

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 95.360

REQUERENTE: SCIENCE ET ORGANISATION, sociedade anónima,
francesa, com sede em 31 Rue du Pont, 92200
Neuilly-Sur-Seine, França

EPÍGRAFE: "Processo para a preparação de derivados de
oxazolopiridinas"

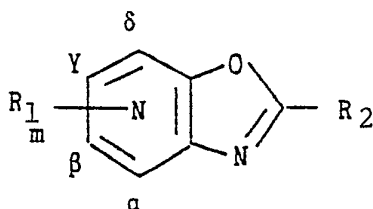
INVENTORES: Gérald Guillaumet,
Christine Flouzat,

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

França, 20 de Setembro de 1989, sob o N.º.: 89.12324

SCIENCE ET ORGANISATION"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE OXAZOLOPIRIDINAS"

A presente invenção diz respeito a um novo processo para a preparação de derivados de oxazolopiridinas. Mais especificamente, a presente invenção tem por objectivo um novo processo de síntese de derivados de fórmula geral.



(I)

(I)

dos seus sais de piridínio e N-óxidos,

na qual:

- o átomo de azoto do anel piridina se situa na posição α , β , γ ou δ da junção do anel,

- R_1 representa:

- um átomo de halogéneo,
- um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogéneo tal como o grupo trifluorometilo,
- um grupo alcoxi inferior de cadeia linear ou ramifica-

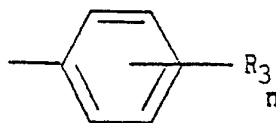
da eventualmente substituído por um ou vários átomos de halogênio tal como o grupo trifluorometilo,

- um grupo nitro,
- um grupo amina,
- um grupo benzilamina,
- um grupo amina substituído por 1 ou 2 grupos alquila inferiores iguais ou diferentes,
- um grupo carbonilamina substituído por um radical alcoxi inferior,
- um grupo fenilo,
- um grupo ciano,

- $0 \leq m \leq 2$,

- R_2 representa:

- a. um grupo alquila inferior de cadeia linear ou ramificada,
- b. um grupo cicloalquila inferior de cadeia linear ou ramificada,
- c. um heterociclo com 5 ou 6 anéis comportando 1 ou 2 heteroátomos tais como o oxigênio, o azoto ou o enxofre substituído ou não por um grupo alquila inferior ou um grupo ciano,
- d. um grupo arilo de fórmula geral:



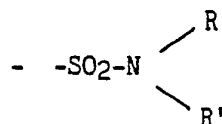
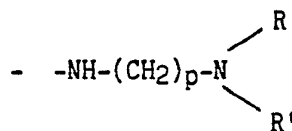
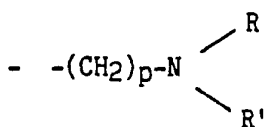
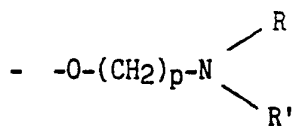
na qual:

- $0 \leq n \leq 5$

- R_n representa:

- um átomo de halogênio,
- um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada eventualmente substituída por um ou vários átomos de halogênio tal como o grupo trifluorometilo,
- um grupo alcoxi de cadeia linear ou ramificada eventualmente substituída por um ou vários átomos de halogênio tal como o grupo trifluorometilo,
- um grupo nitro,
- um grupo fenilo,
- um grupo sulfonilo substituído por um radical alquilo inferior,
- um grupo ciano,
- um grupo tioalquilo inferior,
- um grupo carboxamida,
- um grupo amino substituído por um ou dois

- radicais alquilo inferiores iguais ou diferentes,
- um grupo sulfinilo substituído por um radical alquilo inferior,
 - um grupo mercapto,
 - um grupo alquiloxi inferior,
 - um grupo hidroxí,
 - um grupo alquilamino inferior,
 - um grupo amino,
 - um grupo benzilamino substituído ou não por um átomo de halogênio como um átomo de cloro ou de bromo ou um grupo alquilo inferior ou alcoxi inferior



em que $1 \leq p \leq 3$,

R e R', iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um grupo alquilo inferior,

- um grupo éster de fórmula geral $-CO_2R$ na qual R representa um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo inferior,
- um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_p-CO_2R$ na qual p e R têm os significados definidos antes,
- um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_p-CN$ na qual p tem o significado definido antes,
- dois radicais representados por R_3 sobre os átomos de carbono adjacentes ligados entre si para formar um grupo metileno-dioxi.

