



NUMERO 415.678

C.07D // 1961K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: MERCK & CO., INC.

Residencia: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,
New Jersey, U.S.A.

Emunciado: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVOS DERIVADOS DE OXAZOLOPIRIDINAS

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense
nº 262.898 del 14-6-72

PB.

**POOR
QUALITY**



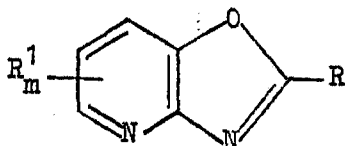
1

Está invención se refiere a oxazolopiridinas y a sus derivados. Más especialmente, se refiere a oxazolopiridinas y sus derivados que son agentes anti-inflamatorios, antipiréticos y analgésicos. Los compuestos activos de esta invención comprenden los siguientes isómeros:

5

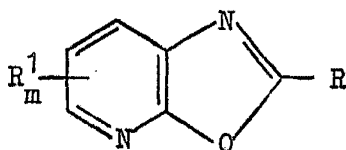
meros:

10



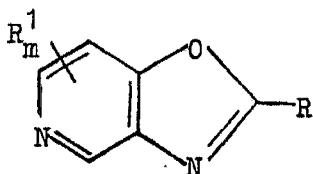
oxazolo [4,5-b]piridina

15



oxazolo [5,4-b]piridina

20



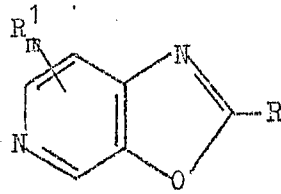
oxazolo [4,5-c]piridina

25



SEP. 1975

1

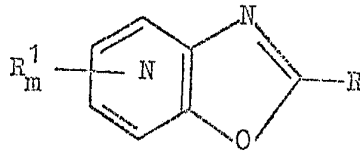


5

oxazolo [5,4-c]piridina

Estos isómeros son descritos por la fórmula general:

10



15 y las sales de piridinio cuaternario y N-óxidos donde el anillo de seis miembros es una piridina con el átomo de nitrógeno en una de las posiciones no sustituidas del anillo y

R es (a)  , donde

n es un número entero de 1 a 5 y

20

los sustituyentes X son iguales o diferentes y representan:

(1) halógeno, como cloro, flúor o bromo,

(2) alcoxi inferior de 1 a 3 átomos de carbono,

25



- 1 (3) alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono,
- (4) nitro,
- (5) fenilo,
- 5 (6) alquil(inferior)sulfonilo, donde el grupo alquilo inferior contiene de 1 a 3 átomos de carbono,
- (7) trihaloalquilo(inferior), donde el grupo alquilo inferior contiene de 1 a 3 átomos de carbono, especialmente trifluorometilo,
- 10 (8) ciano,
- (9) alquil(inferior)tio, donde el grupo alquilo inferior contiene de 1 a 3 átomos de carbono,
- 15 (10) carbamilo,
- (11) dialquil(inferior)amino, donde los grupos alquilo inferior son iguales o diferentes y contienen de 1 a 3 átomos de carbono,
- 20 (12) alquil(inferior)amino, donde el grupo alquilo inferior contiene de 1 a 3 átomos de carbono,
- (13) alquil(inferior)sulfinilo, donde el grupo alquilo inferior contiene de 1 a 3 átomos de carbono,
- 25



- 1
- (14) mercapto,
- (15) trifluorometoxi,
- (16) alcanoi(inferior)oxi, donde el grupo alcanoi inferior contiene de 2 a 5 átomos de carbono,
- 5
- (17) hidroxí,
- (18) alcanoi(inferior)amino, donde el grupo alcanoi inferior contiene de 2 a 5 átomos de carbono,
- 10
- (19) amino,
- (20) benzoi(amino),
- (21) halobenzoi(amino), especialmente cloro o bromo-benzoi(amino),
- (22) alquil(inferior)benzoi(amino) donde el grupo alquilo inferior contiene de 1 a 3 átomos de carbono,
- 15
- (23) alcoxi(inferior)benzoi(amino), donde el grupo alcoxi inferior contiene de 1 a 3 átomos de carbono,
- 20
- (24) $-O-(CH_2)_w-N \begin{matrix} R^2 \\ R^2 \end{matrix}$ donde los sustituyentes R^2 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono y w es un número entero de 1 a 3,
- 25



1

(25) $-(\text{CH}_2)_w-\text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}^2 \\ \searrow \text{R}^2 \end{matrix}$, donde R^2 y w son los definidos anteriormente,

(26) $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_w-\text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}^2 \\ \searrow \text{R}^2 \end{matrix}$, donde R^2 y w son los definidos anteriormente,

5

(27) $-\text{SO}_2\text{N} \begin{matrix} \nearrow \text{R}^2 \\ \searrow \text{R}^2 \end{matrix}$, donde R^2 es el definido anteriormente,

(28) $-\text{COOR}^2$, donde R^2 es el definido anteriormente,

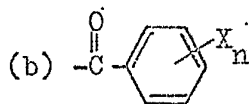
10

(29) $-(\text{CH}_2)_w\text{COOR}^2$, donde R^2 y w son los definidos anteriormente,

(30) $-(\text{CH}_2)_w\text{CN}$, donde w es el definido anteriormente,

15

(31) dos radicales X sobre átomos de carbono adyacentes pueden estar unidos entre sí para formar un grupo metilendioxi; o



donde X y n son los definidos anteriormente

20

(c) cicloalquilo inferior de 3 a 7 átomos de carbono, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, cicloheptilo y especialmente ciclohexilo;

25

(d) un heterociclo de 5 ó 6 miembros conteniendo hasta 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre, tales como piridilo, 2-piridon-



- 1 3,4,5 ó 6-ilo, furilo, imidazol-2-ilo, tiazolilo
o pirazinilo, sin sustituyentes o sustituidos por
ejemplo con un grupo alquilo inferior de 1 a 5 áto
mos de carbono;
- 5 (e) naftilo o
(f) adamantilo;
- R¹ es
- 10 (a) halógeno, como flúor, cloro o bromo,
(b) alquilo inferior de 1 a 5 átomos de carbono como
metilo, etilo, propilo, butilo o pentilo,
(c) nitro,
(d) trihaloalquilo(inferior), donde el grupo alquilo
inferior es de 1 a 3 átomos de carbono, especial-
mente trifluormetilo,
- 15 (e) amino,
(f) benzoilamino,
(g) alcoxi inferior de 1 a 3 átomos de carbono,
(h) dialquil(inferior)amino, donde los grupos alquilo
inferior son iguales o diferentes y contienen de
- 20 1 a 3 átomos de carbono,
(i) alquil(inferior)amino, donde el grupo alquilo in
ferior contiene de 1 a 3 átomos de carbono,
(j) fenilo,
- 25 (k) alcoxi(inferior)carbonilamino, donde el grupo al-
coxi inferior contiene de 1 a 5 átomos de carbono y



SEP. 1975

1 (1) ciano;

m es 0-2.

5 Los nuevos compuestos de esta invención son los descritos anteriormente, con la condición adicional de que, R no es 4-halofenilo, 4-alkil(inferior)fenilo, 4-alcxi(inferior)fenilo, 4-nitrofenilo o 4-aminofenilo.

De los compuestos de esta invención, las oxazolopiridinas son de especial interés como agentes anti-inflamatorios, analgésicos y antipiréticos.

10 Las oxazolopiridinas preferidas son las oxazolo[4,5-b]piridina y las oxazolo[5,4-b]piridinas. Todavía más preferidos son los isómeros de las oxazolopiridinas donde R es fenilo sustituido y R¹ es hidrógeno.

15 Todavía más preferidas son las oxazolo[4,5-b]piridinas y oxazolo[5,4-b]piridinas donde R es fenilo sustituido con halógeno, especialmente flúor, ciano o nitro y R¹ es hidrógeno o amino, especialmente hidrógeno.

Son miembros específicos incluidos dentro del grupo más preferido de compuestos los siguientes:

20 2-(2-fluorfenil)oxazolo[4,5-b]piridina
2-(2,5-difluorfenil)oxazolo[4,5-b]piridina
2-(2,6-difluorfenil)oxazolo[4,5-b]piridina
2-(2-fluorfenil)oxazolo[5,4-b]piridina
25 2-(2-nitrofenil)oxazolo[5,4-b]piridina y
2-(2-cianofenil)oxazolo[5,4-b]piridina.



1 Esta invención también comprende métodos de tra-
tamiento de la inflamación en sus varias manifestaciones,
utilizando composiciones anti-inflamatorias que contienen
oxazolopiridinas. Además estas composiciones presentan una
5 intensa actividad analgésica y antipirética y, por lo tan-
to, esta invención también se refiere a métodos y composi-
ciones analgésicos y antipiréticos. Además, esta invención
se refiere a métodos analgésicos y antipiréticos para el
alivio y tratamiento del dolor y fiebre no relacionados
10 sintomáticamente con un estado inflamatorio.

 Después del descubrimiento de las ahora conocidísi-
mas propiedades anti-inflamatorias de los esteroides y los
igualmente conocidos e indeseables efectos secundarios de
la terapia esteroide, se produjo una intensa búsqueda de
15 agentes anti-inflamatorios no esteroideos. Esta búsqueda
resultó productiva dando lugar el descubrimiento de unos
pocos agentes no esteroideos, útiles y muy eficaces, cada
uno de ellos con sus propios efectos secundarios indesea-
bles y contraindicaciones.

20 Ahora, mediante esta invención se dispone de una
nueva serie de compuesto muy eficaces como agentes anti-in-
flamatorios, antipiréticos y analgésicos. Como los otros
conocidos y potentes agentes anti-inflamatorios, los com-
puestos de esta invención son inhibidores de la síntesis de
25 la prostaglandina E.

2 SEP 1975

1 Las oxazolopiridinas de la invención poseen actividad anti-inflamatoria, analgésica y antipirética. Son valiosas en el tratamiento de los trastornos artríticos y dermatológicos o condiciones similares que responden a las drogas anti-inflamatorias. En general, están indicadas para uso en una amplia variedad de estados donde se manifiesten uno o más de los síntomas de inflamación, fiebre y dolor. Dentro de esta categoría están incluidas enfermedades como artritis reumatoide, osteoartritis, gota, artritis infecciosa, fiebre reumática y estados inflamatorios del sistema ocular. Como ya se ha indicado los compuestos utilizados en la práctica de la invención también poseen un grado útil de actividad analgésica y antipirética.

5
10
15 Para estos fines, los compuestos de la invención pueden ser administrados por vía oral, tópica, parenteral, por inhalación de pulverizaciones o por vía rectal, en preparados de dosis unitarias que contienen vehículos, coadyuvantes y excipientes convencionales, no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. El término parenteral en el sentido utilizado aquí comprende las inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraesternales o técnicas de infusión. Además del tratamiento de los animales de sangre caliente como ratones, ratas, caballos, perros, gatos, etc., los compuestos de esta invención son eficaces en el trata-



1 miento de seres humanos.

5 Las composiciones farmacéuticas que contienen el ingrediente activo pueden encontrarse en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo tabletas, pastillas, rótulas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden ser preparadas por cualquier método conocido en la técnica de manufactura de composiciones farmacéuticas y estas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo formado por agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes preservativos, con objeto de formar un preparado farmacéuticamente presentable y aceptable. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos y farmacéuticamente aceptables, que son adecuados para manufactura de tabletas. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábica y agentes lubricantes, por ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden estar sin recubrir o pueden ser recubiertas por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absor-

10

15

20

25

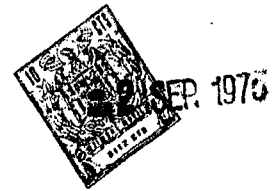


12 SEP. 1975

1 ción en el tracto gastrointestinal y con ello proporcionar una acción prolongada durante un largo periodo de tiempo. Por ejemplo, puede emplearse un material retardador como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

5 Los preparados para uso oral también pueden ser presentados como cápsulas de gelatina dura, donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín o como cápsulas de gelatina blanda donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuet, parafina líquida o aceite de oliva.

10 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la manufactura de suspensiones acuosas. Estos excipientes son agentes suspensores, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábica; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol como



1 mono-oleato de polioxietilensorbitol o productos de condensa-
sación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados
de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo mono-
oleato de polioxietilensorbitano. Las citadas suspensiones
5 acuosas también pueden contener uno o más preservativos,
por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno
o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes
y uno o más agentes edulcorantes, como sacarosa o sacarina.

10 Las suspensiones oleosas pueden ser formuladas sus-
pendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por
ejemplo aceite de aráquida, aceite de oliva, aceite de sé-
samo o aceite de coco o en un aceite mineral como parafina
líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agen-
te espesador, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o
15 alcohol cetílico. Pueden agregarse agentes edulcorantes,
como los antes indicados y agentes aromatizantes para for-
mar un preparado oral aceptable. Estas composiciones pue-
den ser preservadas por adición de un antioxidante como
ácido ascórbico.

20 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para
la preparación de una suspensión acuosa por adición de
agua proporcionan el ingrediente activo en mezcla con un
agente dispersante o humectante, un agente suspensor y
uno o más preservativos. Los agentes dispersantes o humec-
25 tantes y los agentes suspensores están ilustrados por los



SER 1976

1 ya mencionados antes. También pueden encontrarse presentes
otros excipientes, por ejemplo agentes edulcorantes, aroma-
tizantes y colorantes.

