o composto em epígrafe (2,01Bg) sob a forma de um óleo.

Passo C: 5-Etil-7-formil-2,3-di-hidrobencofurano

O 5-etil-2,3-di-hidrobencofurano (2,00 g, 0,013 mol) foi feito reagir com n-butil-lítio (5,39 ml, 2,5M em hexano) e dimetilformamida (2,1 ml, 0,027 mol) de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 5-etil-2-metoxibenzaldeído (Exemplo 22, Passo B). O composto em epígrafe (0,787 g) foi isolado por meio de cromatografia sobre gel de sílica com acetato de etilo a 5% em hexano.

Passo D: 3-[N-[(5-Etil-2,3-di-hidro-7-benzo[blfuranyl)metil]ami-
no]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

O 5-etil-7-formil-2,3-di-hidrobenczo[blfurano (0,355 g, 2,02 mmol) foi feito reagir com a 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (0,306 g, 2,01 mmol) na presença de ácido acético e de boro-hidreto de sódio (0,458 g, 12,1 mmol) de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 3-[N-(2,6-dimetoxiben-zil)aminol]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (Exemplo 21). O produto bruto foi recristalizado duas vezes a partir de metanol de modo a obterem-se 266 mg do produto em epígrafe, p.f. 166-167°C.

Análise:

Calculada para $C_{19}H_{24}N_2O_2 \cdot 0,25 H_2O$:

C, 72,01; H, 8,43; N, 8,84.

Encontrado: C, 71,91; H, 7,53; N, 8,78.

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,15 (1H, s), 6,94 (2H, s), 6,26 (1H, s), 5,03 (1H, sl), 4,58 (2H, t, $J = 8,6Hz$), 4,22 (2H, d, $J = 5,2Hz$), 3,19 (2H, t, $J = 8,5Hz$), 2,54 (2H, l, $J = 7,6Hz$), 2,33 (2H, q, $J = 7,6Hz$), 2,18 (3H, s), 1,17 (3H, t, $J = 7,6Hz$), 1,06 (3H, t, $J = 7,6Hz$).

EXEMPLO 56

3-[N-(5-Etil-2-metoxi-4-metilbenzil)aminol-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Passo A: 4-Etil-3-metilfenol

O 4-acetil-3-metilfenol (10,0 g, 0,066 mol) em tetra-hidrofurano aquoso a 50% foi hidrogenado com Pd a 10%/C sob 57 psi de H₂ de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 5-etil-2,3-di-hidrobenzofurano. O composto em epígrafe (10,5 g) foi obtido sob a forma de um óleo.

Passo B: 4-Etil-3-metilanisole

Uma solução de 4-etil-3-metilfenol (5,1 g, 0,037 mol) em dimetilsulfóxido foi tratada com hidróxido de potássio pulverizado (6,3 g, 0,112 mol) e iodeto de metilo (15,9 g, 0,112 mol) de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 4-etil-anisole (Exemplo 22, Passo A). Depois de processamento, foram obtidos 5,06 g do composto em epígrafe.

Passo C: 5-Etil-2-metoxi-4-metilbenzaldeído

O 4-etil-3-metilanisole (5,06 g, 0,033 mol) foi feito reagir com n-butil-lítio (13,5 ml, 2,5M em hexano) e dimetil-formamida (5,2 ml, 0,067 mol) de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 5-etil-2-metoxibenzaldeído (Exemplo 22, Passo B). O composto em epígrafe (1,8 g) foi isolado por meio de cromatografia sobre gel de sílica com acetato de etilo em hexano.

Passo D: 3-[N-(5-Etil-2-metoxi-4-metilbenzil)amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

O 5-etil-2-metoxi-4-metilbenzaldeído (1,28 g, 8,4 mmol) foi feito reagir com a 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (1,5 g, 8,4 mmol) na presença de ácido acético e de boro-hidreto de sódio de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 3-[N-(2,6-dimetoxibenzil)amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (Exemplo 21). O produto bruto foi recristalizado a partir de etanol de modo a obterem-se 1,32 g do composto em epígrafe, p.f. 183-185°C.

Análise:

Calculada para $C_{19}H_{26}N_2O_2$:

C, 72,58; H, 8,33; N, 8,91.

Encontrado: C, 72,42; H, 8,43; N, 8,81.

EXEMPLO 57

3-[N-(3,5-Dimetilbenzil)amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

O 3,5-dimetilbenzaldeído (200 mg, 1,5 mmol) foi feito reagir com a 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (152 mg, 1,0 mmol) na presença de ácido acético e de boro-hidreto de sódio de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 3-[N-(2,6-dimetoxibenzil)amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (Exemplo 21). O produto bruto foi recristalizado a partir de etanol de modo a obterem-se 139 mg do composto em epígrafe, p.f. 221-223°C.

EXEMPLO 583-[N-(3,4-Dimetilbenzil)aminol-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

O 3,4-dimetilbenzaldeído (134 mg, 1,0 mmol) foi feito reagir com a 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (152 mg, 1,0 mmol) na presença de ácido acético e de boro-hidreto de sódio de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 3-[N-(2,6-dimetoxibenzil)aminol-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (Exemplo 21). O produto bruto foi recristalizado a partir de etanol de modo a obterem-se 350 mg do composto em epígrafe, p.f. 154-155°C.

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{22}N_2O$:

C, 75,51; H, 8,21; N, 10,36.

Encontrado: C, 75,28; H, 8,22; N, 10,30.

EXEMPLO 593-[N-(2,6-Dimetoxi-4-fluorobenzil)aminol-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-onaPasso A: 2,6-Dimetoxi-4-fluorobenzaldeído

O 2,6-dimetoxi-4-fluorobenzeno (2,5 g, 0,016 mol) foi adicionado a uma mistura de oxicloreto fosforoso (2,63 g, 0,017 mol) de dimetilformamida (5,0 ml, 0,064 mmol). A reacção foi agitada a 20°C durante 12 horas, em seguida arrefecida a 60°C durante 24 horas. Foi adicionada água e a reacção foi agitada de um dia para o outro. O produto precipitado foi recolhido por meio de filtração e seco ao ar de modo a obterem-se 1,6 g de composto em epígrafe.

Passo B: 3-[N-(2,6-Dimetoxi-4-fluorobenzil)amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

O 2,6-dimetoxi-4-fluorobenzaldeído (0,184 g, 1,00 mmol) foi feito reagir com a 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (0,152 g, 1,00 mmol) na presença de ácido acético e de boro-hidreto de sódio de acordo com o procedimento descrito para a preparação de 3-[N-(2,6-dimetoxibenzil)amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (Exemplo 21). O produto bruto foi recristalizado a partir de etanol de modo a obterem-se 186 mg do produto em epígrafe, p.f. 190-192°C.

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{21}N_2O_3$:

C, 63,73; H, 6,61; N, 8,75.

Encontrado: C, 63,54; H, 6,61; N, 9,00.

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,15 (1H, s), 6,41 (2H, m), 6,27 (1H, s), 4,81 (1H, sl), 4,09 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,71 (3H, s), 2,24 (2H, q, $J = 7,6Hz$), 1,99 (3H, s), 0,99 (3H, t, $J = 7,6Hz$).

EXEMPLO 60

3-[2-(Benzoxazol-2-il)etil]-5-ciclopropil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Passo A: Preparação de 5-Ciclopropil-6-metil-3-cianopiridin-2(1H)-ona

O hidreto de potássio (4,3 g de uma dispersão em óleo mineral a 26,2%; 28,0 mmol) foi lavado duas vezes com hexano e o resíduo sólido foi suspenso em 20 ml de éter dimetílico de

etileno-glicol (DME) seco. A suspensão foi agitada a -20°C e uma solução de ciclopropilacetona (2,5 g, 25,5 mmol) em 5 ml de DME foi adicionada, gota a gota, durante 15 minutos. O banho de arrefecimento foi removido e a solução deixada em agitação à temperatura ambiente durante 3 horas, enquanto a temperatura da reação subiu até 19°C . A solução amarela foi arrefecida até -50°C e foi adicionada uma solução contendo 2,58 ml de formato de etilo (31,8 mmol) e 0,5 ml de etanol absoluto em 4 ml de DME durante 10 minutos, durante os quais a temperatura da reação subiu até 35°C . Quando a adição ficou completa o banho de arrefecimento foi removido e a agitação continuou à temperatura ambiente durante 18 horas. A suspensão cor de laranja resultante foi em seguida arrefecida até -5°C e tratada com 0,57 ml (10 mmol) de ácido acético e 1,0 ml (10 mmol) de piridina, seguida por uma solução de 2,35 g (28 mmol) de cianoacetamida em 15 ml de DME. A mistura foi agitada ao refluxo durante 4 horas, em seguida arrefecida até $50-60^{\circ}\text{C}$ antes da adição de 2 equivalentes (2,9 ml) de ácido acético. Depois de agitação à temperatura ambiente durante 4 horas, o DME foi removido num evaporador rotativo e o resíduo foi partilhado entre 60 ml de cada um de entre água e CHCl_3 . A camada orgânica foi separada e a camada aquosa extraída mais uma vez com CHCl_3 . As fases orgânicas combinadas foram lavadas uma vez com solução de ácido cítrico a 5%, NaHCO_3 saturada e salmoura antes de secagem sobre MgSO_4 . O solvente foi removido num evaporador rotativo, deixando 2,9 g de um sólido oleoso o qual por meio de análise de RMN de prótons mostrou ser uma mistura 2,5:1 do composto em epígrafe e do regioisômero não desejado, 6-ciclopropilmetil-3-cianopiridin-2(1H)-ona, respectivamente. Este último pode ser removido por meio de trituração com uma mistura de éter/acetonitrilo, deixando 790 mg (18%) de 5-ciclopropil-6-metil-3-cianopiridin-2(1H)-ona, p.f. $260-262^{\circ}\text{C}$, dec.

^1H RMN (CDCl_3) δ 0,56 (dd, 2H), 0,98 (dd, 2H), 1,61 (s, 1H), 1,69 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 7,65 (s, 1H).

O isômero 6-ciclopropilmetilo pode também ser removido através de cromatografia sobre gel de sílica, eluindo com um gradiente de acetato de etilo a 100% até metanol a 10% em acetato de etilo. Este isômero não desejado, menos polar, é removido primeiro com acetato de etilo antes da eluição com misturas solventes mais polares.

Passos B até G:

Seguindo os procedimentos do Exemplo 5, Passos B até G, mas substituindo em cada passo o intermediário 5-etil-piridinona com o correspondente intermediário 5-ciclopropil-piridinona, é obtido o composto em epígrafe, p.f. 159,5-160°C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,61 (m, 2H), 0,98 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 7,22-7,55 (m, 10H), 7,69-7,72 (m, 1H), 7,91 (d, 1H, $J = 16\text{Hz}$).

Análise:

Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$:

C, 73,45; H, 6,16; N, 9,52.

Encontrado: C, 73,26; H, 6,07; N, 9,42.

EXEMPLO 613-[4,7-Diclorobenzoxazol-2-il)metil]sulfinil-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

A uma mistura de 3-[4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]tio-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (Exemplo 25) (0,019 g, 0,00005 mol) em cloreto de metileno (2 ml) arrefecida num banho de gelo-acetona foi adicionada uma solução de ácido 3-cloroperbenzoico (80%) (0,011 g, 0,00005 mol) em cloreto de metileno (3 ml), e a mistura foi agitada de um dia para o outro. O solvente foi evaporado e o resíduo sólido foi lavado três vezes com éter dietílico. Depois de secagem sob vácuo, o produto bruto foi digerido com acetonitrilo quente. Depois de arrefecimento até à temperatura ambiente foi então obtido, depois de filtração, o produto desejado, p.f. 220-224°C.

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,72 (t, 3H, $J = 7,5\text{Hz}$), 2,25 (s, 3H), 2,26 (q, 2H, $J = 7,5\text{Hz}$), 4,70 (d, 1H, $J = 13,5\text{Hz}$), 4,90 (d, 1H, $J = 13,5\text{Hz}$), 7,20 (s, 1H), 7,48 (d, 1H, $J = 8,5\text{Hz}$), 7,52 (d, 1H, $J = 8,5\text{Hz}$).