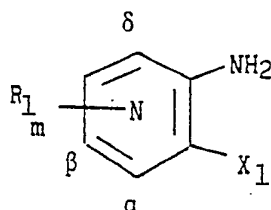
Por radical alquilo, alcoxi, alcamoíloxi, alcamoílamino inferior, entendem-se grupos comportando 1 a 6 átomos de carbono.

Os derivados obtidos pelo processo de acordo com a presente invenção são úteis como intermediários para a síntese de aciloxazolopiridinas.

Um processo de síntese dos derivados de fórmula geral I foi já descrito na patente de invenção britânica Nº 1 421 619 e em "Journal of Medicinal Chemistry", 1978, 21, 11, 1158. Estes métodos de síntese permitem preparar os derivados de fórmula geral I com rendimentos globais geralmente compreendidos entre 10 e 60%.

A requerente descobriu agora um processo de síntese dos derivados de fórmula geral I utilizando o trimetilsililfosfato (PPSE) como agente de ciclização em vez do ácido polifosfórico (PPA) frequentemente utilizado por exemplo. Este novo método de síntese, muito simples de efectuar, revelou-se particularmente vantajoso visto que, de um modo surpreendente, permite a preparação dos compostos de fórmula geral I com rendimentos praticamente quantitativos, por conseguinte nitidamente superiores aos obtidos até hoje,

Mais especificamente, o processo de acordo com a presente invenção utiliza como composto inicial um derivado de fórmula geral



(II)

na qual

- X_1 representa um átomo de halogênio,
- o átomo de azoto do núcleo piridina encontra-se na posição α, β, γ ou δ do átomo de carbono portador do átomo de halogênio,
- R_1 e m têm os significados definidos antes,

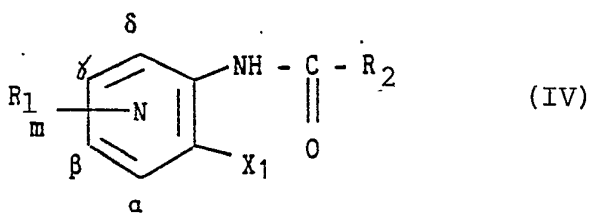
que se faz reagir com um composto de fórmula geral



na qual

- X_2 representa um átomo de halogênio,
- R_2 tem os significados definidos antes,

para se obter um derivado de fórmula geral



na qual

- X_1 representa um átomo de halogênio,
- o átomo de azoto do núcleo piridina situa-se na posição α, β, γ ou δ do átomo de carbono portador do átomo de halogênio,

- R_1 , R_2 e m têm os significados definidos antes,

que se aquece a refluxo em solução no seio de um dissolvente halogenado, durante um período preferencialmente compreendido entre 10 e 24 horas, na presença de trimetilsililpolifosfato (PPSE) obtido de preferência extemporaneamente mediante refluxo de pentóxido de fósforo na presença de hexametildisiloxano, no seio de um dissolvente halogenado tal como o 1,2-dicloro-benzeno, sob atmosfera inerte, até à obtenção de uma solução límpida, para se obter os derivados de fórmula geral I que, eventualmente, se purificam mediante recristalização ou cromatografia.

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

A. PREPARAÇÃO DA SOLUÇÃO DE TRIMETILSILILPOLIFOSFATO (PPSE)

Esta solução é utilizada quando da síntese dos derivados de acordo com a presente invenção.

Aquecem-se a refluxo 2,5g de pentóxido de fósforo (7 mM) e 6,25 ml (33 mM) de hexametildisiloxano em 12,5 ml de 1,2-dicloro-benzeno durante cerca de 5 minutos, sob atmosfera

inerte (N₂, AR), até à obtenção de uma solução límpida.