5 Las composiciones farmacéuticas de la invención tam-
bién pueden encontrarse en forma de emulsiones de aceite
en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por
ejemplo aceite de oliva o aceite de aráquida o un aceite
mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos.
10 Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas natu-
rales, por ejemplo goma arábica o goma tragacanto, fosfá-
tidos naturales, por ejemplo lecitina de soja y ésteres o
ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos
de hexitol, por ejemplo mono-oleato de sorbitano y produc-
tos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido
15 de etileno, por ejemplo mono-oleato de polioxietilensorbi-
tano. Las emulsiones también pueden contener agentes edul-
corantes y aromatizantes.

20 Los jarabes y elixires pueden ser formulados con
agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, sorbitol o sa-
carosa. Estos preparados también pueden contener un emolien-
te, un preservativo y agentes aromatizantes y colorantes.
Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de
preparado inyectable estéril, por ejemplo como suspensión
acuosa u oleaginoso inyectable estéril. Esta suspensión pue-
25 de ser formulada de acuerdo con la técnica conocida utili-



1975

1 zando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes
suspensores adecuados que han sido mencionados antes. El
preparado inyectable estéril también puede ser una solu-
ción o suspensión inyectable estéril en un diluyente o di-
5 solvente no tóxico y parenteralmente aceptable, por ejemplo
una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y di-
solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el
agua, la solución de Ringer y solución isotónica de cloru-
ro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites
10 fijos estériles como medio disolvente o suspensor. Para
este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo blando ta-
les como monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además,
los ácidos grasos como el ácido oleico encuentran uso en
la preparación de inyectables.

15 Los compuestos de la invención también pueden ser
administrados en forma de supositorios para la administra-
ción rectal de la droga. Estas composiciones pueden ser
preparadas mezclando la droga con un excipiente adecuado
no irritante, que sea sólido a la temperatura ambiente pe-
20 ro líquido a la temperatura rectal y que, por lo tanto,
funda en el recto y libere la droga. Estos materiales son
la manteca de cacao y los polietilenglicoles.

25 Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, jaleas,
soluciones, suspensiones, etc., que contienen los agentes
anti-inflamatorios.



1 Unas dosis del orden de 0,5 mg a 140 mg por kilogra-
mo de peso corporal y por día son útiles en el tratamiento
de los estados antes indicados (25 mg-7 g por paciente y
por día). Por ejemplo, la inflamación y la actividad anti-
5 pirética y analgésica manifestadas son efectivamente trata-
das por administración de alrededor de 0,1 a 50 mg del com-
puesto por kilogramo de peso corporal y por día (5 mg a
3,5 g por paciente y día). Ventajosamente, alrededor de
1 mg a 15 mg por kilogramo de peso corporal y día produce
10 resultados muy eficaces (50 mg a 1 g por paciente y día).

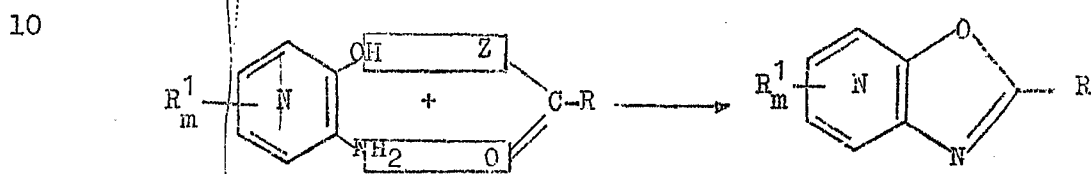
 La cantidad de ingrediente activo que puede ser com-
binada con los vehículos para producir una sola forma de
dosificación variará con el huésped tratado y la forma
particular de administración. Por ejemplo, un preparado
15 destinado a la administración oral a seres humanos puede
contener alrededor de 5 mg a 5 g de agente activo mezclado
con una cantidad apropiada y conveniente de vehículo que
puede variar aproximadamente entre 5 y 95 % de la composi-
ción total. Las dosis unitarias generalmente contienen en-
20 tre 25 mg y 500 mg de ingrediente activo.

 Sin embargo, debe entenderse que el nivel de dosis
específico para cualquier paciente particular dependerá de
diversos factores tales como la actividad del compuesto
específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado
25 de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de adminis-



1 tración, la vía de administración, la velocidad de excre-
ción, la combinación de drogas y la gravedad de la enferme-
dad particular en tratamiento.

5 Los compuestos de esta invención se preparan general-
mente por ciclación por condensación de una amino-hidroxi-
piridina con un ácido carboxílico, un anhídrido o un halu-
ro de ácido, de fórmula $R-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-Z$, donde Z es $-OH$, $R-\overset{\text{O}}{\parallel}{C}-O-$ o
un haluro de acuerdo con la siguiente ecuación:



20 Según el agente de condensación empleado y hasta cier-
to punto de la amino-hidroxi-piridina particular empleada,
la reacción puede aparecer como un cierre de anillo en una
etapa concertada o como un proceso en dos etapas que com-
prende, como primera etapa, la formación de una amida se-
guida de cierre del anillo de la amida para formar el anillo
de oxazolo. En muchos casos, se ha encontrado aconseja-
ble y conveniente aislar la amida intermedia y cerrar el
anillo en una segunda etapa discreta.

25 Las oxazolopiridinas pueden ser preparadas en gene-
ral por condensación de una amino-hidroxipiridina con un



1976

1 anhidrido de ácido, con o sin la influencia de un agente
de condensación, como ácido polifosfórico o éster polifos-
fórico. En cualquier caso, la amino-hidroxi-piridina se mez-
cla con uno a tres equivalentes molares del ácido o éster
5 y se calienta a la temperatura de reflujo durante 5 a 30
minutos aproximadamente. Después de enfriar algo, el exce-
so de ácido polifosfórico y de anhidrido se descompone y
el producto se aísla por técnicas normales.

10 Las oxazolopiridinas isoméricas también pueden ser
preparadas por condensación de la amino-hidroxi-piridina
apropiada con un ácido carboxílico, bajo la influencia del
ácido polifosfórico o del éster polifosfórico. Una mezcla
de la piridina y un ligero exceso de un ácido carboxílico,
en presencia de ácido o éster polifosfórico, se calienta
15 durante unos 5 minutos a 1 hora, a una temperatura compren-
dida entre 100°C y 300°C aproximadamente, de preferencia
entre unos 130°C y 230°C, el ácido o éster polifosfórico
se descompone con agua y el producto deseado se obtiene
alcalinizando la solución.

20 Todos los isómeros de la oxazolopiridina pueden ser
preparados a través de una amida intermedia por reacción
de un haluro de ácido con la amino-hidroxi-piridina apropia-
da, preferiblemente en cantidades aproximadamente equimo-
leculares, en presencia de un aceptor de ácido. Puede uti-
25 lizarse cualquiera de los aceptores de ácido comunes nor-



SEP. 1973

1 malmente empleados en las N-acilaciones, pero se ha encontrado conveniente utilizar una base orgánica como piridina, trietilamina o una base equivalente. Puede emplearse base orgánica suficiente para actuar también como disolvente o
5 también puede utilizarse como medio de reacción otro disolvente orgánico inerte como dimetilformamida, benceno, dioxano, glima, diglima o similares. La amida producida en la reacción anterior es sometida después a cierre de anillo para formar una oxazolopiridina calentando a reflujo una
10 mezcla de la misma y un agente de condensación, como oxicloruro de fósforo, durante 1 a unas 20 horas, o calentando la amida con ácido polifosfórico a unos 100-300°C, preferiblemente alrededor de 130-230°C, durante 5 a 60 minutos aproximadamente. Otros agentes de condensación utilizables en lugar del oxicloruro de fósforo son el pentóxido de fósforo, oxibromuro de fósforo, cloruro de tionilo y
15 tribromuro de fósforo.

Los N-óxidos de las oxazolopiridinas se preparan calentando entre 50°C y 100°C aproximadamente una solución
20 de la oxazolopiridina o de la tiazolopiridina en ácido acético con peróxido de hidrógeno.

Los yoduros de N-alquil(inferior)piridinio se preparan calentando a reflujo una solución de la oxazolopiridina en acetona, con un yoduro de alquilo inferior.

25 Los siguientes ejemplos describen la preparación



1975

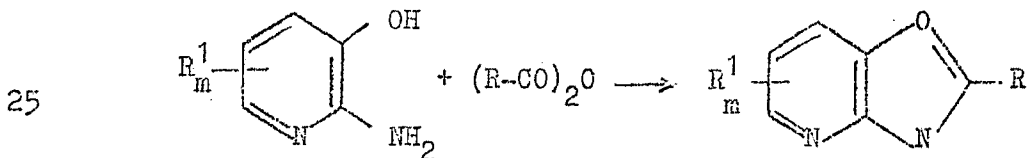
1 de compuestos específicos de esta invención y deben con-
siderarse solamente ilustrativos y no limitativos del al-
cance de la misma.

EJEMPLO 1

2-Feniloxazolo [4,5-b] piridina

5 Una mezcla de 21 g de 2-amino-3-hidroxipiridina y
130 g de anhídrido benzoico se calienta hasta fundir y
después se calienta más hasta que la mezcla refluje. Al
cabo de 10 minutos se retira la fuente de calor y después
10 de varios minutos de enfriamiento, la masa fundida se
vierte en 2 litros de benceno. Esta solución se extrae
cuatro veces con 200 ml cada vez de ácido clorhídrico
2,5 N. Después esta solución ácida se alcaliniza con solu-
ción de hidróxido sódico. El precipitado se recoge y re-
15 cristaliza de 90 ml de etanol absoluto para dar 12,5 g
de 2-feniloxazolo[4,5-b]piridina, p.f. 125-127°C.

20 Empleando prácticamente el procedimiento del Ejemplo 1,
pero sustituyendo el anhídrido benzoico utilizado allí por
una cantidad equivalente de un anhídrido de fórmula
(R-CO)₂O se obtienen las 2-R-oxazolo[4,5-b]piridinas des-
critas en la Tabla I, de acuerdo con la siguiente ecua-
ción:





SEP. 1975

1

TABLA I

<u>Ej.</u>	<u>R¹</u>	<u>R</u>	<u>p.f. (°C)</u>
2	H	4-clorofenilo	165-166
3	H	4-metoxifenilo	166-177
4	H	4-fluorfenilo	146
5	H	3-piridilo	155-156

5

EJEMPLO 6

2-(2-Fluorfeniloxazolo [4,5-b]piridina

10

Se calienta a 175°C y se mantiene a esa temperatura durante 10 minutos una mezcla de 3,3 g (0,03 moles) de 2-amino-3-hidroxipiridina, 5,6 g (0,04 moles) de ácido 2-fluorbenzoico y 12 g de ácido polifosfórico. Después de enfriar un poco, la masa fundida se vierte en una mezcla de hielo y agua. Después de agitar para descomponer el ácido polifosfórico, la mezcla se alcaliniza con solución de hidróxido amónico. El precipitado resultante se recoge y recristaliza de benceno-éter de petróleo para dar 4,0 g de 2-(2-fluorfenil)oxazolo [4,5-b]piridina, p.f. 126-127°C.

15

20

Utilizando el procedimiento del Ejemplo 6, pero sustituyendo el ácido 2-fluorbenzoico allí empleado por una cantidad equivalente de un ácido benzoico de fórmula R-COOH, se producen las 2-R-oxazolo [4,5-b]piridinas descritas en la Tabla II, de acuerdo con la siguiente ecuación:

25

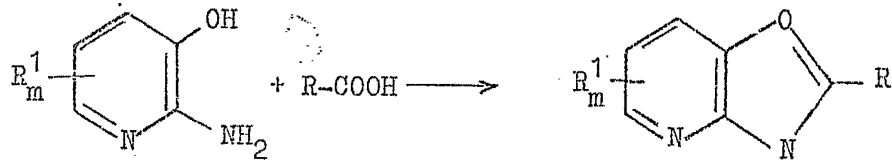


TABLA II

Ej.	Temp. de Reac ción (°C)	R ¹	R	p.f. (°C)
7	210	H	β-naftilo	160-161
8	190	H	5-n-propilpirid-2-on-3-ilo	251-252
9	185	H	2,4-difluorfenilo	140-142
10	190	H	2-etilfenilo	150 (desc.)
11	230	H	2,6-diclorofenilo	139-140
12	210	H	2-cloro-6-fluorfenilo	86-88
13	210	H	3-clorofenilo	142-143
14	220	H	2-clorofenilo	92-93
15	140-145	H	3,4-dimetoxifenilo	193-195
16	200	H	estirilo	109-110
17	200	H	3-nitrofenilo	199-201
18	155	H	3-metoxifenilo	111-113
19	200	H	bifenilo	188-189
20	155	H	2-metoxifenilo	108-109
21	155	H	2-metilfenilo	64-66
22	145	H	bencilo	95-97
23	130	H	4-cloro-2-fluorfenilo	154-156



1975

1

TABLA II (continuación)

	<u>Ej.</u>	<u>Temp. de Reac-</u> <u>ción (°C)</u>	<u>R¹</u>	<u>R</u>	<u>p.f. (°C)</u>
	24	160	H	2,5-difluorfenilo	130-132
5	25	150-180	H	2,5-diclorofenilo	119-120
	26	170	H	ciclohexilo	95-96
	27	175	H	2-bromofenilo	60-61
	28	210	H	4-metilsulfonilfenilo	277-279
	29	175	H	pirid-2-ilo	197-198
10	30	210	H	pirid-4-ilo	171-173
	31	210	H	2,6-difluorfenilo	113-114
	32	220	H	2-fluorbencilo	80-82
	33	160	H	2-trifluormetilfenilo	63-64
	34	180-205	H	2-metilsulfonilfenilo	140-144
15	35	180-185	H	tiazol-4-ilo	215-216
	36	180-185	H	3-hidroxifenilo	209-210
	37	180-185	H	3-etoxifenilo	102-104
	38	180-185	H	2-metiltiofenilo	135,5-137,5
	39	180-185	H	3-metilfenilo	106-107,5
20	40	225	H	imidazol-4-(o 5)-ilo	271-272
	41	180-185	H	3,5-dimetoxifenilo	151-152,5
	42	180-185	H	2-flúor-3-metoxifenilo	
	43	180-185	H	2-flúor-5-metoxifenilo	
	44	180-185	H	3-di(metil)aminofenilo	
25	45	180-185	H	3-metilaminofenilo	



SEP. 1976

1

TABLA II. (continuación)

<u>Ej.</u>	<u>Temp. de Reac-</u> <u>ción (°C)</u>	<u>R¹</u>	<u>R</u>	<u>p.f. (°C)</u>	
46	180-185	H	3-trifluormetilfenilo		
47	180-185	H	3-metiltiofenilo	82-84	
5	48	180-185	H	3-mercaptofenilo	
49	180-185	H	2-mercaptofenilo		
50	180-185	H	4-mercaptofenilo		
51	180-185	H	2,3-dimetilfenilo	72-73	
52	180-185	H	2,3-dimetoxifenilo		
10	53	180-185	H	4-trifluormetoxifenilo	139-141
54	180-185	H	3,4-metilendioxifenilo		
55	180-185	H	adamantan-1-ilo		
55(a)	180-185	H	2-dimetilsulfamoilfenilo		
55(b)	180-185	H	3-dimetilsulfamoilfenilo		
15	55(c)	180-185	H	4-dimetilsulfamoilfenilo.	