EXEMPLO 623-[4,7-Diclorobenzoxazol-2-il)metil]sulfonil-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

A uma mistura de 3-[4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]tio-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (Exemplo 25) em cloreto de metileno (2 ml) arrefecida num banho de gelo-acetona foi adicionada uma solução de ácido 3-cloroperbenzoico (0,028 g, 0,0001 mol) em cloreto de metileno (3 ml). A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e foi agitada de um dia para o

outro. Depois de evaporação do solvente o resíduo foi lavado três vezes com éter dietílico em excesso. O sólido que permaneceu (0,015 g) foi dissolvido em acetonitrilo quente em excesso e filtrado. A evaporação até um volume pequeno deu origem à sulfona desejada (0,012 g), p.f. 312-313°C.

^1H RMN (DMSO-d_6) δ 0,94 (t, 3H, $J = 7,2\text{Hz}$), 2,33 (s, 3H), 2,38 (q, 2H, $J = 7,2\text{Hz}$), 5,36 (s, 2H), 7,54 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$), 7,59 (d, 1H, $J = 8,7\text{Hz}$).

EXEMPLO 63

Preparação de 3-[2-(7-Fluorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Passo A: 3-[2-(7-Fluorobenzoxazol-2-il)etenil]-2-benziloxi-5-etil-6-metilpiridina

O composto em epígrafe é preparado por meio de condensação de Wittig de 2-benziloxi-5-etil-6-metil-nicotinaldeído e cloreto de [(7-fluorobenzoxazol-2-il)metil]trifenil-fosfônio.

Passo B: 3-[2-(7-Fluorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Uma solução da olefina do Passo A (150 mg, 0,40 mmol) em EtOH (10 ml) e THF (6 ml) foi hidrogenada sobre catalisador de Pd a 5%/C (25 mg) à temperatura ambiente e à pressão atmosférica durante 18 horas. Depois de filtração, os solventes foram removidos e o resíduo foi submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica. A eluição com 5% de MeOH-95% de CHCl_3 deu origem a 108 mg de produto. Foi obtida uma amostra analítica, p.f. 160-161°C, depois de recristalização a partir de MeOH.

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{17}FN_2O_2$:

C, 67,99; H, 5,71; N, 9,33.

Encontrado: C, 67,84; H, 5,78; N, 9,33.

EXEMPLO 64

Preparação de 3-[2-(3-Metoxibenzo[blfuran-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)ona

Passo A: Preparação de 3-[2-(3-Metoxibenzo[blfuran-2-il)etenil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)ona

Uma mistura de 3-clorometil-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (0,50 g, 2,7 mmol) e trifenilfosfina·HBr (0,92 g, 2,7 mmol) em THF (8 ml) foi agitada ao refluxo sob argon durante 2 horas. O sal de fosfônio foi removido por meio de filtração, lavado com THF e Et₂O e seco.

Foi adicionado hidreto de sódio (56 mg, 2,3 mmol) a uma pasta agitada deste sal de fosfônio (0,47 g, 0,96 mmol) em THF (8 ml) sob argon. Depois de agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos, foi adicionada uma solução de 3-metoxibenzo[blfurano-2-carboxaldeído (0,17 g, 0,96 mmol) [Exemplo 46, Passo D] em THF (3 ml) e a reação foi agitada a 60°C durante 5 horas. Nessa altura, foi adicionado um suplemento de NaOH (28 mg) e depois de aquecimento durante mais 16 horas, a reação foi temperada com MeOH (2 ml). Os solventes foram removidos sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica. A eluição com 5% de MeOH-95% de EtOAc deu origem a 77 mg de produto.

Passo B: Preparação de 3-[2-(3-Metoxibenzo[b]furan-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Uma solução da olefina do Passo A (75 mg, 0,24 mmol) em MeOH (10 ml) e THF (10 ml) foi hidrogenada sobre catalisador de Pd a 5%/C (22 mg) à temperatura ambiente e à pressão atmosférica durante 17 horas. Depois de filtração, os solventes foram removidos e o resíduo foi submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica. A eluição com 5% de MeOH-95% de CHCl_3 deu origem a 22 mg de produto, p.f. 128-130°C.

Análise:

Calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$:

C, 73,29; H, 6,80; N, 4,50.

Encontrado: C, 73,26; H, 6,88; N, 4,12.

EXEMPLO 65

Preparação de 3-[2-(4,5,6,7-Tetra-hidrobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)ona

Passo A: Preparação de 2-Clorometil-4,5,6,7-tetra-hidrobenzoxazole

Uma solução de trietilamina (4,65 ml, 33,4 mmol) em CHCl_3 (13 ml) foi adicionada durante 30 min a uma solução de cloreto de cloroacetilo arrefecida em banho de gelo (2,83 g, 25,1 mmol) e 2-aminociclo-hexanona·HCl (2,5 g, 16,7 mmol) em CHCl_3 . Depois de agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro, a mistura reaccional foi lavada com água, seca (N_2SO_4), filtrada e concentrada. A recristalização a partir de EtOAc-hexano deu origem a 1,23 g da cloroacetamida.

Uma solução desta amida (1,23 g, 6,49 mmol) em POCl_3 (21,6 ml) foi agitada a 100-105°C durante 7 horas. Depois de se remover o excesso de POCl_3 sob pressão reduzida, foi adicionado gelo e o produto foi extraído em Et_2O . O extracto orgânico foi lavado com NaHCO_3 saturado, seco (N_2SO_4), filtrado e concentrado de modo a obterem-se 1,07 g de produto.

Passo B: Preparação de 2-Benziloxi-3-[2-(4,5,6,7-tetra-hidrobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridina

O 2-clorometil-4,5,6,7-tetra-hidrobenzoxazole foi feito reagir com trifenilfosfina por meio do procedimento do Exemplo 6, Passo A de modo a obter-se o sal de fosfónio correspondente. A codensação subsequente com 2-benziloxi-5-etil-6-metil-nicotinaldeído por meio do procedimento do Exemplo 6, Passo A, deu origem ao composto em epígrafe.

Passo C: Preparação de 3-[2-(4,5,6,7-Tetra-hidrobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)ona

A redução catalítica do produto do Passo B por meio do procedimento do Exemplo 6, Passo B, deu origem à 3-[2-(4,5,6,7-tetra-hidrobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)ona, p.f. 114-116°C.

Análise:

Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$:

C, 71,3; H, 7,74; N, 9,78.

Encontrado: C, 69,8; H, 7,75; N, 9,44.

EXEMPLO 66

Preparação de 3-[2-(Benzoxazol-2-il)etil]-5-isopropil-6-metilpiridin-2(1H)ona

Passo A: Preparação de 3-Ciano-5-acetil-6-metilpiridin-2(1H)ona

Uma mistura de pentano-2,4-diona (25,7 ml, 250 mmol) e dimetilacetil de DMF (70,0 ml, 5,23 mmol) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Depois de repousar, a reação solidificou. O sólido foi lavado com Et₂O e seco de modo a obterem-se 299,9 g de produto.

Este produto, dissolvido em EtOH (200 ml), foi adicionado a uma solução de cianoacetamida (16,8 g, 200 mmol) em EtOH (150 ml) contendo Na (4,6 g, 200 mmol). Depois de agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro, o sólido insolúvel foi removido por meio de filtração e dissolvido em água. A acidificação com HCl 6N precipitou um sólido amarelo o qual foi recristalizado a partir de EtOH a 95% de modo a obterem-se 20 g de produto.

Passo B: Preparação de 5-Acetil-2-benziloxi-3-ciano-6-metilpiridina

Uma mistura de 3-ciano-5-acetil-6-metilpiridin-2(1H)ona (18 g, 102 mmol) a partir do Passo A, brometo de benzilo (12,1 ml, 102 mmol), carbonato de prata (28,1 g, 102 mmol) e benzeno (500 ml) foi protegida da luz e agitada sob argon de um dia para o outro. Depois de filtração, o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica. A eluição com CHCl₃ deu origem a 25 g de produto.

Passo C: Preparação de 2-Benziloxi-3-ciano-5-isopropenil-6-metilpiridina

O derivado acetilo do Passo B (3,0 g) foi adicionado a uma solução de reagente de Wittig preparada a partir de iodeto de trifenilmetil-fosfônio (9,1 g, 22,5 mmol) e n-butil-lítio (14 ml de uma solução 1,6M em hexano, 22,5 mmol) em THF (60 ml) e a reação foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. Depois de concentração, o resíduo foi submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica. O produto, 300 mg, foi eluído com CHCl_3 .

Passo D: Preparação de 2-benziloxi-5-isopropenil-6-metilnicotinaldeído

O nitrilo do Passo C (800 mg, 1,70 mmol) foi reduzido com hidreto de di-isobutil-alumínio por meio do procedimento do Exemplo 41, Passo C, de modo a obterem-se 270 mg do aldeído correspondente.

Passo E: Preparação de 3-[2-(Benzoxazol-2-il)etenil]-2-benziloxi-5-isopropenil-6-metilpiridina

O aldeído do Passo D (267 mg, 1,0 mmol) foi condensado com cloreto de 2-benzoxazolilmetil-trifenil-fosfônio por meio do procedimento do Exemplo 6, Passo A, de modo a obterem-se 200 mg de produto.

Passo F: Preparação de 3-[2-(Benzoxazol-2-il)etil]-5-isopropil-6-metilpiridin-2(1H)ona

A redução catalítica do produto do Passo E (200 mg) por meio do procedimento do Exemplo 6, Passo B, deu origem a 49 mg de 3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-isopropil-6-metilpiridin-2(1H)ona.

Análise:

Calculada para $C_{18}H_{20}N_2O$:

C, 71,41; H, 7,05; N, 9,04.

Encontrado: C, 71,42; H, 6,83; N, 9,09.

EXEMPLO 67

Preparação de 3-[[7-Clorobenzoxazol-2-il)metil]amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)ona

Passo A: Preparação de 2-Clorometil-7-clorobenzoxazole

Seguindo o procedimento do Exemplo 7, Passo A, a reacção do 2-amino-6-clorofenol com 2-cloroiminoacetato de etilo·HCl proporcionou o 2-clorometil-7-clorobenzoxazole.

Passo B: Preparação de 3-[[7-Clorobenzoxazol-2-il)metil]amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)ona

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 7, Passo B, a reacção de 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona, com 2-clorometil-7-clorobenzoxazole deu origem a 3-[[7-clorobenzoxazol-2-il)metil]amino]-5-etil-6-metil-piridin-2(1H)ona, p.f. 219-220°C (EtOH-CHCl₃).

Análise:

Calculada para $C_{16}H_{16}ClN_3O_2$:

C, 60,48; H, 5,08; N, 13,22.

Encontrado: C, 60,22; H, 4,94; N, 13,04.

EXEMPLO 68

Preparação de 3-[[4-Fluorobenzoxazol-2-il)metilamino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)ona

Passo A: Preparação de 2-Clorometil-4-fluorobenzoxazole

Seguindo o procedimento do Exemplo 7, Passo A, a reacção do 2-amino-6-fluorofenol com 2-cloroiminoacetato de etilo·HCl proporcionou o 2-clorometil-4-fluorobenzoxazole.

Passo B: Preparação de 3-[[4-Fluorobenzoxazol-2-il)metilamino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)ona

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 7, Passo B, a reacção de 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona, com 2-clorometil-4-fluorobenzoxazole deu origem a 3-[[4-fluorobenzoxazol-2-il)metilamino]-5-etil-6-metil-piridin-2(1H)ona, p.f. 205-206°C (EtOH-CHCl₃).

Análise:

Calculada para $C_{16}H_{16}FN_3O_2$:

C, 63,78; H, 5,35; N, 13,95.

Encontrado: C, 63,88; H, 5,55; N, 13,98.

EXEMPLO 69

Preparação de 3-[(5,6-Dimetil-3-metoxi-2-piridilmetil)amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)ona

Passo A: Preparação de 5,6-Dimetil-3-nitropiridin-2(1H)ona

Seguindo o procedimento do Exemplo 1, Passo A, foi preparada a 5,6-dimetil-3-nitropiridin-2(1H)-ona.

Passo B: Preparação de 2-Cloro-5,6-dimetil-3-nitropiridina

Uma solução de 3-nitro-5,6-dimetilpiridin-2(1H)ona (16,8 g, 0,1 mol) em oxicloreto de fósforo (100 ml) foi aquecida a 130°C durante 6 horas. O POCL₃ em excesso foi separado por destilação sob pressão reduzida. O resíduo foi vertido dentro de água com gelo agitada vigorosamente. O precipitado sólido esbranquiçado foi filtrado e dissolvido em cloreto de metileno. A solução resultante foi lavada com bicarbonato de sódio aq. saturado, seca sobre sulfato de sódio anidro, e passada através de uma almofada de gel de sílica. A remoção do solvente deu origem a 17,2 g (92%) de 2-cloro-5,6-dimetil-3-nitropiridina.