Esta solução é utilizada tal e qual.

EXEMPLO 1: 2-FENIL-OXAZOLO[5,4-b]PIRIDINA

ESTÁDIO A: 3-BENZOÍLAMINO-2-CLORO-PIRIDINA

Adicionam-se 3,9 g (28 mM) de cloreto de benzoílo a 30 ml de piridina, mantendo a temperatura a cerca de -5°C. A esta solução adiciona-se, com a ajuda de uma ampola isobárica, uma solução contendo 3g (23,3 mM) de 3-amino-2-cloro-piridina em 20 ml de piridina. Deixa-se o meio reaccional, sob agitação, durante uma noite e despeja-se, depois, em uma mistura água/gelo. Filtra-se o composto sólido então obtido, lava-se várias vezes com água e recristaliza-se depois em etanol absoluto.

Rendimento: 92%

Ponto de fusão: 89°C

ESTÁDIO 3: 2-FENIL-OXAZOLO[5,4-b]PIRIDINA.

Adicionam-se 1,9g (8 mM) de 3-benzoílamino-2-cloro-piridina, preparada no estágio A, à solução de PPSE e aquece-se depois a refluxo durante 15 horas. Evapora-se então o 1,2-dicloro-benzeno sob vázio. Adiciona-se ao resíduo uma mistura de água/

/gelo. Ajusta-se o pH da solução a 7-8 com uma solução de hidrogenocarbonato de sódio a 5%. Filtra-se o composto precipitado e recristaliza-se depois em ciclo-hexano.

Rendimento: 96%

Ponto de fusão: 101°C

EXEMPLO 2: 2-(2-FLUORO-FENIL)-OXAZOLO [5,4-b]-PIRIDINA.

ESTÁDIO A: 3-(2-FLUORO-BENZOÍLAMINO)-2-CLORO-PIRIDINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo o cloreto de benzoílo pelo cloreto de 2-fluoro-benzoílo, obtém-se a 3-(2-fluoro-benzoílamino)-2-cloro-piridina.

Rendimento: 96%

Dissolvente de recristalização: isopropanol

Ponto de fusão: 122°C

ESTÁDIO B: 2-(2-FLUORO-FENIL)-OXAZOLO [5,4-b]-PIRIDINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo a 3-benzoílamino-2-cloro-piridina pela 3-(2-fluoro-benzoílamino)-2-cloro-piridina obtida no estágio A.

Rendimento: 98%

Dissolvente de recristalização: éter/hexano

Ponto de fusão: 122°C

EXEMPLO 3: 2-(4-CLORO-FENIL)-OXAZOLO[5,4-b]-PIRIDINA.

ESTÁDIO A: 3-(4-CLORO-BENZOÍLAMINO)-2-CLORO-PIRIDINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo o cloreto de benzoílo pelo cloreto de 4-cloro-benzoílo, obtém-se a 3-(4-cloro-benzoílamino)-2-cloro-piridina.

Rendimento: 95%

Dissolvente de recristalização: acetato de etilo/hexano

Ponto de fusão: 146°C

ESTÁDIO B: 2-(4-CLORO-FENIL)-OXAZOLO[5,4-b]-PIRIDINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo a 3-benzoílamino-2-cloro-piridina pela 3-(4-cloro-benzoílamino)-2-cloro-piridina obtida no estágio A.

Rendimento: 97%

Dissolvente de recristalização: acetato de etilo/hexano

Ponto de fusão: 152°C

EXEMPLO 4: 2-(2-CLORO-FENIL)-OXAZOLO [5,4-b] PIRIDINA

ESTÁDIO A: 3-(2-CLORO-BENZOÍLAMINO)-2-CLORO-PIRIDINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo o cloreto de benzoílo pelo cloreto de 2-cloro-benzoílo, obtém-se a 3-(2-cloro-benzoílamino)-2-cloro-piridina.

Rendimento: 96%

Dissolvente de recristalização: etanol absoluto

Ponto de fusão: 109°C

ESTÁDIO B: 2-(2-CLORO-FENIL)-OXAZOLO [5,4-b] -PIRIDINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo a 3-benzoílamino-2-cloro-piridina pela 3-(2-cloro-benzoílamino)-2-cloro-piridina obtida no estágio A.