EJEMPLO 562-(4-Tolil)oxazolo[4,5-b]piridinaEtapa A. Preparación de 3-hidroxi-2-(4-toluilamino)piridina

20

A una solución de 5,5 g (0,05 moles) de 2-amino-3-hidroxi-2-(4-toluilamino)piridina en 150 ml de dimetilformamida y 11 ml de trietilamina se añaden poco a poco 9,3 g (0,06 moles) de cloruro de 4-toluido, con ligero enfriamiento y la mezcla se agita a la temperatura ambiente durante la noche. El precipitado resultante se separa por filtración. El filtrado

25



1 se evapora a sequedad y el aceite resultante se cristaliza de éter y se recristaliza de etanol acuoso para dar 3,1 g de 3-hidroxi-2-(4-toluilamino)piridina, p.f. 134-135°C.

5 Etapla B: Preparación de 2-(4-tolil)oxazolo[4,5-b]piridina

Se calienta en un baño de vapor, durante 18 horas, una solución de 500 mg de 3-hidroxi-2-(4-toluilamino)piridina en 4 ml de oxicloruro de fósforo. Se evapora el exceso de oxicloruro de fósforo y el residuo se trata con agua de hielo. La mezcla se clarifica por filtración y se neutraliza con hidróxido amónico concentrado. Se recoge el precipitado resultante, se lava con agua, se seca y recristaliza de benceno-éter de petróleo para dar 200 mg de 2-(4-tolil)oxazolo[4,5-b]piridina, p.f. 135-136°C.

10 EJEMPLO 57

15 4-Oxido de 2-(2-fluorfenil)oxazolo[4,5-b]piridina

Una solución de 1 g de 2-(2-fluorfenil)oxazolo[4,5-b]piridina (del Ejemplo 6) en 10 ml de ácido acético se trata con 2 ml de peróxido de hidrógeno al 30 % y se calienta en un baño de vapor durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla se diluye con agua de hielo. El precipitado se recoge y recristaliza de dioxano-éter dando 4-óxido de 2-(2-fluorfenil)oxazolo[4,5-b]piridina, p.f. 214-216°C.

20 EJEMPLO 58

25 Yoduro de N-metil-2-(2-fluorfenil)oxazolo[4,5-b]piridinio

Se calienta a reflujo durante 3 horas una solución



SEP. 1975

1 de 600 mg de 2-(2-fluorfenil)oxazolo[4,5-b]piridina y 10 ml
de yoduro de metilo en 75 ml de acetona. La solución se con-
centra a sequedad y el residuo se extrae con éter. La mate-
ria insoluble en éter se recristaliza de metanol-acetato
5 de etilo dando 500 mg de yoduro de N-metil-2-(2-fluorfenil)-
oxazolo[4,5-b]piridinio, p.f. 229°C.

EJEMPLO 59

2-Etiloxazolo[4,5-b]piridina

10 Se calienta a 168°C, durante 15 minutos, una mezcla
de 4,4 g de 2-amino-3-hidroxipiridina, 10,4 g de anhídrido
propiónico y 15 g de ácido polifosfórico. La mezcla de reac-
ción se enfría ligeramente y se vierte en agua de hielo y
se agita hasta que se ha descompuesto el ácido polifosfórico.
15 La solución se alcaliniza con bicarbonato sódico sólido y
se extrae con 150 ml de cloruro de metileno. La solución se-
ca en cloruro de metileno se concentra a sequedad y el resi-
duo se disuelve en éter y se filtra a través de óxido de
aluminio. Del filtrado etéreo se obtienen 1,2 g de 2-etil-
oxazolo[4,5-b]piridina, p.f. 52-53°C.

EJEMPLO 60

2-[3-di(metil)aminofenil]oxazolo[4,5-b]piridina

20 Se hidrogena una mezcla de 2,4 g de 2-(3-nitrofenil)-
oxazolo[4,5-b]piridina, 6 ml de solución de formaldehído al
37 %, 50 ml de ácido acético y 0,25 g de níquel Raney. El
25 catalizador se separa por filtración y el filtrado se con-



1973

1 centra a sequedad. El residuo se distribuye entre solución
 acuosa de bicarbonato sódico y benceno. Se separa la fase
 bencénica, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se con-
5 centra hasta formar un aceite. El aceite se recoge en cloru-
 ro de metileno y se trata con éter seco saturado de cloruro
 de hidrógeno. Se recoge el precipitado resultante y se la-
 va con éter dando 2-(3-dimetilaminofenil)-oxazolo[4,5-b]-
 piridina.2HCl, p.f. 208-209°C.

EJEMPLO 61

10

2-(3-Aminofenil)oxazolo[4,5-b]piridina

15

Una mezcla de 700 mg de 2-(3-nitrofenil)oxazolo[4,5-b]-
piridina en 50 ml de etanol se hidrogena sobre 150 mg de
catalizador de paladio al 5 % en carbón. El catalizador se
separa por filtración y el disolvente se concentra a seque-
dad. El residuo se recristaliza de cloroformo-éter de pe-
tróleo dando 2-(3-aminofenil)oxazolo[4,5-b]piridina, p.f.
179-180,5°C.

EJEMPLO 62

20

2-Benzoiloxazolo[4,5-b]piridina

25

Se calienta a 50-55°C, durante 3 horas, una mezcla
de 800 mg de 2-benciloxazolo[4,5-b]piridina, 2,5 g de per-
manganato potásico, 35 ml de agua y 6 gotas de solución de
hidróxido sódico 2,5 N. Después de enfriar, se añade ácido
sulfúrico hasta pH aproximadamente 6 y bisulfito sódico
suficiente para eliminar el dióxido de manganeso. El pre-



1975

1 precipitado cristalino residual se recoge y recristaliza de
acetato de etilo dando 2-benzoiloxazolo [4,5-b]piridina,
p.f. 151-153°C.

EJEMPLO 63

5 5-Metil-2-feniloxazolo [4,5-b]piridina

Etapa A: Preparación de 3-hidroxi-6-metil-2-nitropiridina

 A 40 ml de ácido sulfúrico concentrado enfriado con
hielo se añaden 10,9 g de 3-hidroxi-6-metilpiridina. Mante-
niendo la temperatura a 6°C, se agregan gota a gota y agi-
tando 4,7 ml de ácido nítrico fumante. La mezcla se deja
10 calentar a la temperatura ambiente durante la noche. Se
añaden con agitación 200 g de hielo. Después de que el hie-
lo se ha fundido, se recoge el precipitado, se lava con
agua y se seca dando 3-hidroxi-6-metil-2-nitropiridina,
15 p.f. 103-105°C.

Etapa B: Preparación de 2-amino-3-hidroxi-6-metilpiridina

 Se reducen 3,5 g de 3-hidroxi-6-metil-2-nitropiridina
en 75 ml de metanol sobre 1 g de catalizador de paladio al
5 % en carbón. El catalizador se separa por filtración y
20 el filtrado se concentra a sequedad para dar 2-amino-3-hi-
droxi-6-metilpiridina que se utiliza directamente en la si-
guiente etapa.

Etapa C: Preparación de 5-metil-2-feniloxazolo [4,5-b]piridina

 Se calienta a 190-200°C, durante 10 minutos, una mez-
25 cta de 1,25 g de 2-amino-3-hidroxi-6-metilpiridina, 6 g de



1 ácido polifosfórico y 2,0 g de ácido benzoico. La mezcla
enfriada se diluye con agua y se alcaliniza con bicarbona-
to sódico sólido. El precipitado resultante se recoge y
recristaliza de éter dando 5-metil-2-feniloxazolo[4,5-b]-
5 piridina, p.f. 148-149°C.

EJEMPLO 64

2-(3-Acetamidofenil)oxazolo[4,5-b]piridina

Una solución de 0,63 g de 2-(3-aminofenil)oxazolo-
[4,5-b]piridina en 10 ml de piridina se trata con 0,35 ml
10 de anhídrido acético, con agitación. Después de agitar du-
rante el fin de semana, la mezcla se diluye a 50 ml con
agua. Después de agitar algún tiempo y enfriar, se recoge
el precipitado, se lava con agua y se seca. Por recrista-
lización de acetato de etilo se obtiene 2-(3-acetamidofo-
15 nil)oxazolo[4,5-b]piridina, p.f. 201,5-202,5°C.

EJEMPLO 65

2-(2-Metilsulfinilfenil)oxazolo[4,5-b]piridina

Una solución de 0,5 g de 2-(2-metiltiofenil)oxazolo-
[4,5-b]piridina en 50 ml de acetona se trata con 3 g de
20 metaperyodato sódico. Después de agitar durante el fin de
semana a la temperatura ambiente, la mezcla se diluye con
30 ml de agua. Se destila la acetona y el precipitado re-
sultante se recristaliza dando 2-(2-metilsulfinilfenil)oxa-
zolo[4,5-b]piridina, p.f. 153,5-155,5°C.

25 Empleando el procedimiento descrito en el Ejemplo 65,



1 pero utilizando 2-(3-metiltiofenil)oxazolo[4,5-b]piridina
como material de partida, se produce 2-(3-metilsulfinil-
fenil)oxazolo[4,5-b]piridina.

EJEMPLO 66

5 2-(2-Fluorfenil)oxazolo [5,4-b]piridina

Etapas A: Preparación de 3-(2-fluorbenzoilamino)-2-piridona

10 A una solución de 3,3 g (0,03 moles) de 3-amino-2-pi-
ridona en 75 ml de piridina enfriada en hielo se añaden po-
co a poco 6,3 g (0,04 moles) de cloruro de 2-fluorbenzoilo
a lo largo de 5 minutos. Después de agitar durante 15 horas
a la temperatura ambiente, la mezcla se vierte en agua de
hielo. El precipitado resultante se recoge por filtración,
se lava con agua y se recristaliza de etanol dando 3-(2-
fluorbenzoilamino)-2-piridona, p.f. 223°C.

15 Etapas B: Preparación de 2-(2-fluorfenil)oxazolo [5,4-b]piri-
dina

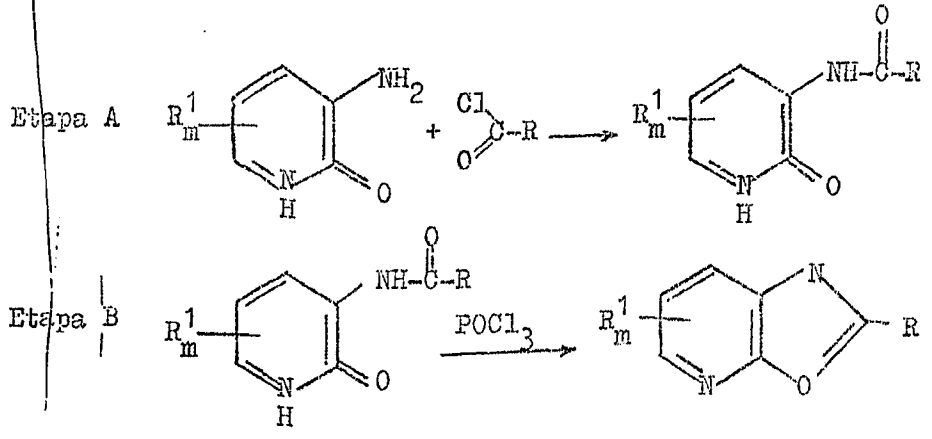
20 Una solución de 5,4 g de 3-(2-fluorbenzoilamino)-2-
piridona en 55 ml de oxiclорuro de fósforo se calienta a
reflujo durante 5 horas. El exceso de oxiclорuro de fósfo-
ro se evapora y el residuo se trata con hielo. El precipi-
tado resultante se recoge y recristaliza de benceno-éter de
petróleo dando 3,1 g de 2-(2-fluorfenil)oxazolo[5,4-b]piri-
dina, p.f. 119-120°C.