Passo C: Preparação de 3-amino-5,6-dimetilpiridina

Uma mistura de 2-cloro-5,6-dimetil-3-nitropiridina (5 g, 26,8 mmol), trietilamina (10 ml), e paládio a 5% sobre carvão vegetal (0,4 g) em metanol (200 ml) foi chocalhada sob uma atmosfera de hidrogênio (45-50 psi) durante 16 horas. A mistura resultante foi filtrada através de uma almofada de terra de diatomáceas e concentrada sob pressão reduzida de modo a obter-se 3,2 g (100%) de 3-amino-5,6-dimetilpiridina.

Passo D: Preparação de 5,6-dimetil-3-hidroxipiridina

A uma solução fria (0°C) de 3-amino-5,6-dimetilpiridina (4 g, 32,8 mmol) em ácido sulfúrico aq. a 5% (8100 ml), foi adicionada, gota a gota, uma solução de nitrito de sódio (2,5 mg, 36 mmol) em água (20 ml). A solução resultante foi agitada a 0°C com arrefecimento externo, e adicionada, gota a gota, para dentro de ácido sulfúrico aq. a 5% fervente (70 ml) durante um período de 30 minutos. A solução resultante foi submetida a refluxo durante um período de tempo adicional de 15 minutos, arrefecida até 0°C, neutralizada com hidróxido de sódio aq. a 40%, saturado com a adição de cloreto de sódio sólido, e o produto foi extraído em cloreto de metileno. O extracto orgânico foi seco sobre sulfato de sódio anidro, filtrado, e concentrado sob pressão reduzida de modo a obterem-se 3,5 g (86%) de 3-hidroxi-5,6-dimetilpiridina bruta.

Passo E: Preparação de 5,6-Dimetil-2-hidroximetil-3-hidroxipiridina

A uma solução de 3-hidroxi-5,6-dimetilpiridina (3,5 g, 28,4 mmol) e hidróxido de sódio (1,2 g, 28,4 mmol) em água (12 ml) a 90°C, foi adicionado formaldeído aq. a 38% em quatro partes alíquotas de 2,5 ml com intervalos de 90 minutos. A solução resultante foi aquecida durante um período de tempo adicional de 90 minutos a 90°C, e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi triturado com metanol a 10% em clorofórmio saturado com amoníaco, e filtrado através de uma almofada de Celite. O filtrado foi concentrado e o resíduo foi sujeito a cromatografia de coluna sobre gel de sílica eluída com metanol a 10% em clorofórmio. A recolha e concentração das fracções apropriadas deu origem a 2,1 g (48%) de 2-hidroximetil-3-hidroxi-5,6-dimetilpiridina.

Passo F: Preparação de 2-hidroximetil-5,6-dimetil-3-metoxipiridina

A uma solução de 2-hidroximetil-3-hidroxi-5,6-dimetilpiridina (1,16 g, 7,6 mmol) e hidreto de sódio (0,18 g, 7,6 mmol) em dimetilformamida (20 ml) a 0°C, foi adicionado iodeto de metilo (1,08 g, 7,6 mmol) e agitou-se a 0°C durante 30 minutos, e em seguida à temperatura ambiente durante 1 hora. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi sujeito a cromatografia de coluna sobre gel de sílica eluída com metanol a 2% em clorofórmio. A recolha e concentração das fracções apropriadas deu origem a 0,7 g (55%) de 2-hidroximetil-3-metoxi-5,6-dimetilpiridina.

Passo G: Preparação de 5,6-dimetil-3-metoxipicolinaldeído

Uma pasta de 2-hidroximetil-3-metoxi-5,6-dimetilpiridina (0,7 g, 4,2 mmol) e óxido de manganésio (IV) activado (8 g) em cloreto de metileno (40Bml) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura resultante foi filtrada através de uma almofada de terra de diatomáceas e o filtrado concentrado de modo a obterem-se 0,4 g (58%) de 5,6-dimetil-3-metoxi-2-picolinaldeído.

Passo H: Preparação de 3-[5,6-dimetil-3-metoxi-2-piridilmetil]-aminol-5-etil-6-metilpiridina-2(1H)-ona

A uma solução de 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (184 mg, 1,21 mmol), 5,6-dimetil-3-metoxipicolinaldeído (200 mg, 1,21 mmol), e ácido acético (1 gota) em metanol (5 ml) foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. O precipitado amarelo foi filtrado e dissolvido numa mistura de metanol e clorofórmio. A solução amarela resultante, foi adicionado

boro-hidreto de sódio até a solução se tornar incolor. A solução de produtos foi em seguida concentrada, e o resíduo foi sujeito a cromatografia de coluna sobre gel de sílica eluída com metanol a 8% em clorofórmio. A recolha e concentração das fracções apropriadas deu origem a 3-[(5,6-dimetil-3-metoxi-2-piridilmetil)amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona, p.f. 234-236°C (CHCl₃-EtOH).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO) δ 7,25 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,83 (t, 1H, J = 5,2Hz), 4,13 (d, 2H, J = 5,2Hz), 3,82 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,30 (q, 2H, J = 7,5Hz), 2,26 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,05 (t, 3H, J = 7,5Hz).

Análise:

Calculada para C₁₇H₂₃N₃O₂:

C, 67,75; H, 7,69; N, 13,94.

Encontrado: C, 67,56; H, 7,58; N, 13,65.

EXEMPLO 70

Preparação de 3-{N-[(7-Metilbenzoxazol-2-il)metil]amino}-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Passo A: Preparação de 2-clorometil-7-metilbenzoxazole

O 2-metil-6-aminofenol foi deixado reagir com 2-cloro-iminoacetato·HCl por meio do procedimento do Exemplo 7, Passo A, de modo a obter-se o 2-clorometil-7-metilbenzoxazole, p.f. 72-75°C.

Passo B: Preparação de 3-[N-[(7-Metilbenzoxazol-2-il)metil]amino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

A reacção do 2-clorometil-7-metilbenzoxazole do Passo A com a 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona por meio do procedimento do Passo B, Exemplo 7, deu origem ao produto em epígrafe.

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{19}N_3O$:

C, 68,67; H, 6,44; N, 14,13.

Encontrado: C, 68,71; H, 6,72; N, 14,13.

EXEMPLO 71

Preparação de 3-[[(5-Etil-2-metoxi-6-metil-3-piridinil)metil]amino]-5-ciclopropil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Passo A: Preparação de 5-Ciclopropil-6-metil-3-nitropiridin-2(1H)-ona

Uma solução de ciclopropilacetona (1,87 g, 19,05 mmol) em dimetoxietano (10 ml) foi adicionada lentamente durante 10 minutos a uma pasta agitada de KH (0,841 g, 20,96 mmol) em dimetoxietano (18 ml) arrefecido até -20 a -50°C sob Ar. Depois da adição ficar completa, a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida arrefecida até -45°C. Foi adicionada uma solução de formato de etilo (1,76 g, 23,82 mmol) em dimetoxietano (5 ml), durante 1 hora, e a reacção foi deixada em agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro. Depois de filtração e de adição de éter etílico (20 ml), os sólidos precipitados foram combinados por meio de dissolução em MeOH e de concentração até se obterem 4,02 g de produto.

Este produto foi combinado com nitroacetamida de amônio (2,96 g, 24,5 mmol) em água (55 ml) e HOAc (2,80 ml, 49 mmol) e agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro. O sólido amarelo foi removido por meio de filtração e recristalizado a partir de CH₃CN de modo a obter-se a 5-ciclopropil-6-metil-3-nitropiridin-2(1H)-ona.

Passo B: Preparação de 5-Ciclopropil-6-metil-3-aminopiridin-2(1H)-ona

A redução catalítica da 5-ciclopropil-6-metil-3-nitropiridin-2(1H)-ona em THF-MeOH sobre um catalisador de Pt/C por meio do procedimento do Exemplo 1, Passo B, deu origem à 5-ciclopropil-6-metil-3-aminopiridin-2(1H)-ona.

Passo C: Preparação de 3-[(5-Etil-2-metoxi-6-metil-3-piridinilmetil)amino]-5-ciclopropil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

A reação da 5-ciclopropil-6-metil-3-aminopiridin-2(1H)-ona com 2-metoxi-5-etil-6-metil-nicotinaldeído por meio do procedimento do Exemplo 20 deu origem à 3-[(5-etil-2-metoxi-6-metil-3-piridinilmetil)amino]-5-ciclopropil-6-metilpiridin-2(1H)-ona.

Análise:

Calculada para C₁₉H₂₅N₃O₂:

C, 69,70; H, 7,70; N, 12,83.

Encontrado: C, 70,09; H, 7,50; N, 12,67.

EXEMPLO 72

3-[2-(Benzoxazol-2-il)etil]-5-ciano-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Passo A: 3-Ciano-6-metilpiridin-2(1H)-on-5-ilcarboxilato de etilo

A uma solução feita a partir de etanol (30 ml) e sódio (0,96 g, 0,042 mol) foi adicionada cianoacetamida (3,54 g, 0,042 mol) em etanol (40 ml). A esta mistura foi adicionado o éster de etilo do ácido 2-[(dimetilamino)metilenol]-3-oxobutanoico (6,88 g, 0,040 mol) em etanol (20 ml). Depois de agitação de um dia para o outro à temperatura ambiente, os sólidos foram filtrados e lavados com éter dietílico. Depois de secagem, o sal de sódio bruto foi transformado em pasta em água e acidificado com ácido clorídrico conc. até pH 2. A filtração deu origem ao composto em epígrafe (rendimento de 56%), p.f. 207-211°C.

Passo B: 6-Benziloxi-5-ciano-2-metilpiridino-3-carboxilato de etilo

Uma mistura de 3-ciano-6-metilpiridin-2(1H)-on-5-ilcarboxilato de etilo (6,18 g, 0,03 mol), brometo de benzilo (6,16 g, 0,036 mol) e carbonato de prata (9,09 g, 0,033 mol) em benzeno (100 ml) foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro no escuro. A filtração, seguida por evaporação, deu origem a um resíduo sólido, o qual foi transformado em pasta com hexano e filtrado de modo a obter-se o produto desejado (7,67 g, rendimento de 88,2%), p.f. 130-133°C.

Passo C: 6-Benziloxi-5-ciano-2-metilpiridino-3-carboxamida

Uma mistura de 6-benziloxi-5-ciano-2-metilpiridino-3-carboxilato de etilo (5,92 g, 0,02 mmol), hidróxido de sódio 1,0N (21 ml, 0,021 mmol) em etanol (125 ml) foi agitada sob argon de um dia para o outro. A solução transparente foi evaporada até à secura sob vácuo de modo a obter-se um sal de sódio intermediário (5,97 g).

A uma mistura do sal de sódio (5,97 g, 0,021 mmol) em tetra-hidrofurano, arrefecido num banho de gelo-cetona, foi adicionado, gota a gota, cloroformato de isobutilo (3,09 g, 0,023 mol). A mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente e em seguida adicionada rapidamente, gota a gota, a uma solução arrefecida por gelo de tetra-hidrofurano (80 ml) a qual tinha sido saturada com gás amoníaco. A mistura foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e em seguida agitada durante um período de tempo adicional de duas horas. A evaporação produziu um resíduo sólido o qual foi partilhado entre clorofórmio e água. Depois de lavagem da solução de clorofórmio com água e, em seguida, sal moura, foi evaporada de modo a obter-se o composto em epígrafe (3,81 g, rendimento de 69,3%), p.f. 160-162°C.

Passo D: 6-Benziloxi-5-formil-2-metilpiridino-3-carboxamida

A uma mistura de 6-benziloxi-5-ciano-2-metilpiridino-3-carboxamida (90,92 g, 0,0034 mol) em tolueno, arrefecida num banho de gelo acetona, foi adicionada, gota a gota, a hidreto de di-isobutil-alumínio 1,5M em tolueno (5,0 ml, 0,0075 mol). Depois de agitação durante 2 horas a mistura reaccional foi temperada numa mistura de gelo e ácido clorídrico 1N. O produto foi extraído em acetato de etilo o qual foi em seguida bem lavado

com água, bicarbonato de sódio aquoso saturado e salmoura. Depois de secagem, a evaporação do solvente deu origem a um aldeído sólido (0,64 g, rendimento de 69,7%) o qual não foi adicionalmente purificado.