Rendimento: 85%

Dissolvente de recristalização: acetato de etilo/hexano

Ponto de fusão: 116°C

EXEMPLO 5: 2-(4-METOXI-FENIL)-OXAZOLO [5,4-b] -PIRIDINA.

ESTÁDIO A: 3-(4-METOXI-BENZOÍLAMINO)-2-CLORO-PIRIDINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo o cloreto de benzoílo pelo cloreto de 4-metoxi-benzoílo, obtém-se a 3-(4-metoxi-benzoílamino)-2-cloro-piridina.

Rendimento: 96%

Dissolvente de recristalização: isopropanol

Ponto de fusão: 125°C

ESTÁDIO B: 2-(4-METOXI-FENIL)-OXAZOLO-[5,4-b]PIRIDINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo a 3-benzoílamino-2-cloro-piridina pela 3-(4-metoxi-benzoílamino)-2-cloro-piridina obtida no estágio A.

Rendimento: 99%

Dissolvente de recristalização: hexano

Ponto de fusão: 144°C

EXEMPLO 6: 2-(2-NITRO-FENIL)-OXAZOLO-[5,4-b]-PIRIDINA.

ESTÁDIO A: 3-(2-NITRO-BENZOÍLAMINO)-2-CLORO-PIRIDINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo o cloreto de benzoílo pelo cloreto de 2-nitro-benzoílo, obtém-se a 3-(2-nitro-benzoílamino)-2-cloro-piri-

dina.

Rendimento: 96%

Dissolvente de recristalização: etanol absoluto

Ponto de fusão: 160°C

ESTÁDIO B: 2-(2-NITRO-FENIL)-OXAZOLO [5,4-b]-PIRIDINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo a 3-benzoilamino-2-cloro-piridina pela 3-(2-nitro-benzoilamino)-2-cloro-piridina obtida no estágio A.

Rendimento: 77%

Dissolvente de recristalização: éter/ciclo-hexano

Ponto de fusão: 125°C

EXEMPLO 7: 2-(2-FURIL)-OXAZOLO [5,4-b]PIRIDINA

ESTÁDIO A: 3-(2-FURIL-AMIDO)-2-CLORO-PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo o cloreto de benzoílo pelo cloreto de 2-furilo, obtém-se a 3-(2-furilamido)-2-cloro-piridina.

Rendimento: 75%

Dissolvente de recristalização: isopropanol

Ponto de fusão: 102°C

ESTÁDIO B: 2-(2-FURIL)-OXAZOLO[5,4-b]-PIRIDINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo a 3-benzoilamino-2-cloro-piridina pela 3-(2-furil-amido)-2-cloro-piridina obtida no estágio A.

Rendimento: 75%

Dissolvente de recristalização: ciclo-hexano

Ponto de fusão: 122°C

EXEMPLO 8: 2-(4-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-OXAZOLO-[5,4-b]
PIRIDINA.

ESTÁDIO A: 3-(4-TRIFLUOROMETIL-BENZOÍLAMINO-2-CLORO-PIRIDINA).

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo o cloreto de benzoílo pelo cloreto de 4-trifluorometil-benzoílo, obtêm-se a (4-trifluorometil-3-benzoilamino-2-cloro-piridina).

ESTÁDIO B: 2-(4-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-OXAZOLO-[5,4-b]PIRIDINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo a 3-benzoilamino-2-cloro-piridina pela 3-(4-trifluorometil-benzoilamino)-2-cloro-piridina obtida no estágio A.

EXEMPLO 9: 2-FENIL-OXAZOLO [4,5-b]PIRIDINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 2-amino-3-cloro-piridina.

EXEMPLO 10: 2-(2-FLUORO-FENIL)-OXAZOLO [4,5-b] -PIRIDINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 2, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 2-amino-3-cloro-piridina.

EXEMPLO 11: 2-(4-CLORO-FENIL)-OXAZOLO [4,5-b] -PIRIDINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 3, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 2-amino-3-cloro-piridina.