25 Empleando el procedimiento del Ejemplo 66, Etapas A
y B, pero sustituyendo el cloruro de 2-fluorbenzoilo em-



1975

1 pleado en la Etapa A por una cantidad equivalente de un
 2 cloruro de ácido de fórmula R-COCl, se producen las 3-(R-
 3 carbonilamino)-2-piridonas y las 2-R-oxazolo[5,4-b]piridin-
 4 as descritas en la Tabla III, de acuerdo con las siguien-
 5 tes reacciones:



15

TABLA III

20

25

Ej.	R ¹	R	Punto de fusión del producto (°C)	
			Etapa A	Etapa B
67	H	2-furilo	252-253	125-127
68	H	2-nitrofenilo	233-235	123-125
69	H	2-cianofenilo	282	221
70	H	4-nitrofenilo	307 (desc.)	242-243
71	H	3-fluorfenilo	214-215	90-91
72	H	4-metiltiofenilo	228-229	157-159
73	H	4-metilfenilo	210-211	115-116
74	H	4-cianofenilo	258-260	220-221



TABLA III (continuación)

Ej.	R ¹	R	Punto de fusión del producto (°C)	
			Etapa A	Etapa B
	H	2-metilfenilo		
5	H	2-clorofenilo	192-194	87-89
	H	4-cloro-2-fluorfenilo		
	H	2,5-difluorfenilo		
	H	2,4-diclorofenilo	253-254	135-137
	H	3-clorofenilo	206-207	156-158
10	H	2-fluor-3-metoxifenilo		
	H	2-fluor-5-metoxifenilo		
	H	4-trifluormetoxifenilo		
	H	adamantan-1-ilo	246-247	70-71

EJEMPLO 107

15 5-Cloro-2-feniloxazolo[5,4-b] piridinaEtapa A: Preparación de 5-cloro-3-nitro-2-piridona

Se añaden 12,8 g (0,1 moles) de 2-amino-5-cloropiridina a 50 ml de ácido sulfúrico concentrado. A esta mezcla se añaden lentamente y agitando 25 ml de ácido nítrico concentrado. Cuando ha cedido la reacción exotérmica, la mezcla se enfría y se vierte sobre hielo. El precipitado se recoge y se agrega a una mezcla de 12 ml de ácido sulfúrico concentrado y 150 ml de agua. A esta solución enfriada a 0°C se añaden poco a poco 7 g de nitrito sódico y la mezcla resultante se deja calentar espontáneamente a la temperatura

20

25



1 ambiente. Después de enfriar, el precipitado se recoge y
recristaliza de dimetilformamida-etanol dando 5-cloro-3-
nitro-2-piridona, p.f. 225-227°C.

Etapa B: Preparación de 3-benzoilamino-5-cloro-2-piridona

5 Se hidrogenan 5,3 g de 5-cloro-3-nitro-2-piridona en
225 ml de etanol y 6 ml de ácido acético, en presencia de
0,6 g de paladio al 5 % en carbón. El catalizador se separa
por filtración y el filtrado se concentra a sequedad. El
residuo se disuelve en 75 ml de piridina, se enfría en hie-
lo y se trata durante 15 minutos con 4,8 g de cloruro de
benzoilo. El baño de hielo y la mezcla de reacción se dejan
calentar a la temperatura ambiente espontáneamente. La mez-
cla se vierte sobre 200 g de hielo. Por dilución con 500 ml
de agua se separa un aceite que, al lavar con agua, solidi-
fica (4 g). La 3-benzoilamino-5-cloro-2-piridona cruda se
utiliza directamente en la siguiente etapa.

Etapa C: Preparación de 5-cloro-2-feniloxazolo[5,4-b]piridina

20 Se calienta durante 10 minutos a 140-150°C una mez-
cla de 2,1 g de la 3-benzoilamino-5-cloro-2-piridona cruda
y 7 g de ácido polifosfórico. Se añade agua de hielo, el
precipitado se recoge en un filtro y el sólido se extrae con
benceno caliente. Se evapora el benceno y el residuo se re-
coge en éter, se filtra a través de Al_2O_3 y se concentra a
sequedad dando 300 mg de 5-cloro-2-feniloxazolo[5,4-b]piri-
dina, p.f. 150-151°C.

2 SEP 1975



1

EJEMPLO 108

4-Metil-2-feniloxazolo [5,4-b]piridina

Etapa A: Preparación de 3-benzoilamino-4-metil-2-piridona

5

Se hidrogenan 7,7 g de 4-metil-3-nitro-2-piridona en 50 ml de metanol y 0,25 g de paladio al 5 % en carbón. El catalizador se separa por filtración y el disolvente se evapora.

10

El residuo sólido se disuelve en 60 ml de piridina, se enfría a 20°C y se trata con 6,5 ml de cloruro de benzoilo. Después de permanecer en reposo durante la noche, la mezcla se vierte en 200 ml de agua de hielo. Se recogen 5 g de precipitado que se recristaliza de metanol dando 3-benzoilamino-4-metil-2-piridona, p.f. 264-265°C.

15

Etapa B: Preparación de 4-metil-2-feniloxazolo [5,4-b]piridina

20

Una solución de 3 g de 3-benzoilamino-4-metil-2-piridona en 30 ml de oxicloloruro de fósforo se calienta en un baño de vapor durante 66 horas. La mezcla se vierte sobre hielo y se neutraliza con hidróxido amónico. El precipitado se recoge y recristaliza de metanol dando 1,4 g de 4-metil-2-feniloxazolo [5,4-b]piridina, p.f. 91-92°C.

EJEMPLO 109

5-Nitro-2-feniloxazolo [5,4-b]piridina

25

Etapa A: Preparación de 3-amino-5-nitro-2-piridona

Una solución de 5,5 g de 3,5-dinitro-2-piridona en



1 200 ml de metanol se ajusta a pH 8 con hidróxido amónico.
A 60-65°C se añade lentamente una solución de 10,8 g de no-
nahidrato de sulfuro sódico en 30 ml de agua. Al cabo de
1 hora a 60-65°C se evapora el disolvente y el residuo se
5 extrae con benceno caliente y ácido acético para neutralizar
cualquier sal sódica. El benceno se decanta y se enfría dan-
do un precipitado. Por recristalización de metanol se obtie-
ne 3-amino-5-nitro-2-piridona, p.f. 200-201°C.

Etapa B: Preparación de 3-benzoilamino-5-nitro-2-piridona

10 Se enfría una solución de 100 mg de 3-amino-5-nitro-
2-piridona en 1,5 ml de piridina y se trata con 200 mg de
cloruro de benzoilo. Al cabo de 2 horas se añade agua. El
aceite que se separa se lava con agua y se tritura con éter.
El sólido resultante se recristaliza de acetato de etilo
15 dando 3-benzoilamino-5-nitro-2-piridona, p.f. 267-268°C.

Etapa C: Preparación de 5-nitro-2-feniloxazolo[5,4-b]piri-
dina

20 Se calienta a 180°C, durante 15 minutos, una mezcla
de 300 mg de 3-benzoilamino-5-nitro-2-piridona y 1,5 g de
ácido polifosfórico. Se enfría la mezcla, se trata con hie-
lo y se recoge el precipitado. El precipitado se disuelve
en éter, se filtra a través de Al₂O₃ y se evapora para dar
5-nitro-2-feniloxazolo[5,4-b]piridina, p.f. 219-220°C.

25



EJEMPLO 110

6-Metil-2-feniloxazolo[5,4-b]piridina

Etapa A: Preparación de 6-metil-3-nitro-2-piridona

Una solución de 24 g de 2-amino-6-metil-3-nitropiridina en 25 ml de ácido sulfúrico concentrado y 380 ml de agua se enfría a 0°C y se trata con 11 g de nitrito sódico en 25 ml de agua. La temperatura asciende espontáneamente a 45°C. Después de enfriar, se recoge el precipitado de 6-metil-3-nitro-2-piridona (p.f. 222-223°C) y se usa directamente en la siguiente etapa.

Etapa B: Preparación de 3-benzoilamino-6-metil-2-piridona

Se hidrogenan 7,7 g de 6-metil-3-nitro-2-piridona en 50 ml de metanol, en presencia de 0,25 g de paladio al 5% en carbón. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora a sequedad.

El residuo se recoge en 60 ml de piridina, se enfría a 20°C y se trata con 6,5 ml de cloruro de benzoilo. Al cabo de 2 horas a 20°C, la mezcla se vierte en hielo. El precipitado se recoge y seca para dar 9 g de 3-benzoilamino-6-metil-2-piridona, p.f. 241-242°C.

Etapa C: Preparación de 6-metil-2-feniloxazolo[5,4-b]piridina

Una solución de 5 g de 3-benzoilamino-6-metil-2-piridona en 50 ml de oxiclорuro de fósforo se calienta en un baño de vapor durante 20 horas. La solución se vierte len-



1 tamente sobre hielo agitando bien. El precipitado se recoge
en un filtro y se recristaliza de etanol acuoso dando 6-me-
til-2-feniloxazolo [5,4-b]piridina, p.f. 71-73°C.

EJEMPLO 111

5 5-Trifluormetil-2-feniloxazolo [5,4-b] piridina

Etapa A: Preparación de ácido 6-cloronicotínico

10 A una suspensión agitada de 28 g de ácido 6-hidroxi-
nicotínico en 193 ml de oxiclорuro de fósforo se añaden po-
co a poco 83 g de pentacloruro de fósforo. Después de agi-
tar durante 1 hora a la temperatura ambiente, la mezcla se
calienta en un baño de vapor durante la noche. El exceso de
oxiclорuro de fósforo se separa a vacío y el residuo calien-
te se agrega sobre 1,2 litros aproximadamente de hielo ma-
chacado y la mezcla se deja calentar a la temperatura am-
15 biente agitando durante la noche. El precipitado se recoge
por filtración, se lava con agua y se seca dando 29 g
(92 %) de ácido 6-cloronicotínico, p.f. 187,5-189°C (desc.).

Etapa B: Preparación de 2-cloro-5-trifluormetilpiridina

20 Se calienta en una bomba a 150°C, durante 16 horas,
una mezcla de 29 g de ácido 6-cloronicotínico, 130 g de te-
trafluoruro de azufre y 18 ml de ácido fluorhídrico. Des-
pués de enfriar y evacuar, la mezcla de reacción se trata
enfriándola a unos 40°C, con solución de hidróxido sódico
2,5 N hasta pH 9. La mezcla se extrae con cloroformo y el
25 extracto se filtra, se seca y concentra hasta un aceite



1 amarillo (17 g) que se utiliza directamente en la siguiente etapa.

Etapa C: Preparación de 5-trifluormetil-2-piridona

5 Una solución de 5,5 g de 2-cloro-5-trifluormetilpiridina en 100 ml de ácido acético se trata bajo nitrógeno con 5,5 g de acetato de plata. La mezcla se calienta a 140°C durante unas 45 horas. Se filtra la mezcla caliente y la torta del filtro se lava con ácido acético. El filtrado y las 10 aguas de lavado combinados se concentran a sequedad. El residuo se distribuye entre cloroformo y agua y la mezcla se alcaliniza con bicarbonato sódico sólido. Se filtra la mezcla, se separan las capas y la fase acuosa se extrae de nuevo con cloroformo. Las capas clorofórmicas combinadas se secan y concentran a sequedad. El residuo se recristaliza de 15 acetona dando 2,5 g de 5-trifluormetil-2-piridona, p.f. 145-147,8°C.

Etapa D: Preparación de 3-nitro-5-trifluormetil-2-piridona

20 A 0,95 litros de ácido nítrico fumante y agitado se añaden 29 g de 5-trifluormetil-2-piridona durante 1 hora y se continúa agitando durante 75 horas. Se evapora el ácido nítrico fumante y el residuo se tritura con acetona. Se evapora la acetona hasta unos 60 ml y el precipitado se recoge en un filtro y se lava con una mezcla 5:1 de cloruro de metileno/acetona y se seca y utiliza directamente en la siguiente etapa. 25



1975

1 Etapa E: Preparación de 3-benzoilamino-5-trifluormetil-2-
piridona

5 Se reducen 3,12 g de 3-nitro-5-trifluormetil-2-piridona en 50 ml de etanol, en presencia de níquel Raney. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se concentra a sequedad.

10 El residuo se recoge en 10 ml de piridina, se enfría a 5°C y se trata lentamente con 2,0 ml de cloruro de benzoilo. Después de permanecer en reposo durante la noche, la mezcla se trata con hielo y agua para dar un aceite. Se decanta la fase acuosa y el aceite se tritura con éter. El sólido se recoge y recristaliza de metanol dando 3-benzoilamino-5-trifluormetil-2-piridona, p.f. 207-210°C.

15 Etapa F: Preparación de 5-trifluormetil-2-feniloxazolo-
[5,4-b]piridina

20 Se calienta a reflujo durante 16 horas una solución de 300 mg de 3-benzoilamino-5-trifluormetil-2-piridona en 4,5 ml de oxiclорuro de fósforo. Se evapora el exceso de oxiclорuro de fósforo y el residuo se trata con éter y solución diluida de hidróxido sódico. Se separa la fase etérea, se seca y evapora. El residuo se recristaliza de acetato de etilo dando 5-trifluormetil-2-feniloxazolo[5,4-b]piridina, p.f. 127-129°C.

25



1

EJEMPLO 112

5-Amino-2-feniloxazolo[5,4-b]piridina

5

Una solución de 361 mg de 5-nitro-2-feniloxazolo-
[5,4-b]piridina en 30 ml de metanol se hidrogena sobre 0,2 g
de catalizador de paladio al 5 % en carbón. El catalizador
se separa por filtración y el filtrado se concentra a sequedad. El residuo se recristaliza de metanol dando 5-amino-2-feniloxazolo[5,4-b]piridina, p.f. 210°C.