Passo E: 6-Benziloxi-5-[2-(benzoxazol-2-il)etenil]-2-metilpiridino-3-carboxamida

Seguindo o procedimento do Exemplo 6, Passo A, foi levada a cabo a reação de Wittig por meio de reação da 6-benziloxi-5-formil-2-metilpiridino-3-carboxamida com cloreto de [2-(benzoxazol-2-il)metil]trifenil-fosfônio de modo a obter-se o composto em epígrafe.

Passo F: 6-Benziloxi-5-[2-(benzoxazol-2-il)etenil]-2-metilpiridino-3-carbonitrilo

A uma solução de 6-benziloxi-5-[2-(benzoxazol-2-il)etenil]-2-metilpiridino-3-carboxamida (0,53 g, 0,0014 mol) em tetra-hidrofurano seco (50 ml) foi adicionado, em porções, durante 2 horas, o sal interno hidróxido de 2-metoxycarbonilsulfamoyltrimetilamônio (reagente de Burgess) (0,88 g, 0,0037 mol). Depois de agitação de um dia para o outro, foi adicionado clorofórmio e a fase orgânica foi bem lavada com água, e em seguida salmoura. A evaporação deu origem ao produto bruto (0,64 g). A purificação por meio de cromatografia "flash" sobre gel de sílica de 230-400 de malha, utilizando acetato de etilo a 20%-cloreto de metileno para desenvolvimento, deu origem ao produto bruto (0,50 g, rendimento de 97%).

Passo G: 3-[2-(Benzoxazol-2-il)etil]-5-ciano-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Uma mistura de 6-benziloxi-5-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-2-metilpiridino-3-carbonitrilo (0,10 g, 0,00028 mol), e paládio a 10% sobre carbono em etanol-tetra-hidrofurano 50-50 (40 ml) foi agitada á temperatura ambiente de um dia para o outro sob um balão de gás hidrogénio. depois de filtração através de um leito de adjuvante de filtração, evaporação, re-filtração em solução clorofórmio e re-evaporação, foi então obtido produto de um único tipo. A recristalização a partir de acetonitrilo fervente deu origem ao composto em epígrafe (0,046 g, rendimento de 58%), p.f. 220-225°C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 2,51 (s, 3H), 3,10 (t, 2H, $J = 7,2\text{Hz}$), 3,27 (t, 2H, $J = 7,2\text{Hz}$), 7,3 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,68 (m, 1H).

Análise:

Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$:

C, 68,81; H, 4,69; N, 15,04.

Encontrado: C, 68,95; H, 4,63; N, 14,65.

EXEMPLO 73

3-[2-(Benzoxazol-2-il)etil]-5-metilpiridin-2(1H)-on-5-ilcarboxamida

Uma mistura de 6-benziloxi-5-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-2-metilpiridino-3-carboxamida (0,05 g, 0,00013 mol), paládio a 10% sobre carbono (0,04 g) numa mistura 50-50 de etanol-tetra-hidrofurano (60 ml) foi agitada sob um balão de gás hidrogénio de um dia para o outro. A mistura foi filtrada através de um

leito de adjuvante de filtração. Depois de evaporação, o resíduo foi dissolvido numa mistura de clorofórmio e etanol (com aquecimento) e re-filtrado. O resíduo obtido após evaporação (0,041 g) foi recristalizado a partir de acetonitrilo quente de modo a obter-se o produto (0,032 g, rendimento de 82,9%), p.f. 264-270°C. depois de formação de pasta em metanol melhorou o ponto de fusão para 273-275°C.

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,38 (s, 3H), 2,9 (t, 2H), 3,2 (t, 2H), 7,15 (s, NH), 7,35 (m, 2H), 7,5 (s, NH), 7,56 (s, 1H), 7,64 (m, 2H).

Análise:

Calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$:

C, 63,67; H, 5,17; N, 13,92.

Encontrado: C, 63,75; H, 4,87; N, 13,73.

EXEMPLO 74

3-[2-(Benzoxazol-2-il)etil]-4,6-dimetil-5-etilpiridin-2(1H)-ona

Passo A: 4,6-Dimetil-5-etilpiridin-2(1H)-ona

Uma mistura de 3-ciano-4,6-dimetil-5-etilpiridin-2(1H)-ona (1,24 g, 0,0007 mol) e ácido clorídrico conc. foi aquecida de um dia para o outro a 150°C num tudo vedado. Depois de arrefecimento, a solução foi evaporada até à secura. O resíduo foi dissolvido em água e a solução foi tornada básica com hidróxido de amónio concentrado. Os sólidos depois de filtração e secagem tinham p.f. 191-199°C (0,99 g, rendimento de 93,6%).

Passo B: 4,6-Dimetil-5-etil-3-nitropiridin-2(1H)-ona

A uma mistura de 4,6-dimetil-5-etilpiridin-2(1H)-ona (0,72 g, 0,0044 mol) em ácido sulfúrico conc. (95,1 ml) arrefecido num banho de gelo foi adicionado ácido nítrico a 70% (0,44 ml, 0,0049 mol). A mistura reaccional foi agitada à temperatura do gelo durante 1 hora e em seguida até à temperatura ambiente durante 1 hora. A reacção foi vertida sobre gelo, e os sólidos que se formaram foram filtrados, lavados com água, e secos (0,39 g, rendimento de 45,2%), p.f. 233-238°C.

Passo C: 3-Amino-4,6-dimetil-5-etilpiridin-2(1H)-ona

Uma mistura de 4,6-dimetil-5-etil-3-nitropiridin-2(1H)-ona (0,37 g, 0,0019 mol) e paládio a 10% sobre carbono (0,06 g) em etanol-tetra-hidrofurano 50-50 (50 ml) foi agitada sob um balão de hidrogénio durante 4 horas. A filtração seguida por evaporação deu origem ao produto em epígrafe (0,32 g).

Passo D: 3-[(Benzoxazol-2-il)metilamino]-4,6-dimetil-5-etilpiridin-2(1H)-ona

Uma mistura de 3-amino-4,6-dimetil-5-etilpiridin-2(1H)-ona (0,32 g, 0,0019 mol), 2-clorometilbenzoxazole (0,36 g, 0,0021 mol), 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (0,45 g, 0,0021 mol) em acetonitrilo (10 ml) foi aquecido ao refluxo durante 24 ml. Depois de arrefecimento, os sólidos foram filtrados, lavados com acetonitrilo e secos (0,33 g). A cromatografia sobre gel de sílica de 230-400 de malha, empregando 2-propanol a 5%-cloreto de metileno e, em seguida, 2-propanol a 10%-cloreto de metileno para desenvolvimento, permitiu a separação do produto desejado do sub-produto dialquilado contaminante. O produto em epígrafe tinha um p.f. 214-216°C.

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{19}N_3O_2$:

C, 68,67; H, 6,44; N, 14,13.

Encontrado: C, 68,53; H, 6,49; N, 14,13.

EXEMPLO 75

3-[4,7-Diclorobenzoxazol-2-il]metilamino-5-metoxi-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Passo A: 5-Metoxi-6-metil-3-nitropiridin-2(1H)-ona

Uma mistura de 1-metoxi-2-propanona (4,41 g, 0,05 mol) e formato de etilo (4,07 g, 0,055 mol) foi adicionada, gota a gota, a uma solução de etóxido de sódio em etanol (1,15 g de sódio dissolvido em 60 ml de etanol) arrefecido num banho de gelo-acetona. Depois de agitação durante 1 hora, o banho foi removido e a mistura deixada aquecer até à temperatura ambiente. Alguns sólidos incolores foram removidos por meio de filtração e o filtrado foi deixado em agitação à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura reaccional de cor escura foi evaporada e o resíduo sólido foi bombeado até peso constante.

Uma porção (4,9 g) do sal de sódio bruto da 1-hidroxi-metileno-1-metoxi-2-propanona e sal de amónio da 2-nitroacetamida (5,08 g, 0,043 mol) foi dissolvida em água (50 ml). A esta mistura foi adicionado acetato de piperidínio 3,4M (10,6 ml) e ácido acético (2,52 g, 0,042 mol). Depois de ter sido aquecida a 50°C durante 4,5 horas, a mistura aquosa foi extraída com clorofórmio. A evaporação do clorofórmio deu origem a um produto muito impuro que foi cromatografado sobre uma coluna de gel de sílica de 230-400 de malha. O produto foi eluído com 2-propanol a 2%-cloreto de metileno, seguido por 2-propanol a 3%-cloreto de

metileno. O composto em epígrafe tinha um p.f. 204-207°C (dec), (0,31 g).

Análise:

Calculada para $C_7H_8N_2O_4$:

C, 45,66; H, 4,38; N, 15,21.

Encontrado: C, 45,66; H, 4,03; N, 15,02.

Passo B: 3-[4,7-Diclorobenzoxazol-2-il)metilamino-5-metoxi-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Uma mistura de 5-metoxi-6-metil-3-nitropiridin-2(1H)-ona (0,072 g, 0,0064 mol) e paládio a 10% sobre carbono (0,03 g) em etanol (20 ml) foi agitada sob um balão de gás hidrogénio durante 1,5 horas. Depois de filtração através de um leito de adjuvante de filtração e de evaporação do solvente, o resíduo (0,066 g) foi transportado directamente para a reacção seguinte. Foram adicionados Acetonitrilo (5 ml), 2-clorometil-4,7-diclorobenzoxazole (0,12 g, 0,0005 mol) e 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (0,11 g, 0,0005 mol) e a mistura foi aquecida ao refluxo durante 31 horas. Depois de arrefecimento, os sólidos foram removidos por meio de filtração (0,033 g). Depois de dissolução em clorofórmio, filtração e evaporação, o produto foi cristalizado por meio de dissolução em acetonitrilo quente e evaporação parcial. O composto em epígrafe (0,02 g) tinha p.f. 215°C (dec).

1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 2,11 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 6,73 (s, 1H), 7,39 (s, 2H).

Análise:

Calculada para $C_{15}H_{13}Cl_2N_3O_3$:

C, 50,87; H, 3,70; N, 11,86.

Encontrado: C, 50,22; H, 3,56; N, 11,65.

EXEMPLO 76 e 77

1-Metil-4-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-2.5.6.7-tetra-hidro-3H-2-pirinden-3-ona e 4-metil-3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-1.5.6.7-tetra-hidro-2H-1-pirinden-2-ona

Passo A: 1-Metil-4-ciano-2.5.6.7-tetra-hidro-3H-2-pirinden-3-ona e 4-metil-3-ciano-1.5.6.7-tetra-hidro-2H-1-pirinden-2-ona

2-Acetilciclopentanona (5,05 g, 0,04 mol), cianoacetamida (3,36 g, 0,04 mol), e dietilamina (1,6 ml) em etanol (80 ml), foram aquecidos em conjunto de um dia para o outro num banho mantido a 60°C. Depois de arrefecimento do produto sólido foi obtido sob a forma de uma mistura aproximadamente 1:1 de regioisômeros (5,50 g, rendimento de 80%).

Passo B: 1-Metil-3-benziloxi-4-ciano-6.7-di-hidro-5H-2-pirindeno e 2-benziloxi-3-ciano-4-metil-6.7-di-hidro-5H-1-pirindeno

A mistura de produtos do Passo A (4,34 g, 0,0025 mol), brometo de benzilo (4,48 g, 0,026 mol) e carbonato de prata (7,55 g, 0,026 mol) em benzeno (300 ml) foram agitados em conjunto durante 24 horas à temperatura ambiente no escuro. A seguir à filtração e evaporação os dois componentes foram separados por meio de cromatografia "flash" sobre uma coluna de 80 mm (d.i.) de gel de sílica de 230-400 de malha. A eluição com cloreto de metileno-hexano 50-50 deu origem ao 1-metil-3-benziloxi-4-ciano-6.7-di-hidro-5H-2-pirindeno (1,39 g) como primeiro produto que eluiu, p.f. 63-67°C.

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{16}N_2O$:

C, 77,24; H, 6,10; N, 10,60.

Encontrado: C, 77,28; H, 6,19; N, 10,61.

A seguir à recolha das fracções misturadas (3,40 g), foi obtido o 2-benziloxi-3-ciano-4-metil-6,7-di-hidro-5H-1-pirindeno (1,98 g), p.f. 100-102°C.

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{16}N_2O$:

C, 77,24; H, 6,10; N, 10,60.

Encontrado: C, 77,06; H, 5,98; N, 10,65.