EXEMPLO 12: 2-(2-CLORO-FENIL)-OXAZOLO [4,5-b] -PIRIDINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo

4, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 2-amino-3-cloro-piridina.

EXEMPLO 13: 2-(4-METOXI-FENIL)-OXAZOLO [4,5-b] -PIRIDINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 5, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 2-amino-3-cloro-piridina.

EXEMPLO 14: 2-(2-NITRO-FENIL)-OXAZOLO [4,5-b] PIRIDINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 6, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 2-amino-3-cloro-piridina.

EXEMPLO 15: 2-(2-FURIL)-OXAZOLO [4,5-b] PIRIDINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 7, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 2-amino-3-cloro-piridina.

EXEMPLO 16: 2-(4-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-OXAZOLO- [4,5-b] PIRIDINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 8, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 2-amino-3-

-cloro-piridina.

EXEMPLO 17: 2-FENIL-OXAZOLO [4,5-c]PIRIDINA.

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 3-amino-4-cloro-piridina.

EXEMPLO 18: 2-(2-FLUORO-FENIL)-OXAZOLO [4,5-c]PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 2, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 3-amino-4-cloro-piridina.

EXEMPLO 19: 2-(4-CLORO-FENIL)-OXAZOLO [4,5-c]PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 3, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 3-amino-4-cloro-piridina.

EXEMPLO 20: 2-(2-CLORO-FENIL)-OXAZOLO [4,5-c]PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 4, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 3-amino-4-cloro-piridina.

EXEMPLO 21: 2-(4-METOXI-FENIL)-OXAZOLO [4,5-c] PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 5, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 3-amino-4-cloro-piridina.

EXEMPLO 22: 2-(2-NITRO-FENIL)-OXAZOLO [4,5-c] PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 6, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 3-amino-4-cloro-piridina.

EXEMPLO 23: 2-(2-FURIL)-OXAZOLO [4,5-c] PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 7, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 3-amino-4-cloro-piridina.

EXEMPLO 24: 2-(4-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-OXAZOLO [4,5-c]-
PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 8, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 3-amino-4-cloro-piridina.

EXEMPLO 25: 2-FENIL-OXAZOLO [5,4-c]-PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 4-amino-3-cloro-piridina.

EXEMPLO 26: 2-(2-FLUORO-FENIL)-OXAZOLO [5,4-c] PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 2, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 4-amino-3-cloro-piridina.

EXEMPLO 27: 2-(4-CLORO-FENIL)-OXAZOLO [5,4-c] PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 3, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 4-amino-3-cloro-piridina.

EXEMPLO 28: 2-(2-CLORO-FENIL)-OXAZOLO [5,4-c] PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 4, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 4-amino-3-cloro-piridina.

EXEMPLO 29: 2-(4-METOXI-FENIL)-OXAZOLO [5,4-c] PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 5, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 4-amino-3-

-cloro-piridina.

EXEMPLO 30: 2-(2-NITRO-FENIL)-OXAZOLO [5,4-c]PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 6, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 4-amino-3-cloro-piridina.

EXEMPLO 31: 2-(2-FURIL)-OXAZOLO [5,4-d] PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 7, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 4-amino-3-cloro-piridina.

EXEMPLO 32: 2-(4-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-OXAZOLO [5,4-c]-
PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 8, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 4-amino-3-cloro-piridina.

EXEMPLO 33: 6-CLORO-2-FENIL-OXAZOLO [4,5-b] PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 1, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 2-amino-3,5-dicloro-piridina.

EXEMPLO 34: 6-CLORO-2-(2-FLUORO-FENIL)-OXAZOLO [4,5-b]-
PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 2, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 2-amino-3,5-dicloro-piridina.

EXEMPLO 35: 6-CLORO-2-(4-CLORO-FENIL)-OXAZOLO [4,5-b]-
PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 3, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 2-amino-3,5-dicloro-piridina.

EXEMPLO 36: 6-CLORO-2-(2-CLORO-FENIL)-OXAZOLO [4,5-b]-
PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 4, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 2-amino-3,5-dicloro-piridina.