10

EJEMPLO 113

5-Benzoilamino-2-feniloxazolo[5,4-b]piridina

15

Una solución de 80 mg de 5-amino-2-feniloxazolo-
[5,4-b]piridina en 1 ml de piridina se trata con 0,07 ml de
cloruro de benzoilo. Después de permanecer en reposo duran-
te 1 hora, la mezcla se diluye con agua de hielo. El preci-
pitado se recoge y recristaliza de metanol dando 5-benzoil-
amino-2-feniloxazolo[5,4-b]piridina, p.f. 191-192°C.

20

EJEMPLO 114

2,5-Difeniloxazolo[5,4-b]piridina

25

Se calienta a reflujo durante 1½ horas una mezcla de
180 mg de 5-amino-2-feniloxazolo[5,4-b]piridina, 10 ml de
benceno y 0,2 ml de nitrito de isoamilo. Se filtra la solu-
ción caliente y se concentra a sequedad. El residuo se ex-
trae con éter y el extracto se filtra a través de óxido de
aluminio y se concentra a sequedad. El residuo cristalino
se recristaliza de acetato de etilo dando 2,5-difeniloxazo-



1 lo[5,4-b]piridina, p.f. 151-152°C.

EJEMPLO 115

5-Isopropoxicarbonilamino-2-feniloxazolo[5,4-b]piridina

5 Una mezcla de 300 mg de 5-amino-2-feniloxazolo[5,4-b]-
piridina y 3 ml de piridina se enfría en hielo y se añaden
0,2 ml de cloroformiato de isopropilo. La mezcla se deja ma-
durar en un frigorífico durante 5 días y se diluye con agua
de hielo. El precipitado se recoge y recristaliza de isopro-
panol dando 5-isopropoxicarbonilamino-2-feniloxazolo[5,4-b]-
10 piridina, p.f. 210-211°C.

EJEMPLO 116

2-(4-Carbamilfenil)oxazolo[5,4-b]piridina

15 Una solución de 600 mg de 2-(4-cianofenil)oxazolo-
[5,4-b]piridina en 8 ml de ácido sulfúrico concentrado se
deja en reposo a la temperatura ambiente durante 16 horas.
La solución se vierte en hielo y el precipitado blanco se
recoge sobre un filtro dando 2-(4-carbamilfenil)oxazolo-
[5,4-b]piridina, p.f. 315°C (desc.).

EJEMPLO 117

20 2-(4-Dimetilaminofenil)oxazolo[5,4-b]piridina

Se hidrogena una mezcla de 2,4 g de 2-(4-nitrofenil)-
oxazolo[5,4-b]piridina, 7 ml de solución de formaldehído al
37 %, 5 ml de ácido acético y 0,25 g de níquel Raney en
125 ml de metanol. Se separa el catalizador por filtración
25 y el filtrado se concentra a sequedad. El residuo se extrae



1 con agua y el residuo insoluble en agua se recristaliza de
cloroformo-éter de petróleo dando 2-(4-dimetilaminofenil)-
oxazolo[5,4-b]piridina, p.f. 168-170°C.

EJEMPLO 118

5 2-(2-Aminofenil)oxazolo[5,4-b]piridina

Una mezcla de 700 mg de 2-(2-nitrofenil)oxazolo[5,4-b]-
piridina en 50 ml de etanol se hidrogena sobre 150 mg de ca-
talizador de paladio al 5 % en carbón. El catalizador se se-
para por filtración y el disolvente se concentra a sequedad.
10 El residuo se recristaliza de cloroformo-éter de petróleo
dando 2-(2-aminofenil)oxazolo[5,4-b]piridina, p.f. 142-
144°C.

EJEMPLO 119

2-(2-Benzoilaminofenil)oxazolo[5,4-b]piridina

15 Una solución enfriada con hielo de 1 g de 2-(2-ami-
nofenil)oxazolo[5,4-b]piridina en 15 ml de piridina seca
se trata lentamente con 1 g de cloruro de benzoilo. La mez-
cla de reacción se diluye con agua de hielo y se agita du-
rante 10 minutos y el sólido resultante se recoge sobre un
20 filtro y se recristaliza de benceno dando 2-(2-benzoilami-
nofenil)oxazolo[5,4-b]piridina, p.f. 197-198°C.

EJEMPLO 120

5-Cloro-2-(2-fluorfenil)oxazolo[5,4-b]piridina

25 Etapa A: Preparación de 5-cloro-3-(2-fluorbenzoilamino)-2-
piridona

Una solución de 1,7 g de 5-cloro-3-nitro-2-piridona



1 en 75 ml de etanol y 2 ml de ácido acético se hidrogena sobre 0,2 g de catalizador de paladio al 5 % en carbón. El catalizador se separa por filtración y el disolvente se evapora a sequedad.

5 El residuo seco se disuelve en 30 ml de piridina, se enfría en hielo y se trata con 1,6 g de cloruro de 2-fluorbenzoilo durante 5 minutos. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante unas 16 horas y se vierte en agua de hielo. El precipitado resultante se recoge sobre un filtro
10 (1,5 g) y se usa directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa B: Preparación de 5-cloro-2-(2-fluorfenil)oxazolo-
[5,4-b]piridina

15 Una mezcla de 1,5 g de la amida anterior y 5 ml de ácido polifosfórico se calienta a 160°C durante 10 minutos. Después de enfriar, la mezcla se agrega sobre agua de hielo. El precipitado se recoge y extrae con 75 ml de benceno caliente y el extracto se decolora con carbón activo y se
20 evapora a sequedad. El residuo se disuelve en cloruro de metileno y se filtra a través de óxido de aluminio y el filtro se lava con éter. El producto, 5-cloro-2-(2-fluorfenil)-oxazolo [5,4-b]piridina, cristaliza del filtrado y tiene un punto de fusión de 140-141°C.

25



1

EJEMPLO 121

5-Dimetilamino-2-feniloxazolo[5,4-b]piridina

5

Sobre una cucharadita y media de níquel Raney se hidrogenan 1,2 g de 5-nitro-2-feniloxazolo[5,4-b]piridina en 75 ml de metanol, 75 ml de benceno, 5 ml de ácido acético y 8 ml de solución de formaldehído al 37 %. El catalizador se separa por filtración y el filtrado se diluye con 10 ml de agua y se alcaliniza con bicarbonato sódico sólido. La mezcla se concentra a sequedad. El residuo se cristaliza de acetato de etilo dando 5-dimetilamino-2-feniloxazolo[5,4-b]piridina, p.f. 127-129°C.

10

EJEMPLO 122

5-Metoxi-6-metil-2-feniloxazolo[5,4-b]piridina

Etapa A: Preparación de 3-metoxi-2-metil-6-nitropiridina

15

A una mezcla enfriada con hielo de 3 ml de ácido sulfúrico concentrado y 3 ml de ácido nítrico fumante se añaden 0,5 g de 3-metoxi-2-metilpiridina, durante 5 minutos. Después de calentarse espontáneamente a la temperatura ambiente, la mezcla se calienta a 55-60°C durante 6 horas. Se enfría la mezcla y se agrega sobre 300 ml de agua de hielo. Después de agitar durante 2 horas, se recoge el precipitado y se seca para dar 3-metoxi-2-metil-6-nitropiridina, p.f. 99-100,5°C.

20

Etapa B: Preparación de 6-amino-3-metoxi-2-metilpiridina

25

Se hidrogenan 0,317 g de 3-metoxi-2-metil-6-nitropi-



1 ridina en 20 ml de metanol, sobre 0,1 g de catalizador de
 paladio al 5 % en carbón. El catalizador se separa por fil-
 tración y el filtrado se concentra a sequedad dando 6-amino-
 3-metoxi-2-metilpiridina, que se utiliza directamente en
 5 la siguiente etapa.

Etapa C: Preparación de 5-metoxi-6-metil-2-piridona

 A una mezcla enfriada con hielo de 0,2 ml de ácido
 sulfúrico concentrado, 2,0 ml de agua y 138 mg de 6-amino-
 3-metoxi-2-metilpiridina se añade una solución de 75 mg de
 10 nitrito sódico en 1 ml de agua. La solución fría se deja ca-
 lentar a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla
 se diluye con un poco de agua y se alcaliniza con bicarbona-
 to sódico sólido. La mezcla se extrae con cloruro de metile-
 no y el extracto se concentra a sequedad para dar 120 mg de
 15 5-metoxi-6-metil-2-piridona, que se usa directamente en la
 siguiente etapa.

Etapa D: Preparación de 5-metoxi-6-metil-3-nitro-2-piridona

 A una mezcla de 4,2 g de 5-metoxi-6-metil-2-pirido-
 na en 50 ml de ácido sulfúrico concentrado enfriado con hie-
 20 lo se añaden gota a gota 2,5 ml de ácido nítrico concentra-
 do, a unos 5°C, a lo largo de 60 minutos. Se continúa agi-
 tando en frío durante la noche. La mezcla se agrega sobre
 unos 700 g de hielo con agitación. Al cabo de unos 30 minu-
 tos se recoge el precipitado, se lava con agua y se seca
 25 dando 3,7 g de 5-metoxi-6-metil-3-nitro-2-piridona, que se



1 usa directamente en la siguiente etapa.

Etapa E: Preparación de 3-benzoilamino-5-metoxi-6-metil-2-
piridona

5 Se hidrogenan 1,84 g de 5-metoxi-6-metil-3-nitro-2-
piridona en 100 ml de metanol sobre 0,5 g de catalizador de
paladio al 5 % en carbón. El catalizador se separa por fil-
tración y el filtrado se concentra a sequedad. El residuo se
disuelve en 15 ml de piridina y se trata en frío con 1,2 ml
10 de cloruro de benzoilo. Después de permanecer en reposo du-
rante la noche a la temperatura del baño de hielo, la mez-
cla se diluye con agua. El precipitado resultante se recoge
y recristaliza de etanol. Este material se extrae varias
veces con éter y la materia insoluble se recristaliza de
etanol dando 3-benzoilamino-5-metoxi-6-metil-2-piridona,
15 p.f. 247-248°C.

Etapa F: Preparación de 5-metoxi-6-metil-2-feniloxazolo-
[5,4-b]piridina

20 Se calienta en un baño de vapor, durante 20 horas,
una mezcla de 200 mg de 3-benzoilamino-5-metoxi-6-metil-2-
piridona y 3 ml de oxiclорuro de fósforo. La mezcla se con-
centra a sequedad y el residuo se recoge en éter, se alca-
liniza con hidróxido amónico y se diluye con agua. Se sepa-
ra el éter y la fase acuosa se extrae tres veces con éter.
Las fases etéreas combinadas se secan y concentran a seque-
25 dad dando 5-metoxi-6-metil-2-feniloxazolo [5,4-b]piridina,



1975

1

p.f. 167-168°C.

EJEMPLO 123

2-(2-Fluorfenil)-5-metiloxazolo[5,4-b]piridina

5

Etapa A: Preparación de 3-(2-fluorbenzoilamino)-5-metil-2-piridona

10

Una solución de 3,1 g de 3-amino-5-metil-2-piridona en 25 ml de piridina se enfría en hielo y se trata gota a gota con 4,5 g de cloruro de 2-fluorbenzoilo. Después de agitar durante unas 3 horas a la temperatura ambiente, la mezcla se diluye con 200 ml de agua de hielo. Al cabo de media hora se recoge el precipitado, se lava con agua, se seca y recristaliza de etanol dando 3-(2-fluorbenzoilamino)-5-metil-2-piridona, p.f. 230-232°C.

15

Etapa B: Preparación de 2-(2-fluorfenil)-5-metiloxazolo-[5,4-b]piridina

20

Se calienta a reflujo durante hora y media una mezcla de 1,8 g de 3-(2-fluorbenzoilamino)-5-metil-2-piridona y 25 ml de oxiclорuro de fósforo. Se evapora el exceso de oxiclорuro de fósforo y el aceite residual se tritura con agua fría. Se recoge el precipitado y se recristaliza de benceno-éter de petróleo, dando 2-(2-fluorfenil)-5-metiloxazolo[5,4-b]piridina, p.f. 136-137°C.

EJEMPLO 124

2-Feniloxazolo [4,5-c] piridina

25

Etapa A: Preparación de 3-nitro-4-piridona

Una solución de 50 g de 4-hidroxipiridina en 500 ml



1 de agua y 90 ml de ácido nítrico concentrado se concentra
en un disco evaporador sobre un baño de vapor hasta unos
350 ml. Se enfría la mezcla y el precipitado se recoge sobre
un filtro dando 55 g de nitrato de 4-hidroxi-piridina.

5 A una solución fría de 35 ml de ácido sulfúrico fumante
y 45 ml de ácido nítrico fumante se agregan 35 g del
nitrato de 4-hidroxi-piridina. Después de dejar calentar la
mezcla a la temperatura ambiente durante la noche, se calienta
en un baño de vapor durante dos horas y cuarto. Se
10 enfría y se vierte sobre 500 g de hielo. El precipitado resultante
se recoge sobre un filtro, se lava con una cantidad mínima de agua
y se recristaliza de agua dando 3-nitro-4-piridona, p.f. 282-284°C.

Etapa B: Preparación de 3-amino-4-piridona

15 Se hidrogenan 7,0 g de 3-nitro-4-piridona en 100 ml de metanol
sobre 0,5 g de catalizador de paladio al 5 % en carbón. El catalizador
se separa por filtración y el filtrado se concentra a sequedad dando
3-amino-4-piridona cruda.

Etapa C: Preparación de 2-feniloxazolo[4,5-c]piridina

20 Una mezcla de 6 g de 3-amino-4-piridona y 40 g de anhídrido benzoico
se calienta a 245°C durante 20 minutos. Después de enfriar a unos
100°C, la mezcla se vierte sobre 200 ml de benceno y la mezcla se
extrae 6 veces con ácido clorhídrico 2,5 N. Se filtran los extractos
ácidos combinados y el filtrado se alcaliniza con hidróxido amónico. El
25



1 precipitado resultante se recoge y recristaliza de acetato
de etilo dando 2-feniloxazolo[4,5-c]piridina, p.f. 118-
121°C.