Passo C: 1-Metil-3-benziloxi-6,7-di-hidro-5H-2-pirindeno-4-carboxaldeído

A 1-metil-3-benziloxi-4-ciano-6,7-di-hidro-5H-2-pirindeno (0,53 g, 0,002 mol) em tolueno (20 ml) arrefecido num banho de gelo-acetona foi adicionado, gota a gota, hidreto de di-isobutil-alumínio 1,5M em tolueno (1,47 ml, 0,0022 mol). Depois de agitação durante 4 horas, a reacção foi temperada dentro de uma mistura de gelo e ácido clorídrico 1N (40 ml). A extracção em acetato de etilo, seguida por lavagem com água, bicarbonato de sódio aquoso saturado, e salmoura, secagem (sulfato de magnésio) e evaporação, deu origem ao produto em epígrafe sob a forma de um sólido (0,344 g, rendimento de 64,4%).

Passo D: 1-Metil-3-benziloxi-4-[2-(benzoxazol-2-il)etenil]-6,7-di-hidro-5H-2-pirindeno

Seguindo o procedimento do Exemplo 6, Passo A, a reacção de Wittig é levada a cabo por meio de reacção de

1-metil-3-benziloxi-6,7-di-hidro-5H-2-pirindeno-4-carboxaldeído com cloreto de [2-(benzoxazol-2-il)etil]trifenil-fosfônio de modo a obter-se o composto o composto em epígrafe.

Passo E: 1-Metil-4-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-2,5,6,7-tetra-hidro-3H-2-pirinden-3-ona

Uma mistura de 1-metil-3-benziloxi-4-[2-(benzoxazol-2-il)etenil]-6,7-di-hidro-5H-2-pirindeno (0,23 g, 0,0006 mol), paládio a 10% sobre carbono (0,04 g) em etanol-tetra-hidrofurano 50-50 (90 ml) foi agitada sob um balão de hidrogênio de um dia para o outro. A filtração através de uma almofada de adjuvante de filtração, seguida por evaporação do solvente deu origem a um sólido branco (0,18 g). A recristalização a partir de acetoni-trilo fervente deu origem a uma amostra analítica, p.f. 224-227°C.

Análise:

Calculada para $C_{18}H_{18}N_2O_2$:

C, 73,45; H, 6,10; N, 9,52.

Encontrado: C, 73,21; H, 5,97; N, 9,92.

Partindo de 2-benziloxi-3-ciano-4-metil-6,7-di-hidro-5H-1-pirindeno (do Passo B) e levando a cabo os procedimentos dos Passos C, D e E, foi então obtida a 4-metil-3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-1,5,6,7-tetra-hidro-2H-1-pirindeno-2-ona, p.f. 227-230°C.

Análise:

Calculada para $C_{18}H_{18}N_2O_2$:

C, 73,45; H, 6,10; N, 9,52.

Encontrado: C, 73,53; H, 6,10; N, 9,58.

EXEMPLO 78

3-[2-(Benzoxazol-2-il)etil]-5-vinil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Passo A: 2-Benziloxi-5-acetil-6-metilpiridin-3-carbonitrilo

Uma mistura de 3-ciano-5-acetil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (1,76 g, 0,01 mol) (L. Mosti et al, J. Het. Chem. 22, 1503 (1985)), brometo de benzilo (2,12 g, 0,012 g), carbonato de prata (3,06 g, 0,011 mol) em benzeno foi agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto de um dia para o outro, enquanto se protegia da luz. No dia seguinte a mistura foi filtrada, e os sólidos bem lavados com benzeno. A evaporação do filtrado deu origem ao intermediário desejado (2,47 g, rendimento de 92,8%), p.f. 94-99%.

Análise:

Calculada para $C_{16}H_{14}N_2O_2$:

C, 72,17; H, 5,30; N, 10,52.

Encontrado: C, 71,97; H, 5,30; N, 10,19.

Passo B: 2-Benziloxi-5-(1-hidroxietil)-6-metilpiridin-3-carbonitrilo

Boro-hidreto de sódio (0,35 g, 0,0092 mol) foi adicionado à temperatura ambiente a 2-benziloxi-3-ciano-5-acetil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (2,44 g, 0,0092 mol) em etanol (60 ml). Depois de 2 horas foi adicionado clorofórmio mais algumas gotas de ácido acético. Depois de lavagem com água e salmoura, a solução de clorofórmio foi evaporada de modo a obter-se o produto (2,85 g) sem purificação adicional.

Passo C: 2-Benziloxi-5-(1-hidroxietil)-6-metilpiridino-3-carbo-
aldeído

A uma mistura de 2-benziloxi-5-(1-hidroxietil)-6-metilpiridino-3-carbonitrilo (1,00 g, 0,0037 mol) em tolueno (25 ml), arrefecida num banho de gelo acetona, foi adicionado, gotaa gota hidreto de di-isobutilalumínio (1,5M em tolueno) (5,22 ml, 0,0078 mol). Depois de agitação durante uma hora sob azoto a mistura foi processada temperando-a numa mistura de ácido clorídrico 1N em excesso e gelo. A extracção com clorofórmio seguida por lavagem com água, solução saturada de bicarbonato de sódio, e em seguida salmoura, e evaporação, deu origem ao produto desejado (0,091 g, rendimento de 90%).

Passo D: (+)-3-[2-(Benzoxazol-2-il)etil]-5-(1-hidroxietil)-6-me-
til-2(1H)-piridinona

O produto do Passo C foi em seguida condensado com cloreto de [(benzoxazol-2-il)etil]trifenil-fosfónio através da reacção de Wittig, em seguida tratada com base, de acordo com o procedimento e protocolos do Exemplo 6, Passo A, produzindo o(s) composto(s) em epígrafe.

A uma solução de 3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-(1-hidroxietil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona (0,05 g, 0,00018 mol) em tetra-hidrofurano (20 ml) foi adicionado, em porções, durante 1 hora, sal interno hidróxido de metoxycarbonilsulfamoil-trietil-amónio (reagente de Burgess). A mistura foi agitada de um dia para o outro à temperatura ambiente. Para processamento da reacção, esta foi diluída com clorofórmio e a solução foi bem lavada com ácido clorídrico 1N. Depois de separação, a camada de clorofórmio foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e salmoura. A evaporação deu origem a um resíduo muito

impuro o qual foi dissolvido em acetato de etil e a solução foi agitada com ácido clorídrico 1N durante 2 horas. Depois de separação, a fase acetato de etil foi lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, e salmoura. A seguir à secagem sobre sulfato de magnésio e evaporação, o resíduo foi purificado adicionalmente por meio de cromatografia sobre placa de gel de sílica (20 cm por 20 cm, 2 mm de espessura), com metanol a 10%-cloroto de metileno para desenvolvimento. A banda UV visível principal foi separada por raspagem e extraída com metanol a 10%-clorofórmio de modo a obter-se um produto que mostrou picos no espectro de

^1H RMN (CDCl_3) para protões olefínicos - δ 5,2 (d, 1H, $J = 11\text{Hz}$), 5,4 (d, 1H, $J = 17\text{Hz}$), 6,6 (q, 1H, $J = 11, 17\text{Hz}$).

EXEMPLO 79

3-[2-(Benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metoximetilpiridin-2(1H)-ona

Passo A: Preparação de 2-benziloxi-5-etil-3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-6-metoximetilpiridina

A uma solução de 2-benziloxi-3-[2-(benzoxazol-2-il)-etil]-5-etil-6-hidroximetilpiridina (Ver Exemplo 34, 324 mg, 0,84 mmol) em tetra-hidrfurano destilado (4 ml) foi adicionado hidreto de sódio a 80%/óleo mineral (35 mg, 1,1 mmol). Depois de agitação durante 0,5 horas à temperatura ambiente, foi adicionado iodeto de metilo (12 ml, 20 mmol) e a reacção foi agitada durante 23 horas. A reacção foi neutralizada com HCl diluído, extraída com clorofórmio e o extracto de clorofórmio seco (Na_2SO_4) e evaporado de modo a obterem-se 323 mg (rendimento de 96%) do composto em epígrafe sob a forma de um óleo.

Passo B: Preparação de 3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metoximetilpiridin-2(1H)-ona

Uma solução de 2-benziloxi-5-etil-3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-6-metoximetilpiridina (231 mg, 0,57 mmol) em ácido acético glacial (5 ml) contendo iodeto de potássio (177 mg, 1,07 mmol) foi aquecida a 60°C durante 1,5 horas. o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo dissolvido em cloreto de metileno. Esta solução foi lavada com solução de NaHCO_3 , bissulfito de sódio, seca (Na_2SO_4) e evaporada. O resíduo foi triturado com éter dietílico de modo a obterem-se 101 mg (rendimento de 56%) do composto em epígrafe. Foi obtida uma amostra analítica por meio de duas cristalizações a partir de éter dietílico, p.f. 134-136°C.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,64-7,67 (1H, m), 7,45-7,48 (1H, m), 7,27-7,30 (2H, m), 7,16 (1H, s), 4,35 (2H, s), 3,46 (3H, s), 3,30 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 3,11 (2H, t, $J = 7,3\text{Hz}$), 2,26 (2H, ABq, $J = 7,6\text{Hz}$), 1,00 (3H, t, $J = 7,6\text{Hz}$).

Análise:

Calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$:

C, 69,21; H, 6,45; N, 8,97.

Encontrado: C, 69,49; H, 6,19; N, 8,85.

EXEMPLO 80

3-[2-(Benzoxazol-2-il)etil]-5-(1,1-difluoroetil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Passo A: Preparação de 3-ciano-5-[1-(1,3-ditiolan-2-il)etil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Uma suspensão de 3-ciano-5-acetil-6-metilpiridin-2(1H)-ona 81,0 g, 5,68 mmol) em 1,2-etanoditiol (1,0 ml) foi tratada com eterato de trifluoreto de boro (1 ml) . A suspensão resultante foi agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de argon durante sete horas. Foram adicionadas quantidades suplementares de eterato de trifluoreto de boro (1,0 ml) e 1,2-etanoditiol (1,0 ml) e a mistura foi agitada durante 15 horas. A mistura reaccional espessa foi diluída com cloreto de n-butilo/hexanos e filtrada. O sólido amarelo foi triturado com éter dietílico quente e filtrado de modo a obterem-se 1,10 g (rendimento de 77%) do composto em epígrafe sob a forma de um sólido cor de laranja pálido, p.f. 130-132°C.

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 2,11 (3H, s), 2,80 (3H, s), 3,29-3,40 (2H, m), 3,44-3,55 (2H, m), 8,53 (1H, s).

Passo B: Preparação de 3-ciano-5-(1,1-difluoroetil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Hidrofluoreto de piridina (3,19 ml, 13,9 mmol) foi adicionado a uma suspensão de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína (1,80 g, 6,3 mmol) e- cloreto de metileno (10 ml) arrefecido até -78°C. Este foi seguido por uma adição rápida em porções de 3-ciano-5-[1-(1,3-ditiolan-2-il)etil]-6-metilpiridin-2(1H)-ona (1,0 g, 3,96 mmol) . A suspensão foi agitada a -78°C durante

30 minutos. A reação fria foi tratada com NaHCO_3 diluído aquoso até o pH ficar ajustado até 8. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 aq. diluído, água e salmoura. A solução de cloreto de metileno seca (N_2SO_4) foi evaporada de modo a obterem-se 0,87 g de sólido cor de laranja o qual foi purificado por meio de cromatografia "flash" sobre gel de sílica eluindo com metanol a 4%/clorofórmio. A mistura inseparável 3:1 (0,50 g) do composto em epígrafe e de 3-ciano-5-(1,1-difluoro-2-bromoetil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona foi dissolvida em tetra-hidrofurano (5 ml) e tratada com azobis-isoburironitrilo (8 mg) e hidreto de tributil-estanho (0,28 g, 0,95 mmol). A solução resultante foi submetida a refluxo durante uma hora e em seguida concentrada *in vacuo* de modo a obter-se um óleo transparente o qual foi submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica eluindo com metanol a 5%/clorofórmio de modo a obter-se um sólido branco. O sólido foi recristalizado a partir de isopropanol quente de modo a obterem-se 0,25 g (rendimento de 32%) de composto em epígrafe, p.f. 203-205°C (dec).

^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 1,95 (3H, t, $J = 17\text{Hz}$), 2,42 (3H, s), 8,17 (1H, s).

Análise:

Calculada para $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$:

C, 54,54; H, 4,07; N, 14,14.

Encontrado: C, 54,56; H, 3,95; N, 13,99.