EXEMPLO 37: 6-CLORO-2-(4-METOXI-FENIL)-OXAZOLO [4,5-b]-
PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 5, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 2-amino-3,5-

-dicloro-piridina.

EXEMPLO 38: 6-CLORO-2-(2-NITRO-FENIL)-OXAZOLO [4,5-b]-
PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 6, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 2-amino-3,5-dicloro-piridina.

EXEMPLO 39: 6-CLORO-2-(2-FURIL)-OXAZOLO [4,5-b]PIRIDINA

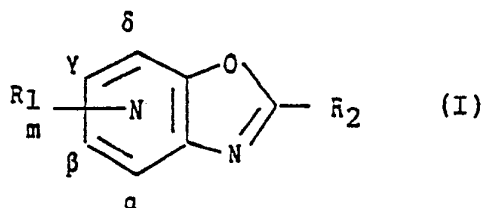
Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 7, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 2-amino-3,5-dicloro-piridina.

EXEMPLO 40: 6-CLORO-2-(4-TRIFLUOROMETIL-FENIL)-OXAZOLO-
[4,5-b]PIRIDINA

Procedendo de acordo com o processo descrito no exemplo 8, mas substituindo a 3-amino-2-cloro-piridina pela 2-amino-3,5-dicloro-piridina.

REIVINDICAÇÕES

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



(I)

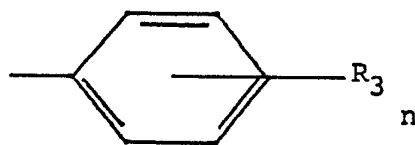
na qual:

- o átomo de azoto do núcleo do piridina se situa na posição α , β , γ ou δ da junção do ciclo.

R_1 representa:

- um átomo de halogéneo,
- um grupo alquilo inferior, de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído por um ou mais átoo

- mos de halogênio tal como o grupo trifluorometilo,
- um grupo alcoxi inferior, de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituído por um ou mais átomos de halogênio tal como o grupo trifluorometilo,
- um grupo nitro,
- um grupo amino,
- um grupo benzoilamino,
- um grupo amino substituído por 1 ou 2 grupos alquilo inferiores, iguais ou diferentes,
- um grupo carbonilamino substituído por um grupo alcoxi inferior,
- um grupo fenilo,
- um grupo ciano
- $0 \leq m \leq 2$
- R_2 representa:
 - a) um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada.
 - b) um grupo cicloalquilo inferior de cadeia linear ou ramificada.
 - c) um heterocíclico pentagonal ou hexagonal contendo 1 ou 2 heteroátomos tais como o oxigênio, o azoto ou o enxofre substituído ou não por um grupo alquilo inferior ou um grupo ciano.
 - d) um grupo arilo de fórmula geral



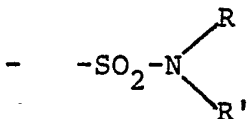
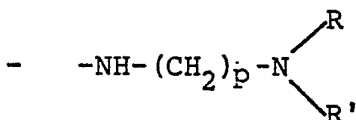
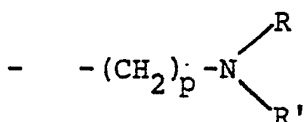
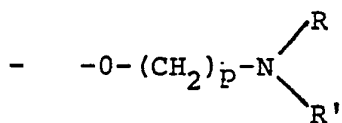
na qual:

- $0 \leq m \leq 5$

- R_3 representa:

- um átomo de halogênio,
- um grupo alquilo inferior de cadeia linear ou ramificada, eventualmente substituída por um ou mais átomos de halogênio tal como o grupo trifluorometilo,
- um grupo alcoxi de cadeia linear ou ramificada eventualmente substituído por um ou mais átomos de halogênio tal como o grupo trifluorometilo,
- um grupo nitro,
- um grupo fenilo,
- um grupo sulfonilo substituído por um radical alquilo inferior,
- um grupo ciano,
- um grupo tioalquilo inferior,
- um grupo carboxamida,
- um grupo amino substituído por 1 ou 2 grupos alquilo inferiores, iguais ou diferentes,
- um grupo sulfinilo substituído por um radical alquilo inferior,