EJEMPLO 125

5 2-(2-Fluorfenil)oxazolo[4,5-c]piridina

Etapa A: Preparación de 3-(2-fluorbenzoilamino)-4-piridona

Una solución de 5,3 g de 3-nitro-4-piridona en 100 ml
de etanol se hidrogena sobre 0,5 g de catalizador de paladio
al 5 % en carbón. El catalizador se separa por filtración y
10 el filtrado se evapora a sequedad. El residuo oleoso se re-
coge en 75 ml de piridina seca, se enfría en hielo y se agi-
ta a medida que se añaden 6,3 g de cloruro de 2-fluorben-
zoilo a lo largo de 10 minutos. Se continúa agitando a la
temperatura del baño de hielo durante otros 20 minutos y
15 después a la temperatura ambiente durante unas 16 horas. La
mezcla se vierte en agua de hielo y el precipitado resultan-
te se recoge sobre un filtro y recristaliza de dimetilforma-
mida-éter dando 3-(2-fluorbenzoilamino)-4-piridona, p.f.
298°C.

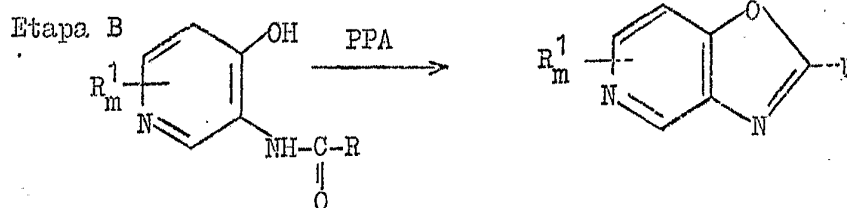
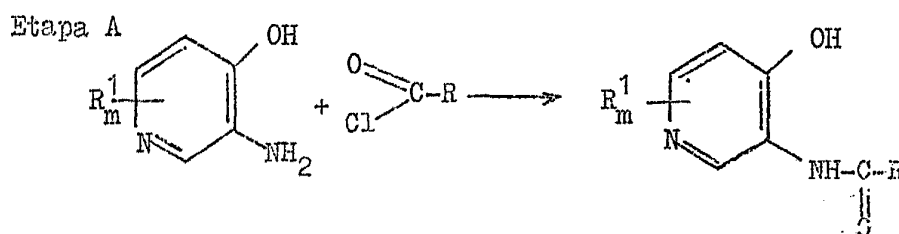
20 Etapa B: Preparación de 2-(2-fluorfenil)oxazolo[4,5-c]piri-
dina

Se calienta a 160°C, durante 10 minutos, una mezcla
de 1 g de 3-(2-fluorbenzoilamino)-4-piridona y 4 g de ácido
polifosfórico. La mezcla se agrega sobre agua de hielo para
25 descomponer el exceso de ácido polifosfórico, se filtra y



1 se neutraliza con bicarbonato sódico sólido. El precipitado
resultante se recoge sobre un filtro y se recristaliza de
benceno-éter de petróleo para dar 2-(2-fluorfenil)oxazolo-
[4,5-c]piridina, p.f. 110-111°C.

5 Empleando prácticamente el mismo procedimiento del
Ejemplo 125, Etapas A y B, pero sustituyendo el cloruro de
2-fluorbenzilo empleado en la Etapa A por una cantidad
equivalente de un cloruro de ácido de fórmula R-COCl, se
producen las 3-(R-carbonilamino)-4-hidroxipiridinas y las
10 2-R-oxazolo[4,5-c]piridinas descritas en la Tabla IV, de
acuerdo con las siguientes reacciones:



25



1

5

10

15

20

25

TABLE IV

<u>Ej.</u>	<u>R¹</u>	<u>R</u>
126	H	2-furilo
127	H	2-nitrofenilo
128	H	2-cianofenilo
129	H	4-nitrofenilo
130	H	3-fluorfenilo
131	H	4-metiltiofenilo
132	H	4-metilfenilo
133	H	4-cianofenilo
134	H	3-trifluormetilfenilo
135	H	3-metilfenilo
136	H	4-fluorfenilo
137	H	4-metoxifenilo
138	H	4-clorofenilo
139	H	fenilo
140	H	3,4-metilendioxifenilo
141	H	3-metoxifenilo
142	H	2-nitro-3-metilfenilo
143	H	2-hidroxifenilo
144	H	3-hidroxifenilo
145	H	3-etoxifenilo
146	H	3-metilaminofenilo
147	H	3-di(metil)aminofenilo
148	H	2-metiltiofenilo

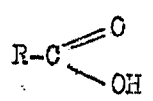


1 tro porciones iguales sobre una mezcla a reflujo, bien agi-
 tada, de 50 g de cloruro de aluminio en 200 ml de tolueno.
 Después de calentar a reflujo durante 2 horas, la mezcla se
 vierte en agua y se sacude con un exceso de ácido clorhídri-
 5 co. Se separa el tolueno y la solución ácida acuosa se alcali-
 niza con bicarbonato sódico y se extrae con éter. Esta so-
 lución etérea se seca y evapora a sequedad dando 4-amino-3-
 hidroxipiridina que se utiliza directamente en la siguiente
 etapa.

10 Etapa B: Preparación de 2-feniloxazolo[5,4-c]piridina

Se calienta a 200°C en un baño de aceite, durante 15
 minutos, una mezcla de 3 g de esta 4-amino-3-hidroxipiridi-
 na, 3,5 g de ácido benzoico y 20 g de ácido polifosfórico.
 Después de enfriar a 100°C, la mezcla se vierte en agua y
 15 una vez alcalinizada con bicarbonato sódico, se extrae con
 éter. Se seca la solución etérea, se pasa por una columna
 corta de óxido de aluminio y se evapora a sequedad. El re-
 siduo se cristaliza de acetato de etilo dando 2-feniloxazo-
 lo[5,4-c]piridina.

20 Empleando prácticamente el procedimiento descrito en
 el Ejemplo 166, pero sustituyendo el ácido benzoico de la
 etapa B por una cantidad equivalente de un ácido carboxíli-
 co de fórmula



25



1 se producen las 2-R-oxazolo[5,4-c]piridinas descritas en
 la Tabla VII, de acuerdo con la siguiente ecuación:

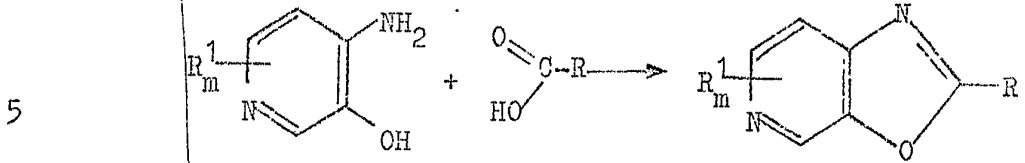


TABLA VII

Ej.	R ¹	R	
10	167	H	2-furilo
	168	H	2-nitrofenilo
	169	H	2-cianofenilo
	170	H	4-nitrofenilo
	171	H	3-fluorfenilo
15	172	H	4-metiltiofenilo
	173	H	4-metilfenilo
	174	H	4-cianofenilo
	175	H	3-trifluormetilfenilo
	176	H	3-metilfenilo
20	177	H	4-fluorfenilo
	178	H	4-metoxifenilo
	179	H	4-clorofenilo
	180	H	2-fluorfenilo
	181	H	3,4-metilendioxfenilo
25	182	H	3-metoxifenilo



TABLA VII (continuación)

	<u>Ej.</u>	<u>R¹</u>	<u>R</u>
1	183	H	2-nitro-3-metilfenilo
	184	H	2-hidroxifenilo
	185	H	3-hidroxifenilo
5	186	H	3-etoxifenilo
	187	H	3-metilaminofenilo
	188	H	3-di(metil)aminofenilo
	189	H	2-metiltiofenilo
	190	H	3-metiltiofenilo
10	191	H	2-mercaptofenilo
	192	H	3-mercaptofenilo
	193	H	4-mercapto-fenilo
	194	H	2,3-dimetilfenilo
	195	H	3,5-dimetoxifenilo
15	196	H	2,3-dimetoxifenilo
	197	H	2-metilfenilo
	198	H	2-clorofenilo
	199	H	4-cloro-2-flúorfenilo
20	200	H	2,5-difluorfenilo
	201	H	2,4-diclorofenilo
	202	H	3-clorofenilo
	203	H	2-flúor-3-metoxifenilo
	204	H	2-flúor-5-metoxifenilo
25	205	H	4-trifluormetoxifenilo
	206	H	adamantan-1-ilo.



1

EJEMPLO 207

2-(2-Cianofenil)oxazolo[4,5-b]piridina

Una mezcla de 2,8 g de 2-(2-bromofenil)oxazolo[4,5-b]-
piridina, 1,6 g de cianuro cuproso y 15 ml de N-metilpirro-
5 lidinona se desairea haciendo burbujear nitrógeno a través
de la mezcla durante 5 minutos. Después se calienta a 175°C
en un baño de aceite y se mantiene a esa temperatura duran-
te 5 horas bajo atmósfera de nitrógeno y luego se deja en-
friar a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se
10 trata con 75 ml de hidróxido amónico al 10 % y se recoge el
precipitado resultante. El precipitado se extrae con 100 ml
de cloruro de metileno a ebullición y se evapora el cloruro
de metileno. El residuo se recristaliza de cloruro de meti-
leno dando 2-(2-cianofenil)oxazolo[4,5-b]piridina, p.f.
15 166-167°C.

EJEMPLO 208

5-Ciano-2-feniloxazolo[5,4-b]piridina

Una mezcla de 2,3 g de 5-cloro-2-feniloxazolo[5,4-b]-
piridina, 1,6 g de cianuro cuproso y 15 ml de N-metilpirro-
20 lidinona se agita bajo nitrógeno y después se calienta en
un baño de aceite a 175°C (temperatura del baño). Se mantie-
ne a esa temperatura durante 5 horas. La mezcla oscura en-
friada se diluye con 75 ml de hidróxido amónico al 10 % y
el precipitado oscuro se separa por filtración. El sólido se
25 extrae con dicloruro de metileno. Se evapora el dicloruro
de metileno y el residuo se cristaliza de acetato de etilo.



1

EJEMPLO 209

2-(4-Carboxifenil)oxazolo[5,4-b]piridina

A 10 ml de ácido sulfúrico concentrado a la temperatura ambiente se añaden con agitación 2,2 g de 2-(4-ciano-
5 fenil)oxazolo[5,4-b]piridina. Al cabo de dos horas y media, se añaden lentamente 0,75 g de nitrito sódico finamente dividido y después se agita durante la noche. Después de calentar en un baño de vapor durante 30 minutos, se vierte sobre hielo. El producto precipitado se recrystaliza de
10 metanol dando 2-(4-carboxifenil)oxazolo[5,4-b]piridina.

EJEMPLO 210

2-(4-Cianometilfenil)oxazolo[5,4-b]piridina

Se calientan a reflujo durante 4 horas 10 g de ácido
4-(cianometil)benzoico en 70 ml de cloruro de tionilo. Se
15 separan los disolventes dejando un residuo de cloruro de 4-cianometilbenzoilo. A una solución de 5,5 g de 3-amino-2-hidroxipiridina en piridina fría se añaden lentamente y enfriando 8 g de cloruro de 4-cianometilbenzoilo. La mezcla se deja alcanzar la temperatura ambiente y se agita du-
20 rante la noche. La mezcla se agrega sobre 300 ml de hielo y la amida sólida se separa por filtración y se recrystaliza de metanol. Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 3 g de la amida anterior en 50 ml de oxiclорuro de fósforo. Los disolventes se separan a vacío y el residuo
25 se cristaliza de acetato de etilo dando 2-(4-cianometil-

1 fenil)oxazolo[5,4-b]piridina.

EJEMPLO 211

2-(4-Carboximetilfenil)oxazolo[5,4-b]piridina

5 A 4 ml de ácido sulfúrico concentrado a la temperatura ambiente se añade 1 g de 2-(4-cianometilfenil)oxazolo-
[5,4-b]piridina. Después de agitar durante 2 horas, se añaden 0,4 g de nitrito sódico pulverizado. Después de agitar durante la noche, la mezcla se calienta en un baño de vapor durante 30 minutos y se vierte sobre hielo. El producto precipitado se cristaliza de metanol dando 2-(4-carboximetil-
10 fenil)oxazolo[5,4-b]piridina.

EJEMPLO 212

2-[3-(Aminometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridina

15 Una mezcla de 2,2 g (0,01 moles) de 2-(3-cianofenil)oxazolo[4,5-b]piridina, 200 ml de ácido acético glacial y 1,0 g de catalizador de PtO₂ se hace reaccionar en una atmósfera de hidrógeno a 40 psi (2,8 kg/cm²) y a la temperatura ambiente hasta que se ha absorbido la cantidad teórica de hidrógeno. Se filtra la mezcla y el ácido acético se separa
20 a vacío para dar 2-[3-(aminometil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridina.

EJEMPLO 213

2-[3-(Dimetilaminometil)fenil]oxazolo [4,5-b]piridina

25 Empleando prácticamente el procedimiento descrito en el Ejemplo 60, pero sustituyendo la 2-(3-nitrofenil)oxazo-



* 2

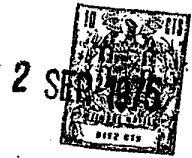
1 1o [4,5-b]piridina allí empleada por una cantidad igual de .
2- [3-(aminometil)fenil]oxazolo [4,5-b]piridina, se produce
2- [3-(dimetilaminometil)fenil]oxazolo [4,5-b]piridina.