Passo C: Preparação de 2-benziloxi-3-ciano-5-(1,1-difluoro)etil-6-metilpiridina

A uma suspensão de 3-ciano-5-(1,1-difluoroetil)-6-metilpiridina (750 mg, 3,78 mmol) e brometo de benzilo (778 mg, 4,54 mmol) em benzeno (10 ml) foi adicionado carbonato de prata

(1,17 g, 4,54 mmol). Esta suspensão foi coberta com uma folha de alumínio para excluir a luz e agitada durante 24 horas sob uma atmosfera de argon. A reação foi filtrada através de uma almofada de Celite a qual foi enxaguada com clorofórmio. O filtrado foi concentrado in vacuo de modo a obterem-se 1,29 g (rendimento de 100%) do composto em epígrafe sob a forma de um sólido branco contendo uma pequena quantidade de brometo de benzilo. O produto foi utilizado como sendo:

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,90 (3H, t, $J = 17\text{Hz}$), 2,63 (3H, s), 5,50 (2H, s), 7,25-7,40 (3H, m), 7,43-7,52 (2H, m), 7,89 (1H, s).

Passo D: Preparação de 2-benziloxi-5-(1,1-difluoroetil)-6-metil-nicotinaldeído

A uma solução de 2-benziloxi-3-ciano-5-(1,1-difluoroetil)-6-metilpiridina (0,84 g, 2,91 mmol) em tolueno seco (10 ml) arrefecido até -10°C foi adicionado, gota a gota, hidreto de di-isobutilalumínio 1,5M/tolueno (2,13 ml, 3,2 mmol). A reação foi agitada durante uma hora e, em seguida, foi adicionada uma quantidade suplementar de hidreto de di-isobutilalumínio/tolueno (0,30 ml). Depois de 0,5 horas, a reação foi temperada por meio da adição de HCl 1N (20 ml). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante duas horas. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi concentrada in vacuo de modo a obter-se um óleo amarelo pálido. Este material foi submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica por meio de eluição com hexano/éter dietílico 10:1 de modo a obterem-se 510 mg (rendimento de 60%) de composto em epígrafe sob a forma de um óleo transparente.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,95 (3H, t, $J = 17\text{Hz}$), 2,67 (3H, s), 5,55 (2H, s), 7,30-7,41 (3H, m), 7,47 (2H, dd, $J = 5\text{Hz}$), 8,19 (1H, s), 10,37 (1H, s).

Passo E: Preparação de 2-benziloxi-3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-(1,1-difluoroetil)-6-metilpiridina

Seguindo o procedimento do Exemplo 6, Passo A, a reacção de Wittig é levada a cabo por meio de reacção de 2-benziloxi-5-(1,1-difluoroetil)-6-metil-nicotinaldeído com cloreto de [2-(benzoxazol-2-il)etil]trifenil-fosfónio de modo a obter-se o composto o composto em epígrafe.

Passo F: Preparação de 3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-(1,1-difluoroetil)-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Uma solução de 2-benziloxi-3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-(1,1-difluoroetil)-6-metilpiridina (425 mg, 1,08 mmol) em tetra-hidrofurano (30 ml) e metanol (30 ml) contendo paládio a 5%/carbono (100 mg) foi hidrogenada à pressão atmosférica durante quatro horas. A mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite e o filtrado concentrado de modo a obter-se um sólido oleoso esbranquiçado, o qual foi submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica com metanol a 4%/clorofórmio de modo a obter-se um sólido branco. A recristalização a partir de hexano/cloreto de butilo quentes deu origem a 210 mg (rendimento de 64%) de composto em epígrafe puro, sob a forma de agulhas brancas, p.f. 141,5-143°C.

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 1,77 (3H, t, $J = 17\text{Hz}$), 2,45 (3H, s), 3,12 (2H, t, $J = 4\text{Hz}$), 3,29 (2H, t, $J = 4\text{Hz}$), 7,25-7,33 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,43-7,51 (1H, m), 7,64-7,70 (1H, m).

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{16}F_2N_2O_2$:

C, 64,00; H, 5,07; N, 8,80.

Encontrado: C, 64,14; H, 4,91; N, 9,03.

EXEMPLO 81

3-[2-(4,7-Diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridin--
2(1H)-ona

Passo A: Preparação de 2-metoxi-3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-
-il)etenil]-5-etil-6-metilpiridina

Hidreto de sódio (60% em óleo mineral, 47 mg, 1,15 mmol) foi adicionado a uma suspensão de cloreto de [4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]trifenil-fosfônio (521 mg, 1,06 mmol) [preparado por meio de aquecimento de 2-clorometil-4,7-diclorobenzoxazole com uma quantidade equimolar de trifenilfosfina em tolueno ao refluxo durante 15-25 horas] em tetra-hidrofurano seco (8 ml) sob uma atmosfera de azoto a 25°C. Depois de 30 minutos, foi adicionado 2-metoxi-5-etil-6-metil-nicotinaldeído (197 mg, 1,15 mmol) à suspensão amarela. Esta mistura reaccional foi aquecida ao refluxo durante 6 horas. Depois de arrefecimento, esta reacção foi diluída com clorofórmio, lavada com água, seca (Na_2SO_4), filtrada e o solvente evaporado. Este resíduo foi submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica e o produto eluído com clorofórmio de modo a obterem-se 302 mg (83%) de uma mistura cis/trans de produto sob a forma de um óleo.

Passo B: Preparação de 2-metoxi-3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridina

Uma solução de cis/trans 2-metoxi-3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etenil]-5-etil-6-metilpiridina (288 mg, 0,79 mmol) em metanol (6 ml) e tetra-hidrofurano (6 ml) contendo paládio a 5% sobre carvão vegetal (63 mg) foi hidrogenada à pressão atmosférica durante 5 horas. O catalisador foi separado por filtração e a solução foi evaporada de modo a obterem-se 260 mg de produto bruto sob a forma de um óleo. Este material foi cromatografado sobre gel de sílica e eluído com clorofórmio de modo a obterem-se 103 mg (36%) do composto em epígrafe sob a forma de um óleo.

Passo C: Preparação de 3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Uma mistura de 2-metoxi-3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridina (103 mg, 0,28 mmol) e hidrocloreto de piridina (334 mg, 2,89 mmol) foi aquecida num banho de óleo pré-aquecido a 140°C durante 10 minutos. O resíduo arrefecido foi diluído e o produto extraído em clorofórmio. Este extracto foi seco (Na_2SO_4), filtrado e o solvente evaporado. Este resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica e eluído com um gradiente de metanol a 0,5 até 1,5%/clorofórmio de modo a obterem-se 78 mg de produto puro. O produto foi cristalizado a partir de éter dietílico/cloreto de metileno de modo a obterem-se 59 mg, p.f. 184-185°C.

Análise:

Calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$:

C, 58,13; H, 4,59; N, 7,98.

Encontrado: C, 58,14; H, 4,42; N, 7,92.

EXEMPLO 82

3-[2-(4,7-Diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridino-2(1H)-tione

Uma mistura de 3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (493 mg, 1,4 mmol) e 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditiaz-2,4-difosfetano-2,4-dissulfureto (reagente de Lawesson) (664 mg, 1,64 mmol) em tolueno seco (10 ml) foi submetida a refluxo, sob azoto durante 5 horas. Foi adicionado algum metanol e os solventes foram evaporados. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica e eluído com um gradiente de de metanol a 0-1,25%/clorofórmio de modo a obterem-se 458 mg (89%) de composto em epígrafe. Várias recristalizações a partir de éter dietílico/cloreto de metileno deram origem a 378 mg de composto analiticamente puro, p.f. 243-245°C.

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{16}Cl_2N_2OS$:

C, 55,59; H, 4,39; N, 7,63.

Encontrado: C, 55,64; H, 4,26; N, 7,63.

EXEMPLO 83

Preparação de 3-[2-(4,7-Difluorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Seguindo o procedimento do Exemplo 63, mas substituindo 2-clorometil-4,7-fluorobenzoxazole pelo 2-clorometil-4,7-difluorobenzoxazole [preparado pelo procedimento do Exemplo 40], obtém-se o 3-[2-(4,7-difluorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona, p.f. 187,5-189° (MeOH).

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{16}F_2N_2O_2$:

C, 64,15; H, 5,07; N, 8,80.

Encontrado: C, 63,96; H, 4,93; N, 8,71.

EXEMPLO 84

Preparação de 3-[(6-Etil-5-metil-3-metoxi-2-piridinilmetil)aminol-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 69, mas partindo da 3-pentanona, foi preparada a 3-[(6-etil-5-metil-3-metoxi-2-piridinilmetil)aminol-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona, p.f. 215-217°C ($CHCl_3$ -EtOH).

1H RMN ($CDCl_3$) δ = 6,94 (1H, s), 6,44 (1H, s), 4,36 (2H, sl), 3,85 (3H, s), 2,78 (2H, q, J = 7,5Hz), 2,36 (2H, q, J = 7,6Hz), 2,30 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,29 (3H, t, J = 7,5Hz), 1,12 (3H, t, J = 7,6Hz).

Análise:

Calculada para $C_{18}H_{25}N_3O_2$:

C, 68,54; H, 7,99; N, 13,32.

Encontrado: C, 68,56; H, 7,93; N, 13,27.

EXEMPLO 85

Preparação de 3-[(3-Metoxi-5,6,7,8-tetra-hidro-2-quinolinilmetil)aminol-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Seguindo o procedimento descrito no Exemplo 69, mas partindo da ciclo-hexanona, foi preparada a 3-[(3-metoxi-5,6,7,8-tetra-hidro-2-quinolinilmetil)aminol-5-etil-6-metilpiridin-

-2(1H)-ona, p.f. 250-253°C (CHCl₃-EtOH).

¹H RMN (CDCl₃) δ = 7,10 (1H, s), 6,61 (1H, s), 4,60 (2H, sl), 3,92 (3H, s), 3,05 (2H, m), 2,78 (2H, m), 2,38 (2H, q, J = 7,3Hz), 2,20 (3H, s), 1,85 (4H, m), 1,10 (3H, t, J = 7,3Hz).

Análise:

Calculada para C₁₉H₂₅N₃O₂:

C, 69,70; H, 7,70; N, 12,83.

Encontrado: C, 69,35; H, 7,83; N, 12,70.

EXEMPLO 86

Preparação de 3-[[5-(1-Hidroxi-1-etil)-6-metil-2-metoxi-3-piridinilmetilamino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Passo A: Preparação de 5-Acetil-3-ciano-2-metoxi-6-metilpiridina

Uma mistura de 3-ciano-5-acetil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (1,76 g, 10 mmol), brometo de metilo (1,14 g, 12 mmol) e carbonato de prata (3,06 g, 11 mmol) em benzeno é protegida da luz e agitada à temperatura ambiente, sob Ar, de um dia para o outro. Os sólidos foram removidos por meio de filtração e lavados com benzeno. As soluções orgânicas foram combinadas e concentradas demodo a obter-se a 5-acetil-3-ciano-2-metoxi-6-metilpiridina.

Passo B: Preparação de 3-ciano-5-(1-hidroxi-1-etil)-2-metoxi-6-metilpiridina

Boro-hidreto de Sódio (0,35 g, 9,2 mmol) é adicionado, à temperatura ambiente à 5-acetil-3-ciano-2-metoxi-6-metilpiridina (1,64 g, 9,2 mmol) em EtOH (60 ml). Depois de 2 horas é

adicionado CHCl_3 , contendo algumas gotas de HOAc. A mistura é lavada com salmoura, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada até se obter um o álcool.

Passo C: Preparação de 5-(1-Hidroxi-1-etil)-2-metoxi-6-metilnicotinaldeído

Hidreto de di-isopropilalumínio (5,22 ml de uma solução 1,5M em tolueno, 7,8 mmol) é adicionado, gota a gota, a uma mistura agitada de 3-ciano-5-(1-hidroxi-1-etil)-2-metoxi-6-metilpiridina (0,67 g, 3,7 mmol) em tolueno (25 ml) arrefecido num banho de gelo-acetona sob Ar. Depois de arrefecimento durante 1 hora, a reacção é temperada vertendo-a dentro de uma mistura de HCl 1N e gelo. A extracção com CHCl_3 seguida por lavagem com solução saturada de NaHCO_3 e salmoura e evaporação dá origem ao aldeído.