- um grupo mercapto,
- um grupo alcanoiloxi inferior,
- um grupo hidroxí,
- um grupo alcanoilamino inferior,
- um grupo amino,
- um grupo benzoilamino substituído ou não por um átomo de halogênio como cloro ou bromo ou um radical alquilo inferior ou alcoxi inferior, ou
- um grupo de fórmula geral



em que $1 \leq p \leq 3$,

R e R', iguais ou diferentes, representam, cada um, um átomo de hidrogênio ou um radical alquilo inferior,

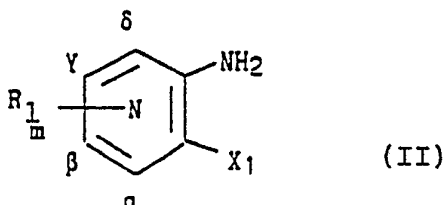
- um grupo éster de fórmula geral $-CO_2R$ na qual R representa um átomo de hidrogênio ou um radical alqui

lo inferior,

- um grupo de fórmula geral $-(CH_2)_p-CO_2R$ na qual p e R têm os significados definidos antes,
- ou $-(CH_2)_p-CN$ na qual p tem o significado definido antes,
- dois radicais representados pelo símbolo R_3 sobre átomos de carbono adjacentes ligados entre si para formar um grupo metilenodioxi,

e dos seus sais de piridínio e N-óxidos,

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

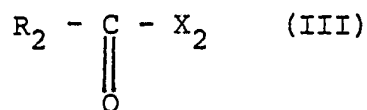


na qual:

- X_1 representa um átomo de halógeno,
- o átomo de azoto do núcleo de piridina situa-se na posição α, β, γ ou δ do átomo de carbono portador do átomo de halógeno,

R_1 e m têm os significados definidos antes,

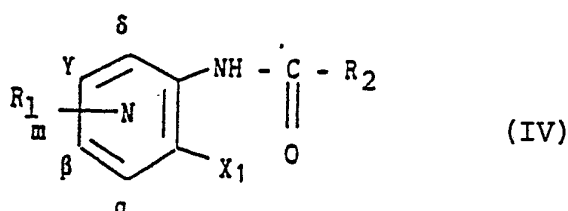
com um composto de fórmula geral



na qual:

- X_2 representa um átomo de halogênio,
- R_2 têm o significado definido antes,

para se obter um derivado de fórmula geral



na qual:

- X_1 representa um átomo de halogênio,
- o átomo de azoto do núcleo de piridina se situa na posição α , β , γ ou δ do átomo de carbono portador do átomo de halogênio,
- R_1 , R_2 e m têm os significados definidos antes,

que se faz reagir com uma solução de trimetilsililpolifosfato (PPSE) para se obter um derivado de fórmula geral I que, eventualmente, se purifica mediante recristalização ou cromatografia.

2.- Processo de acordo com a reivindicação 1, para a preparação de compostos de fórmula geral I, caracterizado pelo facto de a solução de PPSE que se faz reagir com o derivado de fórmula geral IV ser uma solução de PPSE num dissolvente halogenado.

...

3.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I, caracterizado pelo facto de a solução de PPSE que se faz reagir com o derivado de fórmula geral IV ser uma solução de PPSE num dissolvente escolhido entre 1,2-diclorobenzeno e 1,2-dicloroetano.

4.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I, caracterizado pelo facto de a reacção entre o derivado de fórmula geral IV e a solução de PPSE se realizar sob refluxo.

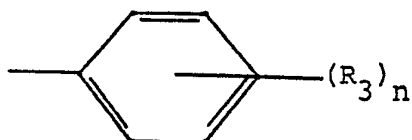
5.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I, caracterizado pelo facto de a reacção entre o derivado de fórmula geral IV e a solução de PPSE se realizar sob refluxo durante um período compreendido entre 10 e 24 horas.

6.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, para a preparação de compostos de fórmula geral I, caracterizado pelo facto de a solução de PPSE que se faz reagir com o derivado de fórmula geral IV se preparar extemporaneamente mediante refluxo do pentóxido de fósforo na presença de hexametildisiloxano.