EJEMPLO 214

5 2- [3-(Metilamino)fenil]oxazolo [4,5-b]piridina

A una suspensión de 1,2 g (0,006 moles) de 2-(3-ami-
nofenil)oxazolo [4,5-b]piridina en 15 ml de etanol se añaden
0,9 g (0,006 moles) de ftalimida seguido de 0,6 ml de solu-
ción de formaldehído al 37 %. Después la suspensión se ca-
10 lienta en un cono de vapor, produciéndose mientras tanto
una disolución seguida de precipitación de un nuevo sólido.
Después de calentar durante 3 horas, la mezcla se enfría,
se filtra, se lava el producto una vez con etanol y se seca
para dar 1,6 g de 2- [3-(ftalimidometilamino)fenil]oxazolo-
15 [4,5-b]piridina, p.f. 220,5-222,5°C después de recristaliza-
ción de acetato de etilo.

El compuesto ftalimido se reduce después con hidró-
geno (1100 psi, 77 kg/cm²) en 50 ml de etanol, utilizando
0,3 g de catalizador de níquel Raney, a 80°C durante 3 ho-
20 ras. La mezcla enfriada se filtra, la torta del filtro se
lava bien con etanol, se separa el etanol y el residuo se
trata con ácido clorhídrico diluído. Se filtra la mezcla
ácida, se alcaliniza con bicarbonato sódido y se recoge el
precipitado. El producto crudo se recoge en cloruro de me-
25 tileno y se trata con cloruro de hidrógeno etéreo. Se reco-



1 ge el hidrocioruro de 2-[3-(metilamino)fenil]oxazolo[4,5-b]-
piridina precipitado.

EJEMPLO 215

2-(3-Mercaptofenil)oxazolo[4,5-b]piridina

5 En un matraz de 1 litro, provisto de agitador mecá-
nico y termómetro para la lectura de temperaturas bajas y
sumergido en un baño de hielo, se introducen 150 ml de áci-
do clorhídrico concentrado y 150 g de hielo machacado. Se
pone en marcha el agitador y se añaden lentamente 15,8 g
10 (0,075 moles) de 2-(3-aminofenil)oxazolo[4,5-b]piridina.
La mezcla se enfría a 0°C y se añade lentamente una solu-
ción fría de 5,5 g (0,08 moles) de nitrito sódico en 12,5 ml
de agua, manteniendo la temperatura por debajo de 4°C.

15 En un matraz provisto de termómetro, embudo de decan-
tación y agitador, se introduce una solución de 14,0 g de
etilxantato potásico en 18,0 ml de agua. Esta mezcla se ca-
lienta a 40-45°C y se mantiene a esa temperatura durante la
lenta adición de la solución fría de diazonio. Después de
30 minutos más a esta temperatura, se separa el etilxantato
intermedio y la capa acuosa se extrae dos veces, utilizando
20 10,0 ml de éter cada vez. El etilxantato intermedio y los
extractos combinados se lavan una vez con 10,0 ml de solu-
ción de hidróxido sódico al 10 % y después varias veces con
agua hasta que las aguas de lavado son neutras al papel de
25 tornasol. La solución etérea se seca sobre cloruro cálcico



1 anhidro y el éter se separa por destilación. El etilxantato
residual crudo intermedio se disuelve en 50,0 ml de etanol
al 95 %, se lleva la solución a ebullición y se retira la
fuente de calor. A esta solución caliente se añaden lenta-
5 mente 17,5 g de hidróxido potásico en lentejas, de manera
que la solución se mantenga hirviendo y la mezcla se refluye
durante 8 horas. Entonces se separan por destilación sobre
un baño de vapor alrededor de 40,0 ml de etanol y el
residuo se recoge en una cantidad mínima de agua. La solu-
10 ción acuosa se extrae tres veces con 10,0 ml cada vez de
éter, despreciándose el extracto. La solución acuosa se ajusta
hasta casi neutralidad utilizando ácido sulfúrico 6 N.
Se recoge el precipitado y se recristaliza de acetato de
etilo dando 2-(3-mercaptofenil)oxazolo[4,5-b]piridina.

15

EJEMPLO 216

2-[3-(2-Dimetilaminoetoxi)fenil]oxazolo[4,5-b]piridina

20

25

A una solución de 1,1 g (0,005 moles) de 2-(3-hidro-
xifenil)oxazolo[4,5-b]piridina en 15 ml de dimetilformamida
seca se añaden 0,6 g (0,011 moles) de metóxido sódico, poco
a poco a lo largo de unos 10 minutos. A la solución naranja
rojiza enfriada en un baño de hielo se añaden 0,72 g
(0,005 moles) de hidrocloreuro de N,N-dimetil-2-cloroetil-
amina, poco a poco a lo largo de 15 minutos. Después la mez-
cla resultante se agita durante 10 minutos, se introduce en
un baño de aceite a 75°C y se mantiene a 75-90°C (tempera-



1 tura del baño) durante 20 horas. Después de enfriar a la
temperatura ambiente, se añaden con agitación 15 ml de éter
seco y la mezcla resultante se filtra. Después el filtrado
se separa del disolvente por destilación y el residuo se
5 reparte entre cloruro de metileno y agua. La capa orgánica
se seca sobre sulfato sódico, se filtra y concentra a va-
cío dando 2-[3-(2-dimetilaminoetoxi)fenil]oxazolo [4,5-b]-
piridina.

EJEMPLO 217

10 2-[3-(2-Dimetilaminoetil)aminofenil]oxazolo [4,5-b]piridina

Una mezcla de 1,1 g (0,005 moles) de 2-(3-aminofe-
nil)oxazolo[4,5-b]piridina y 50 ml de etanol se hace reac-
cionar con dimetilaminoacetaldehído [obtenido a partir de
0,96 g (0,006 moles) de dietilacetal de dimetilaminoace-
15 taldehído] mediante suave calefacción para completar la
formación de la base de Schiff intermedia. Después la mez-
cla se enfría y se añaden 60 mg (0,0015 moles) de borohi-
druro sódico y se continúa agitando la mezcla durante la no-
che a la temperatura ambiente. Se agrega agua, se separan a
20 vacío los disolventes y el residuo se reparte entre agua y
cloruro de metileno. La capa orgánica se seca y concentra
a vacío para dar 2-[3-(2-dimetilaminoetil)aminofenil]oxazo-
lo [4,5-b]piridina cruda, purificada por cromatografía en
columna empleando una columna de alúmina con una mezcla de
25 acetato de etilo-éter (0-60 % de acetato de etilo en volu-

2 SEP 1954



1 men) como eluyente.

El compuesto se obtiene también por alquilación directa de la amina inicial utilizando hidrocloruro de cloruro de 2-dimetilaminoetilo y una base en la forma habitual.

5

EJEMPLO 218

Una mezcla de 250 partes de 2-(2-fluorfenil)oxazolo-
[4,5-b]piridina y 25 partes de lactosa se granula con el
agua adecuada y a esta mezcla se añaden 100 partes de al-
midón de maíz. La masa se pasa por un tamiz de 16 mallas
10 (normas estadounidenses). Los gránulos se secan a una tem-
peratura inferior a 60°C. Los gránulos secos se pasan por
un tamiz de 16 mallas y se mezclan con 3,8 partes de estearato magnésico. Después se comprimen en tabletas adecuadas para administración oral.

15

La oxazolopiridina específica utilizada en el Ejem-
plo anterior puede ser sustituida por 25, 100, 250 ó 500
partes de otras oxazolopiridinas o tiazolopiridinas de esta
invención para producir tabletas adecuadas para administra-
ción oral como anti-inflamatorio, antipirético y/o analgésico
20 de acuerdo con el método de esta invención.

20

EJEMPLO 219

Una mezcla de 50 partes de 2-(2,6-difluorfenil)oxazo-
lo[5,4-b]piridina, 3 partes de la sal cálcica del ácido
ligninsulfónico y 237 partes de agua se muele a bolas hasta
25 que el tamaño de prácticamente la totalidad de las partícu-



1

5

10

15

20

25

las es inferior a 10 micras. La suspensión se diluye con una solución que contiene 3 partes de carboximetilcelulosa sódica y 0,9 partes del éster butílico del ácido p-hidroxibenzoico en 300 partes de agua. Así se obtiene una suspensión acuosa adecuada para administración oral para fines terapéuticos.

EJEMPLO 220

Una mezcla de 250 partes de 2-(2-fluorfenil)oxazolo-[5,4-b]piridina, 200 partes de almidón de maíz y 30 partes de ácido algínico se mezcla con una cantidad suficiente de una pasta acuosa al 10 % de almidón de maíz y se granula. Los gránulos se secan en una corriente de aire caliente y después los gránulos secos se pasan por un tamiz de 16 mallas, se mezclan con 6 partes de estearato magnésico y se comprimen en forma de tabletas para obtener tabletas adecuadas para administración oral.

EJEMPLO 221

Una mezcla de 500 partes de 2-feniloxazolo[5,4-b]piridina, 60 partes de almidón de maíz y 20 partes de goma arábiga se granula con una cantidad suficiente de agua. La masa se pasa por un tamiz de 12 mallas y los gránulos se secan en una corriente de aire caliente. Los gránulos secos se pasan por un tamiz de 16 mallas, se mezclan con 5 partes de estearato magnésico y se comprimen en forma de tabletas adecuadas para administración oral.



1

EJEMPLO 222

(1) Tabletas. Se preparan 10.000 tabletas rayadas para uso oral, conteniendo cada una 500 mg de ingrediente activo, a partir de los siguientes ingredientes:

5

	<u>Gramos</u>
2-(2-Nitrofenil)oxazolo[5,4-b]piridina	5000
Almidón, farmacopea estadounidense (U.S.P.)	350
Talco, farmacopea estadounidense (U.S.P.)	250
Estearato cálcico	35

10

La oxazolopiridina pulverizada se granula con una solución acuosa al 4 % en peso/volumen de metilcelulosa U.S.P. (1500 cps). A los gránulos secos se agrega una mezcla de los restantes ingredientes y la mezcla final se comprime en tabletas del peso adecuado.

15

(2) Cápsulas. Se preparan 10.000 cápsulas de gelatina dura, de dos piezas, para uso oral, conteniendo cada una 250 mg de oxazolopiridina, a partir de los siguientes ingredientes:

20

	<u>Gramos</u>
2-(2,6-Difluorfenil)oxazolo[4,5-b]piridina	2500
Lactosa, U.S.P.	1000
Almidón, U.S.P.	300
Talco, U.S.P.	65
Estearato cálcico	25

25

La oxazolopiridina pulverizada se mezcla con la mez-



SEP. 1975

1 cla de almidón-lactosa, seguido del talco y del estearato
cálcico. Después la mezcla final se encapsula de la forma
habitual. También se preparan cápsulas conteniendo 10, 25,
50 y 100 mg de oxazolopiridina empleando 100, 250, 500 y
5 1000 g en lugar de los 2500 g en el preparado anterior.

 (3) Cápsulas elásticas blandas. Se preparan cápsulas
elásticas blandas de una pieza para uso oral, conteniendo
cada una 200 mg de oxazolopiridina en la forma habitual,
dispersando primero el material activo pulverizado en acei-
10 te de maíz suficiente para que el material sea encapsulado.

 (4) Suspensión acuosa. Se prepara una suspensión
acuosa para uso oral conteniendo 1 g de oxazolopiridina por
cada 5 ml, a partir de los siguientes ingredientes:

		<u>Gramos</u>
15	2-(2-Fluorfenil)oxazolo[4,5-b] piridina	2000
	Metilparaben, U.S.P.	7,5
	Propilparaben, U.S.P.	2,5
	Sacarina sódica	12,5
	Glicerina	3000
20	Polvo de tragacanto	10
	Aromatizante de aceite de naranja	10
	Colorante naranja F.D.C.	7,5
	Agua desionizada, c.s. hasta	10.000 mg

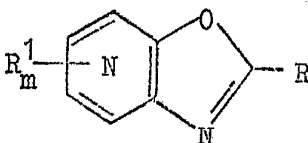
25




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

REIVINDICACIONES

5 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos
derivados de oxazolopiridinas de fórmula estructural:



10 donde el anillo de seis miembros es una piridina con el
nitrógeno en una de las posiciones no sustituidas y donde

R es (a)  , donde

15 n es un número entero de 1 a 5 y los sustituyentes
X son iguales o diferentes y representan:

- (1) halógeno,
- (2) alcoxi inferior,
- (3) alquilo inferior,
- (4) nitro,
- 20 (5) fenilo,
- (6) alquil(inferior)sulfonilo,
- (7) trihaloalquilo(inferior),
- (8) ciano,
- (9) alquil(inferior)tio,
- 25 (10) carbamilo,

m/c

2 SEP



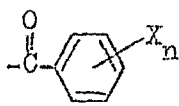
- 1 (11) dialquil(inferior)amino,
(12) alquil(inferior)amino,
(13) alquil(inferior)sulfinilo,
(14) mercapto,
5 (15) trifluormetoxi,
(16) alcanoiloxi inferior,
(17) hidroxii,
(18) alcanoil(inferior)amino,
(19) amino,
10 (20) benzoilamino,
(21) halobenzoilamino,
(22) alquil(inferior)benzoilamino,
(23) alcoxi(inferior)benzoilamino,
15 (24) $-O-(CH_2)_w-N \begin{matrix} R^2 \\ R^2 \end{matrix}$, donde w es un número entero de 1 a 3 y los sustituyentes R^2 son iguales o diferentes y representan hidrógeno o alquilo inferior,
20 (25) $-(CH_2)_w-N \begin{matrix} R^2 \\ R^2 \end{matrix}$,
(26) $-NH(CH_2)_w-N \begin{matrix} R^2 \\ R^2 \end{matrix}$,
(27) $-SO_2N \begin{matrix} R^2 \\ R^2 \end{matrix}$,
25 (28) $-COOR^2$,
(29) $-(CH_2)_wCOOR^2$,