Passo D: Preparação de 3-{[5-(1-Hidroxi-1-etil)-6-metil-2-metoxi-3-piridinilmetilamino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

Uma solução de 3-amino-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona (140 mg, 0,92 mmol) e o aldeído do Passo C (180 mg, 0,92 mmol) em MeOH (5,0 ml) é tratada com 1 gota de HOAc glacial. Depois de agitação à temperatura ambiente durante 1 hora, o sólido amarelo é removido por meio de filtração e suspenso numa mistura de MeOH (40 ml) e CHCl_3 (15 ml). É adicionado boro-hidreto de sódio (60 mg) e depois de agitação durante 30 minutos a mistura é filtrada. O filtrado é concentrado e o resíduo é submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica. A eluição com 8% de MeOH-92% de clorofórmio dá origem à 3{[5-(1-hidroxi-1-etil)-6-metil-2-metoxi-3-piridinilmetilamino]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona pura.

EXEMPLO 87

Preparação de 6-Aminometil-3-(((4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil)amino]-5-etilpiridin-2(1H)-ona

Passo A: Preparação de 6-Azidometil-3-(((4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil)amino]-5-etilpiridin-2(1H)-ona

A uma solução de 3-(((4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil)amino]-5-etil-6-hidroximetilpiridin-2(1H)-ona (368 mg, 1,0 mmol) em THF (5 ml) são adicionados 1,1 ml de uma solução 1M de ácido hidrazoico em benzeno seguida por uma solução de azodicarboxilato de di-isopropilo (222 mg, 1,1 mmol) em THF (5 ml). A esta mistura é adicionada uma solução de trifenilfosfina (288 mg, 1,1 mmol) em THF (3 ml) com agitação. Depois de 1 hora à temperatura ambiente, a mistura é aquecida a 50°C, durante 3 horas. Os solventes são removidos sob pressão reduzida e o resíduo é partilhado entre CH₂Cl₂ e água. A camada orgânica é seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada. A cromatografia "flash" do resíduo sobre gel de sílica dá origem ao produto 6-azidometilo puro.

Passo B: Preparação de 6-Aminometil-3-(((4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil)amino]-5-etilpiridin-2(1H)-ona

Uma mistura de 6-azidometil-3-(((4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil)amino]-5-etilpiridin-2(1H)-ona (197 mg, 0,50 mmol) e trifeniltioestanho de trietilamónio (0,75 mmol) (preparado a partir de fenilmercapteto de estanho (II), tiofenol e trietilamina) em benzeno (5 ml) é agitada a 15°C durante 30 minutos. É adicionado cloreto de metileno (20 ml) e a mistura reaccional diluída é lavada com NaOH 0,1N. Depois de secagem do extracto orgânico (Na₂SO₄), filtração e concentração, o resíduo é

submetido a cromatografia "flash" sobre gel de sílica de modo a obter-se a 6-aminometil-3-(((4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil)aminol-5-etilpiridin-2(1H)-ona.

EXEMPLO 88

Preparação de 6-Aminometil-3-(((4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)metil)aminol-5-etilpiridin-2(1H)-ona. 6-Aminometil-3-[4,5-dimetil-2-metoxibenzilaminol-5-etilpiridin-2(1H)-ona. 6-Aminometil-3-[5-etil-2-metoxibenzilaminol-5-etilpiridin-2(1H)-ona. 6-Aminometil-3-[5-etil-6-metil-2-metoxi-3-piridinilmetil)aminol-5-etilpiridin-2(1H)-ona e 6-Aminometil-3-[5,6-dimetil-3-metoxi-2-piridinilmetil)aminol-5-etilpiridin-2(1H)-ona

A substituição de 3-(((4,7-Diclorobenzoxazol-2-il)metil)aminol-5-etil-6-hidroxiometilpiridin-2(1H)-ona por 6-hidroxiometil-3-(((4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)metil)aminol-5-etilpiridin-2(1H)-ona,
6-hidroxiometil-3-[4,5-dimetil-2-metoxibenzilaminol-5-etilpiridin-2(1H)-ona,
6-hidroxiometil-3-[5-etil-2-metoxibenzilaminol-5-etilpiridin-2(1H)-ona,
6-hidroxiometil-3-[5-etil-6-metil-2-metoxi-3-piridinilmetil)aminol-5-etilpiridin-2(1H)-ona e
6-hidroxiometil-3-[5,6-dimetil-3-metoxi-2-piridinilmetil)aminol-5-etilpiridin-2(1H)-ona, no Exemplo 87 e seguindo o procedimento deste exemplo, dá origem aos compostos em epígrafe.

EXEMPLO 89

Preparação de 3-[N-(5,6-dimetil-2-metoxi-3-piridilmetil)aminol-5-
-etil-6-metil-2(1H)-piridinona

Por meio do procedimento estabelecido no Exemplo 20, é obtido o composto em epígrafe.

EXEMPLO 90

Preparação de 3-[(4-metilbenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpi-
ridin-2(1H)-ona

Por meio do procedimento estabelecido no Exemplo 6, é obtido o composto em epígrafe.

EXEMPLO 91

Preparação de 3-[(4-fluorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpi-
ridin-2(1H)-ona

O composto em epígrafe, p.f. 155,5-156,6°, foi prepara-
do a partir do 2-clorometil-4-fluorobenzoxazole por meio do
procedimento do Exemplo 6.

Análise:

Calculada para $C_{17}H_{17}FN_2O_2$:

C, 67,99; H, 5,71; N, 9,33.

Encontrado: C, 67,84; H, 5,62; N, 9,32.

EXEMPLO 92

Preparação de 3-[4-clorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridin-2(1H)-ona

O composto em epígrafe é preparado a partir do 2-clorometil-4-clorobenzoxazole por meio do procedimento do Exemplo 6.

ENSAIO DE TRANSCRIPTASE REVERSA

O ensaio mede a incorporação de monofosfato de desoxiguanosina tritiada por transcriptase reversa de HIV (HIV RT_R) (ou outra RT) recombinante em cDNA precipitável com ácido nos valores Km de dGTP e poli r(C)·oligo d(G)₁₂₋₁₈. Os inibidores do presente invento inibem esta incorporação.

Trinta µl de uma mistura reaccional contendo volumes iguais de Tris·HCl (pH 8,2) 500 mM, MgCl₂ 300 mM, KCl 1200 mM, DTT 10 mM, poli r(C)·oligo d(G) 400 µg/ml [preparado por meio de dissolução de 1,5 mg (25 U) de poli r(C)·oligo d(G) em 1,5 ml de H₂O esterilizada destilada e diluição até 400 µg/ml], [³H] dGTP 0,1 µCi/µl, dGTP 160 µM, foi adicionada a 10 µl de H₂O esterilizada destilada, 2,5 µl de inibidor potencial e 10 µl de HIV RT_R 5 nM purificada, em tubos. A mistura foi incubada a 37°C durante 45 minutos.

Depois da incubação estar completa, os tubos foram arrefecidos em gelo durante 5 minutos. Foi adicionado TCA a 13% arrefecido por gelo contendo NaPP_i 10 mM (200 µl) e a mistura foi incubada em gelo durante 30 minutos. O cDNA precipitado é removido por meio de filtração utilizando filtros de vidro

pré-embebidos [TCA, NaPPi]. O precipitado é em seguida lavado com HCl 1N, NaPP_i 10 mM.

Os discos de filtração são em seguida contados num contador de cintilações.

Sob estas condições [dGTP] e poli r(C)-oligo d(G)₁₂₋₁₈ são cada um aproximadamente iguais ao valor K_m apropriado. São incorporados aproximadamente 5-6 000 cpm de [³H] GMP no material precipitável com ácido. A reacção da RT é dependente da concentração e do tempo. DMSO (até 5%) não afecta a actividade da enzima. Os valores CI₅₀ calculados para os compostos testados deste invento variam desde cerca de 10 nM até mais do que 300 µM. Os valores CI₅₀ dos compostos mais preferidos variam desde cerca de 7 nM até cerca de 30 nM.

INIBICAO DA DESSEMINACAO DO VIRUS

A. Preparação de Suspensão de Células MT-4 infectadas por HIV

Células MT foram infectadas no Dia 0 numa concentração de 250 000 por ml com uma diluição 1:2 000 de estoque de estirpe IIIb de HIV-1 (final 125 pg de p24/ml; suficiente para produzir ≤ 1% de células infectadas no dia 1 e de 25-100% no dia 4). As células foram infectadas e desenvolvidas no meio seguinte: RPMI 1640 (Whittaker BioProducts), soro bovino fetal inactivado a 10%, glutamina 4 mM (Gibco labs) e Penicilina.Estreptomicina 1:100 (Gibco Labs).

A mistura foi incubada de um dia para o outro a 37°C em atmosfera de CO₂ a 5%.

B. Tratamento com Inibidores

Diluições duas vezes em séri de composto foram preparadas num meio de cultura de células. No dia 1, foram adicionadas partes aliquotas de 125 µl de composto a volumes iguais de células MT-4 infectadas com HIV (50 000 pos cavidade) numa placa de cultura de células de microtitulação de 96 cavidades. A incubação continuou durante 3 dias a 37°C em atmosfera de CO₂ a 5%.

C. Medida da Desseminação do Vírus

Utilizando um "pipetor" de multicanais, as células sedimentadas foram ressuspensas e uns 125 µl colhidos numa placa de microtitulação separada. Depois de sedimentação das células, as placas foram congeladas para um ensaio subsequente do sobrenadante relativamente ao antigénio p24 de HIV.

A concentração de antigénio p24 de HIV foi medida por um imunoensaio com enzimas, descrito como se segue. Partes aliquotas de antigénio p24 a ser medido foram adicionadas a microcavidades revestidas com um anticorpo monoclonal específico para o antigénio do núcleo de HIV. As microcavidades foram lavadas neste ponto, e noutros passos apropriados que se seguem. Foi em seguida adicionado o anticorpo específico para HIV biotinilado, seguido por estreptavidina-peroxidase de rábano bastardo conjugadas. A reacção com cor ocorre a partir dos peróxido de hidrogénio e substrato de tetrametilbenzidina adicionados. A intensidade da cor é proporcional à concentração de antigénio p24 de HIV.

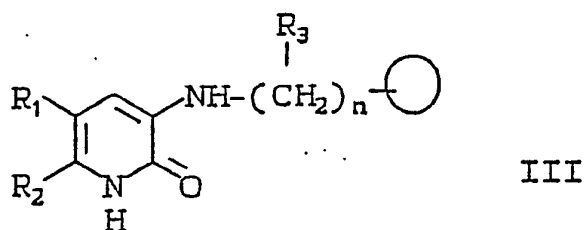
A concentração inibidora da cultura de células (CIC₉₅) para cada composto é definida como sendo a concentração que

inibiu em mais de 95% a disseminação da infecção, como avaliado por uma redução maior do que 95% na produção de antígeno p24 relativamente aos controlos não tratados. Os compostos testados do presente invento mostraram ter valores de CIC_{95} que variam desde cerca de 6 nM até cerca de 100 nM para a espécie preferida, e até cerca de 40 μ M para as outras.

Conquanto a Memória Descritiva anterior ensine os princípios do presente invento, com exemplos que são fornecidos a título ilustrativo, deve ser tido em conta que a prática do invento abrange todas as variações, adaptações ou modificações usuais que caiem no âmbito das reivindicações apresentadas e dos seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula III:



em que

n é 1-4;

R₁ é

(i) alquilo C₁₋₈, insubstituído ou substituído com um ou dois de alcoxi C₁₋₃, halo, amino, alquil - C₁₋₄-amino, di(alquil C₁₋₄)-amino ou alquil C₁₋₃-tio;

(ii) alquil C₁₋₃-tio;

(iii) alcoxi C₁₋₃;

(iv) halo;

R₂ é H, metilo ou etilo, insubstituído ou substituído com um ou dois de metoxi, amino, metilamino, dimetilamino ou metiltio;

R_3 é H ou alquilo C_{1-8} ;

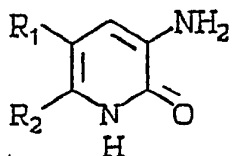


é arilo ou heterociclo, cada um insubstituído ou substituído com um ou mais de

- (a) alquilo C_{1-6} ;
- (b) alcoxi C_{1-6} insubstituído ou substituído com hidroxí-alquilo C_{1-4} ;
- (c) amino;
- (d) alquil C_{1-6} -amino;
- (e) di(alquil C_{1-6})-amino;
- (f) amino-alquilo C_{1-8} ;
- (g) alquil C_{1-8} -amino-alquilo C_{1-8} ;
- (h) di(alquil C_{1-6})-amino-alquilo C_{1-8} ;
- (i) hidroxilo;
- (j) halogénio;
- (k) CN; ou
- (l) NO_2 ;

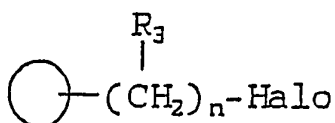
com a condição de heterociclo não ser ftalimida;

caracterizado por compreender o passo de condensação de



1

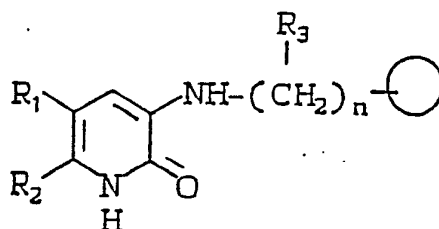
com



2

por meio de alquilação de modo a dar origem a um composto de Fórmula III.

2ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula III:



III

em que

n é 1-4;

R₁ é

- (i) alquilo C_{1-8} , insubstituído ou substituído com um ou dois de alcoxi C_{1-3} , halo, amino, alquil - C_{1-4} -amino, di(alquil C_{1-4})-amino ou alquil - C_{1-3} -tio;
- (ii) alquil C_{1-3} -tio;
- (iii) alcoxi C_{1-3} ;
- (iv) halo;

R_2 é H, metilo ou etilo, insubstituído ou substituído com um ou dois de metoxi, amino, metilamino, dimetilamino ou metiltio;

R_3 é H ou alquilo C_{1-8} ;



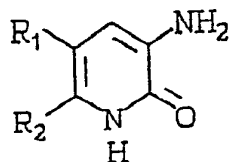
é arilo ou heterociclo, cada um insubstituído ou substituído com um ou mais de

- (a) alquilo C_{1-6} ;
- (b) alcoxi C_{1-6} insubstituído ou substituído com hidroxi-alquilo C_{1-4} ;
- (c) amino;
- (d) alquil C_{1-6} -amino;
- (e) di(alquil C_{1-6})-amino;

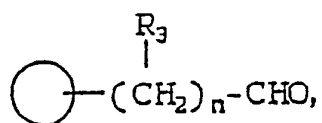
- (f) amino-alquilo C_{1-8} ;
- (g) alquil C_{1-8} -amino-alquilo C_{1-8} ;
- (h) di(alquil C_{1-6})-amino-alquilo C_{1-8} ;
- (i) hidroxilo;
- (j) halogênio;
- (k) CN; ou
- (l) NO_2 .

com a condição de heterociclo não ser ftalimida;

caracterizado por compreender o passo de condensação de

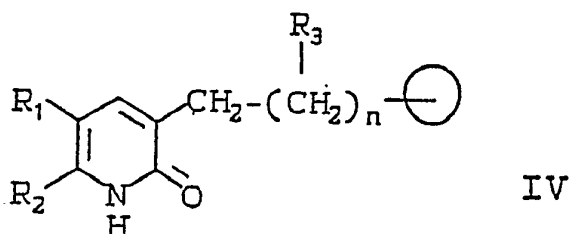


com



por meio de alquilação redutora de modo a dar origem a um composto de Fórmula III.

3ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula IV:



em que

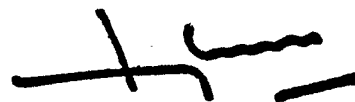
n é 1-4;

R₁ é

- (i) alquilo C₁₋₈, insubstituído ou substituído com um ou dois de alcoxi C₁₋₃, halo, amino, alquil - C₁₋₄-amino, di(alquil C₁₋₄)-amino ou alquil C₁₋₃-tio;
- (ii) alquil C₁₋₃-tio;
- (iii) alcoxi C₁₋₃;
- (iv) halo;

R₂ é H, metilo ou etilo, insubstituído ou substituído com um ou dois de metoxi, amino, metilamino, dimetilamino ou metiltio;

R₃ é H ou alquilo C₁₋₈;

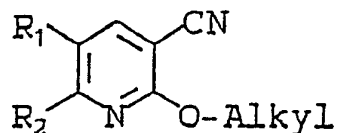


é arilo ou heterociclo, cada um insubstituído ou substituído com um ou mais de

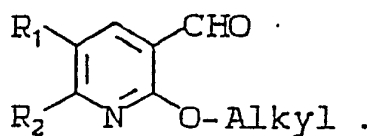
- (a) alquilo C_{1-6} ;
- (b) alcoxi C_{1-6} insubstituído ou substituído com hidroxi-alquilo C_{1-4} ;
- (c) amino;
- (d) alquil C_{1-6} -amino;
- (e) di(alquil C_{1-6})-amino;
- (f) amino-alquilo C_{1-8} ;
- (g) alquil C_{1-8} -amino-alquilo C_{1-8} ;
- (h) di(alquil C_{1-6})-amino-alquilo C_{1-8} ;
- (i) hidroxilo;
- (j) halogênio;
- (k) CN; ou
- (l) NO_2 .

com a condição de heterociclo não ser ftalimida;

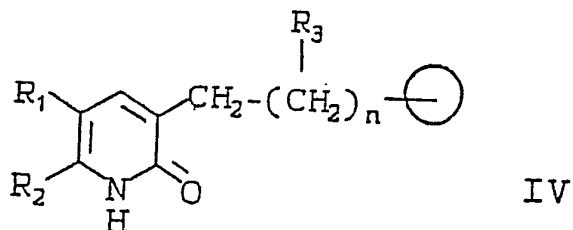
caracterizado por compreender a conversão do intermediário



no intermediário



4ª. - Processo para a preparação de um composto de fórmula IV:



em que

n é 1-4;

R₁ é

- (i) alquilo C₁₋₈, insubstituído ou substituído com um ou dois de alcoxi C₁₋₃, halo, amino, alquil C₁₋₄-amino, di(alquil C₁₋₄)-amino ou alquil C₁₋₃-tio;
- (ii) alquil C₁₋₃-tio;

(iii) alcoxi C_{1-3} ;

(iv) halo;

R_2 é H, metilo ou etilo, insubstituído ou substituído com um ou dois de metoxi, amino, metilamino, dimetilamino ou metiltio;

R_3 é H ou alquilo C_{1-8} ;



é arilo ou heterociclo, cada um insubstituído ou substituído com um ou mais de

(a) alquilo C_{1-6} ;

(b) alcoxi C_{1-6} insubstituído ou substituído com hidroxialquilo C_{1-4} ;

(c) amino;

(d) alquil C_{1-6} -amino;

(e) di(alquil C_{1-6})-amino;

(f) amino-alquilo C_{1-8} ;

(g) alquil C_{1-8} -amino-alquilo C_{1-8} ;

(h) di(alquil C_{1-6})-amino-alquilo C_{1-8} ;

(i) hidroxilo;

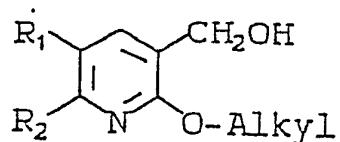
(j) halogênio;

(k) CN; ou

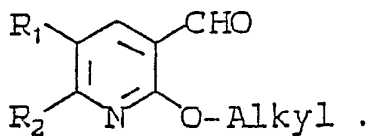
(l) NO₂.

com a condição de heterociclo não ser ftalimida;

caracterizado por compreender a conversão do intermediário



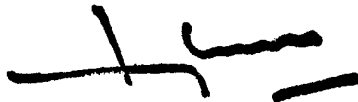
no intermediário



5ª. - Processo de acordo com as Reivindicações 1-4, caracterizado por se preparar o composto:

3-[[(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]amino}-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[[(4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)metil]amino}-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;



3-[[(7-clorobenzoxazol-2-il)metil]amino]-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-[[(7-metilbenzoxazol-2-il)metil]amino]-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-[[(4-fluorobenzoxazol-2-il)metil]amino]-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-[[(7-fluorobenzoxazol-2-il)metil]amino]-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-[[(benzoxazol-2-il)metil]amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-pi-
ridinona;

3-[[(4-clorobenzoxazol-2-il)metil]amino]-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-[[(4-fluoro-7-clorobenzoxazol-2-il)metil]amino]-5-etil-6-
metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridino-
na;

3-[2-(4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;



3-[2-(4-metilbenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(7-metilbenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(5-etil-2-metoxi-6-metil-3-piridinometil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(5-(2-hidroxi-etil)-2-metoxi-6-metil-3-piridinometil)-amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(5-(1-hidroxi-etil)-2-metoxi-6-metil-3-piridinometil)-amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(5,6-dimetil-2-metoxi-3-piridinometil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(5-etil-2-metoxibenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(2-metoxi-4,5-dimetilbenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(2,6-dimetoxibenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-([(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]amino)-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-([(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]tio)-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(2-metoxi-5-metilbenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-
-piridinona;

3-[(5-etil-2-metoxi-6-metil-3-piridinometil)amino]-5-ciclo-
propil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(2-metoxi-4-metilbenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-
-piridinona;

3-{N-[(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]-N-metilamino}-5-
-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-propil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona; ou

3-[2-(7-fluororobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-piridi-
no-2(1H)-ona;

ou um seu éster farmacêuticamente aceitável.

6ª. - Processo de acordo com as Reivindicações 1-4,
caracterizado por se preparar o composto:

3-([(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]amino)-5-etil-6-metil-
-2-(1H)-piridinona;

3-([(4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)metil]amino)-5-etil-6-metil-
-2-(1H)-piridinona;

3-([(7-clorobenzoxazol-2-il)metil]amino)-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-[(7-metilbenzoxazol-2-il)metil]amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(4,7-difluorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(4-fluorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(4-clorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(benzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(5-etil-2-metoxi-6-metil-3-piridinometil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(5,6-dimetil-2-metoxi-3-piridinometil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(5-etil-2-metoxibenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(2-metoxi-4,5-dimetilbenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona; ou

3-[N-(2,6-dimetoxibenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

ou um seu éster farmacêuticamente aceitável.

7ª. - Processo de acordo com as Reivindicações 1-4, caracterizado por se preparar um composto:

3-[N-(5-etil-2-metoxibenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(2-metoxi-4,5-dimetilbenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(5,6-dimetil-2-metoxi-3-piridilmetil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-([(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]tio)-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(4,7-difluorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(5-etil-2-metoxi-6-metil-3-piridinometil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(4-metilbenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[[(4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)metil]amino}-5-etil-6-metil-
-2-(1H)-piridinona;

3-[[(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]amino}-5-etil-6-metil-
-2-(1H)-piridinona;

3-[2-(7-fluororobenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metilpiridin-
2-(1H)-ona;

3-[N-(2-metoxi-5-metilbenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-
-piridinona;

3-[2-(4,7-dimetilbenzoxazol-2-il)etil]-5-etil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

3-[(5-etil-2-metoxi-6-metil-3-piridinometil)amino]-5-ciclo-
propil-6-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[[(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]amino}-5-metiltio-6-
-metil-2-(1H)-piridinona;

3-[N-(2-metoxi-4-metilbenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-
-piridinona;

3-[N-(2,6-dimetoxibenzil)amino]-5-etil-6-metil-2-(1H)-piri-
dinona;

3-{N-[(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)metil]-N-metilamino}-5-
-etil-6-metil-2-(1H)-piridinona; ou

3-[2-(4,7-diclorobenzoxazol-2-il)etil]-5-propil-6-metil-2-
-(1H)-piridinona;

ou um seu éster farmacêuticamente aceitável.

8ª. - Método de inibição de transcriptase reversa de HIV, caracterizado por compreender a administração a um mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-7, sendo a gama de dosagem de composto activo de 1 a 100 mg por quilograma de peso corporal.

9ª. - Método de prevenção de infecção por HIV, ou de tratamento de infecção por HIV ou de tratamento de SIDA ou de ARC (complexo relacionado com SIDA), caracterizado por compreender a administração a um mamífero de uma quantidade eficaz de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, sendo a gama de dosagem de composto activo de 1 a 100 mg por quilograma de peso corporal.

10ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica útil para a inibição da transcriptase reversa do HIV, caracterizado por se incluir na referida composição uma quantidade eficaz de um composto preparado de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-7, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

11ª. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica útil para a prevenção ou tratamento de infecção por HIV ou de tratamento de SIDA ou de ARC, caracterizado por se incluir na referida composição uma quantidade eficaz de um composto preparado de acordo com qualquer uma das Reivindicações 1-7, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 17 de Junho de 1991

J. PEREIRA DA CRUZ

Agente Oficial da Propriedade Industrial

RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º

1200 LISBOA