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

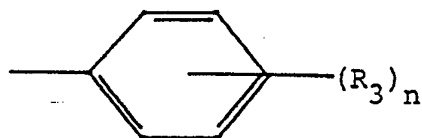
preparação de compostos de fórmula geral I, na qual o símbolo m representa o número zero, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

8.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 7, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo R_2 representa um grupo de fórmula geral



em que o símbolo n representa o número zero, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

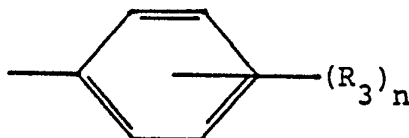
9.- Processo de acordo com as reivindicações 1 e 7, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo R_2 representa um grupo de fórmula geral



em que o símbolo R_3 representa um átomo de halogéneo e o símbolo n representa o número 1, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

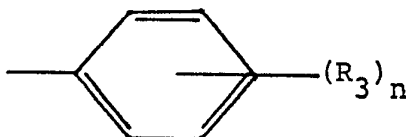
10.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 e

7, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo R_2 representa um grupo de fórmula geral



em que R_3 representa um grupo alquilo de cadeia linear ou ramificada, eventualmente, substituído por um ou mais átomos de halogéneo, tal como o grupo trifluorometilo e n representa o número 1, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

11.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 e 7, para a preparação de compostos de fórmula geral I na qual o símbolo R_2 representa um grupo de fórmula geral

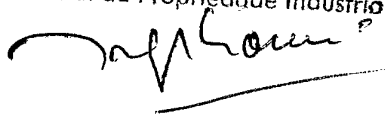


em que R_3 representa um grupo alcóxi inferior de cadeia linear ou ramificada eventualmente substituído por um ou mais átomos de halogéneo, tal como o grupo trifluorometilo, caracterizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

12.- Processo de acordo com uma das reivindicações 1 e 7, para a preparação da 2-aryl-oxazolo[5,4-b]piridina, carac-

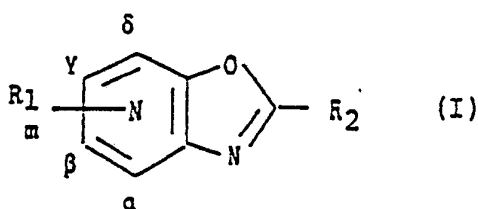
terizado pelo facto de se utilizar compostos iniciais correspondentemente substituídos.

Lisboa, 19 de Setembro de 1990
O Agente Oficial da Propriedade Industrial

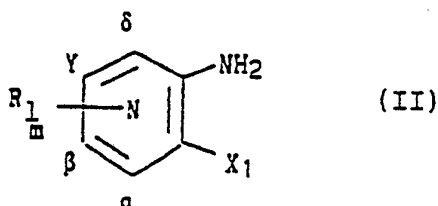


R E S U M O"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE OXAZOLOPIRIDINAS"

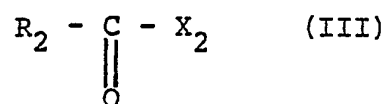
Descreve-se um processo para a preparação de compostos de fórmula geral



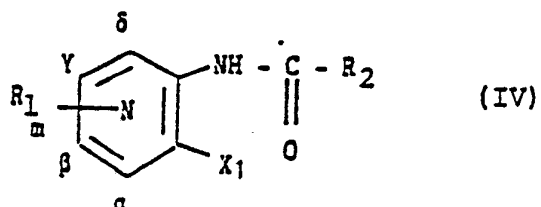
dos seus sais de piridínio e N-óxidos, que consiste em fazer reagir um derivado de fórmula geral



com um composto de fórmula geral



para se obter um derivado de fórmula geral



que se faz reagir com uma solução de trimetilsililpolifosfato (PPSE) para se obter um derivado de fórmula geral I que, eventualmente, se purifica mediante recristalização ou cromatografia.

Lisboa, 19 de Setembro de 1990

Agência Oficial de Propriedade Industrial