M/E



1 (30) $-(CH_2)_wCN-$

(31) dos radicales X sobre átomos de carbono adyacentes unidos entre sí para formar un grupo metilendioxi;

5 (b) , donde X y n son los definidos anteriormente

(c) cicloalquilo inferior;

(d) un heterociclo de 5 ó 6 miembros conteniendo hasta 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

10

(e) naftile;

(f) adamantilo;

R¹ es

(a) halógeno,

15 (b) alquilo inferior,

(c) nitro,

(d) trihaloalquilo(inferior),

(e) amino,

(f) benzoilamino,

20 (g) alcoxi inferior,

(h) dialquil(inferior)amino,

(i) alquil(inferior)amino,

(j) fenilo,

(k) alcoxi(inferior)carbonilamino,

25

(l) ciano; y

ME

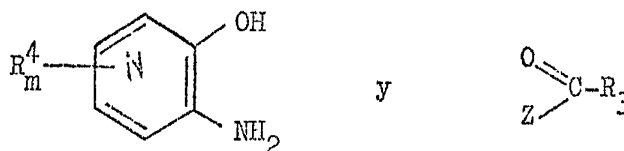


1

m es 0-2;

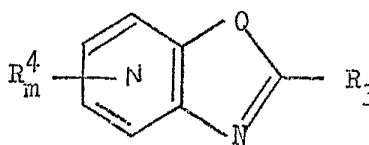
con la condición de que R no es 4-halofenilo, 4-alquil
(inferior)fenilo, 4-alcoxi(inferior)fenilo, 4-nitrofenilo
o 4-aminofenilo; cuyo procedimiento consiste en ciclar
con condensación dos compuestos de fórmulas:

5




10

donde Z es $-\text{OH}$, halógeno o $R_3-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$, para producir un com-
puesto de fórmula:



15

donde

R_3 es (a) , donde

20

n es un número entero de 1 a 5; y los sutituyentes
X son iguales o diferentes y representan

- (1) halógeno,
- (2) alcoxi inferior,
- (3) alquilo inferior,
- (4) nitro,

25

ME



1

(5) fénilo,

(6) alquil(inferior)sulfonilo,

(7) trihaloalquilo(inferior),

(8) ciano,

5

(9) alquil(inferior)tio,

(10) dialquil(inferior)amino,

(11) alquil(inferior)amino,

(12) mercapto,

(13) trifluormetoxi,

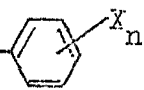
10

(14) hidroxí,

(15) $-SO_2N \begin{matrix} R_2 \\ \diagdown \\ R_2 \end{matrix}$, donde R_2 es hidrógeno o alquilo inferior o

15

(16) dos radicales X sobre átomos de carbono adyacentes unidos entre sí para formar un grupo metilendioxi;

(b) alquil(inferior)-, X_n

(c) cicloalquilo inferior,

(d) naftilo,

20

(e) adamantanilo,

(f) $-(CH_2)_wCN$, o

(g) un heterociclo de 5 a 6 miembros conteniendo hasta 2 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

25

R^4 es

(a) halógeno,

ME



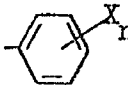
1

- (b) alquilo inferior,
- (c) nitro,
- (d) trihaloalquilo(inferior) o
- (e) alcoxi inferior; y

5

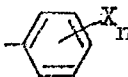
n es 0-2

y, si se desea:

(a) Cuando R_3 es  donde X es ciano, conversión

del grupo ciano en carbamilo, $-\text{CH}_2\text{N} \begin{matrix} \text{R}_2 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$ o $-\text{COOR}_2$;

10

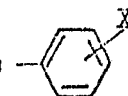
(b) cuando R_3 es  donde X es nitro, conversión

del grupo nitro en amino, seguido de conversión en alcanoil-(inferior)amino, benzoilamino, halobenzoilamino, alquil(inferior)benzoilamino, alcoxi(inferior)benzoilamino o

15

$-\text{NH}(\text{CH}_2)_w \text{N} \begin{matrix} \text{R}_2 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$;

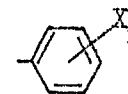
20

(c) cuando R_3 es  , donde X es hidroxilo, con-

versión del grupo hidroxilo en alcanoiloxi inferior o en

$-\text{O}-(\text{CH}_2)_w \text{N} \begin{matrix} \text{R}_2 \\ \text{R}_2 \end{matrix}$;

25

(d) cuando R_3 es  , donde X es alquil(infe-

rior)tio, conversión del grupo alquil(inferior)tio en un

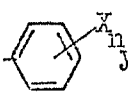
ME



197

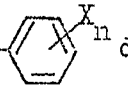
1

5. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-

de R es  y Z es R-C(=O)-O-.

5

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-

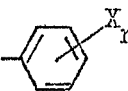
de R es  donde n es un número entero de 1 a 5 y X es halógeno, alcoxi inferior, nitro o ciano; m es 0 y Z es R-C(=O)-O-.

10

7. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-

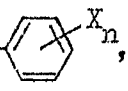
de Z es halógeno.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-

de R es  y Z es halógeno.

15

9. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-

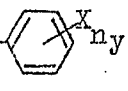
de R es  donde n es un número entero de 1 a 5 y X es halógeno, alcoxi inferior, nitro o ciano; m es 0 y Z es halógeno.

20

10. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-

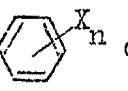
de Z es -OH.

11. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-

de R es  y Z es -OH.

25

12. Un procedimiento según la Reivindicación 1, don-

de R es  donde n es un número entero de 1 a 5 y X es

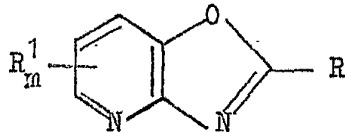
ME



1 halógeno, alcoxi inferior, nitro o ciano; m es 0 y
Z es -OH.

13. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:

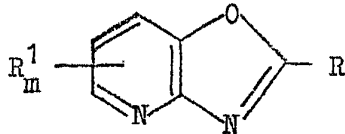
5



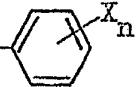
donde Z es -OH o R-C(=O)-O.

10

14. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:

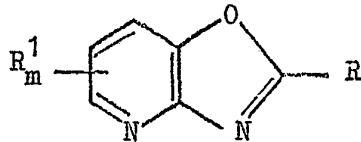


15


donde R es  y Z es -OH o R-C(=O)-O.

20

15. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:



25

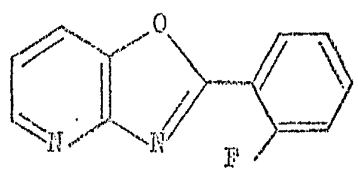
donde R es , donde n es un número entero de 1 a 5;

ME



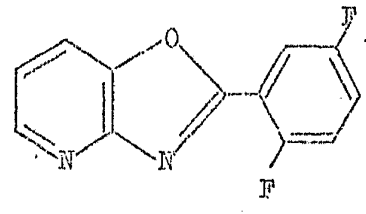
1 X es halógeno, alcoxi inferior, nitro o ciano, m es 0
 y Z es -OH o R-C(=O)-.

5 16. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:



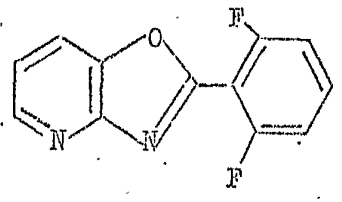
donde Z es -OH.

10 17. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:



15 donde Z es -OH.

18. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:



20 donde Z es -OH.

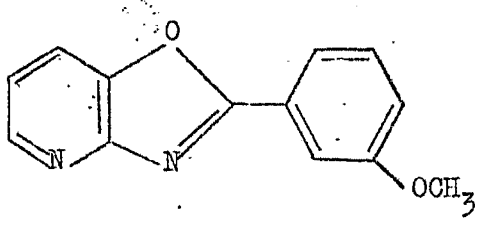
25 19. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para

MCE



1 la preparación de un compuesto de fórmula:

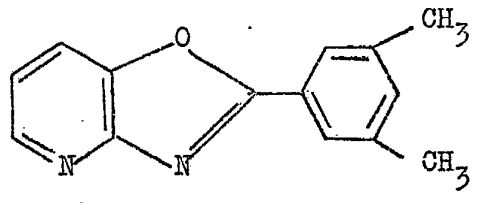
5



donde Z es -OH.

10

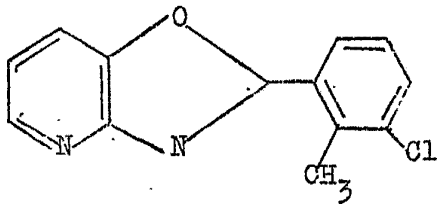
20. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:



15

21. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:

20



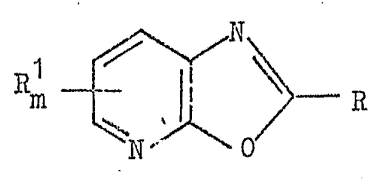
25

22. Un procedimiento según la Reivindicación 1,

ME



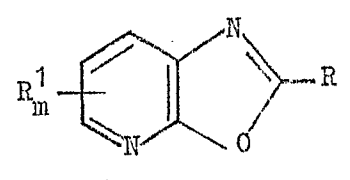
1 para la preparación de un compuesto de fórmula:



donde Z es halógeno.

23. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:

10

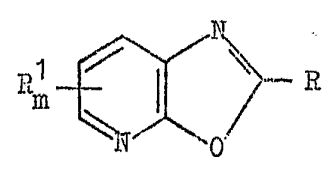


15

donde R es c1ccc(X)n1 y Z es halógeno.

24. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:

20



25

donde R es c1ccc(X)n1 donde n es un número entero de 1 a 5;

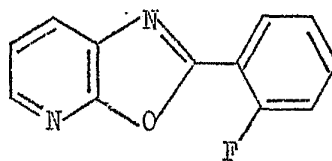
ME



1 X es halógeno, alcoxi inferior, nitro o ciano; m es 0
y Z es halógeno.

25. Un procedimiento según la Reivindicación 1, pa-
ra la preparación de un compuesto de fórmula:

5

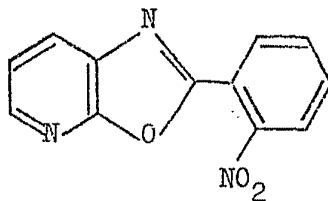


donde Z es halógeno.

10

26. Un procedimiento según la Reivindicación 1 pa-
ra la preparación de un compuesto de fórmula:

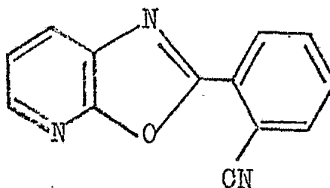
15



donde Z es halógeno.

27. Un procedimiento según la Reivindicación 1, pa-
ra la preparación de un compuesto de fórmula:

20



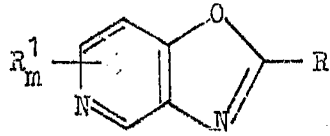
donde Z es halógeno.

25

28. Un procedimiento según la Reivindicación 1, pa-
ra la preparación de un compuesto de fórmula,

ME

1

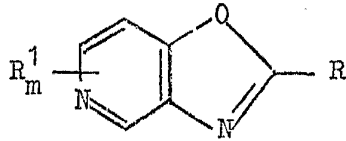



5

donde Z es halógeno.

29. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:

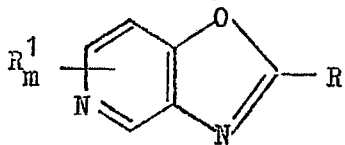
10



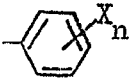
donde R es , y Z es halógeno.

15

30. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:



20

donde R es , donde n es un número entero de 1 a 5;

X es halógeno, alcoxi inferior, nitro o ciano; m es 0 y Z es halógeno.

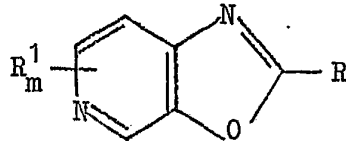
25

31. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:

Handwritten signature



1

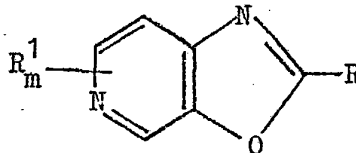



5

donde Z es halógeno.

32. Un procedimiento según la Reivindicación 1, para la preparación de un compuesto de fórmula:

10

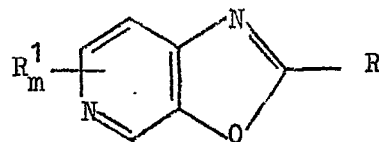



donde R es  y Z es halógeno.

15

33. Un procedimiento según la Reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de fórmula:

20



donde R es , donde n es un número entero de 1 a 5;

X es halógeno, alcosi inferior, nitro o ciano; m es 0 y Z es halógeno.

25

ME

1 34. Se reivindica por último como objeto sobre
el que ha de recaer la Patente de Invención que se so-
licita por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
NUEVOS DERIVADOS DE OXAZOLOPIRIDINAS.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente Memoria descriptiva que consta de ochenta
y tres páginas mecanografiadas.

Madrid, 7 de Junio de 1.973

10 BERNARDO UNGRIA
p.p.



15

20

mge

25