

Int. Cl.: CO7D/A61K

439382

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...

1^{er} CERTIFICADO DE ADICION

SOLICITANTE: MERCK & CO., INC.

RESIDENCIA: 126 East Lincoln Avenue, RAHWAY,

New Jersey, Estados Unidos

ENUNCIADO: MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA

PATENTE PRINCIPAL No 415.678 por: UN PRO-

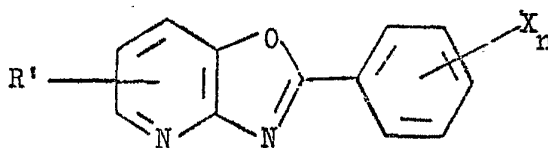
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS

DERIVADOS DE OXAZOLOPIRIDINAS

Prioridad: Patente n.º del

1 Esta invención se refiere a oxazolo[4,5-b]piridinas que
tienen utilidad como anti-inflamatorios tópicos y a procedi-
mientos para su preparación.

5 En particular, se refiere a compuestos de fórmula es-
tructural:



10 donde n es un número entero de 1 a 3, los sustituyentes X pue-
den ser iguales o diferentes, R' es hidrógeno o alquilo in-
ferior C₁₋₃ y

15 X es (a) alquilo inferior,

(b) alcoxi inferior,

(c) halógeno o

(d) trifluorometilo.

Todavía más especialmente, se refiere a compuestos como:

20 2-(3-terc-butilfenil)oxazolo[4,5-b]piridina,

2-(3,5-di-terc-butilfenil)oxazolo[4,5-b]piridina,

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

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

2-(3-metil-5-terc-butilfenil)oxazolo[4,5-b]piridina,

25 2-(3,5-di-terc-butilfenil)-5-metiloxazolo[4,5-b]piridina o

2-(3-cloro-2-metilfenil)-5-metiloxazolo[4,5-b]piridina.

30 Las oxazolo[4,5-b]piridinas de esta invención se pre-
paran por condensación de una 2-amino-3-hidroxipiridina con
un ácido benzoico sustituido, bajo la influencia del ácido
polifosfórico. Una mezcla de la piridina y un ligero exceso
de un ácido carboxílico, en presencia de ácido polifosfórico,

1 se calienta durante unos 5 minutos a unas 2 horas, a una tem-
peratura de 100 a 300°C aproximadamente, de preferencia entre
5 unos 130 y 230°C, se descompone el ácido polifosfórico con
agua y el producto deseado se obtiene alcalinizando la so-
lución.

Las oxazolopiridinas de esta invención son especialmen-
te útiles como anti-inflamatorios tópicos en el tratamiento
de los trastornos dermatológicos tales como quemaduras sola-
res, dermatitis atópicas, dermatitis de contacto, eczema de
10 las manos y de los pies, incluida la dishidrosis y pomfolix,
eczema numular, neurodermatitis, liquen simplex crónico, der-
matitis eczematosa, líquen plano, eczema infantil, psoriasis,
dermatitis seborreica, otitis externa, dermatitis estática,
mordeduras de insectos, dermatitis exfoliativa, dermatitis
15 actínica aguda, queilitis, dermatitis micótica eczematoide,
eczema de los alimentos, excoriaciones neuróticas, cirugía
post-anal, prurito con liquenificación, prurito anogenital,
intertrigo, miliaria y escoceduras de los pañales. Se carac-
terizan por presentar un orden más bien bajo de actividad en
20 el ensayo habitual del edema de la pata de la rata inducido
por carragenina, después de la administración sistémica y un
orden desusadamente alto de actividad como inhibidores de la
sintetasa de prostaglandina. Su baja actividad sistémica es
25 el resultado del rápido metabolismo que proporciona la eviden-
te ventaja de eliminar el peligro de los efectos secundarios
comunes de los anti-inflamatorios después de la absorción de
estos compuestos como consecuencia de una administración tó-
pica.

30 Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, geles,
soluciones o suspensiones que contienen el componente activo.

1 Las composiciones contienen alrededor de 0,01 % a 0,25 % de
ingrediente activo, preferiblemente alrededor de 0,1 % en peso,
en mezcla con un vehículo tópico adecuado.

EJEMPLO 1

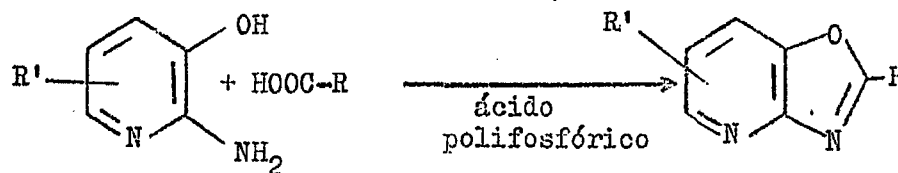
5 2-(2-Metil-3-clorofenil)oxazolo[4,5-b]piridina

Una mezcla de 3,4 g de ácido 2-metil-3-clorobenzoico y
1,0 g de 2-amino-3-hidroxipiridina se muele en un mortero y
se mezcla íntimamente con 17 g de ácido polifosfórico. La mez-
cla gomosa, bajo nitrógeno, se calienta lentamente durante
10 75 minutos a 178°C, con agitación. La solución resultante se
vierte lentamente en 300 ml de agua de hielo con agitación.
Al cabo de una hora, se recoge el precipitado y se agrega con
agitación sobre una solución diluída de hidróxido sódico. Al
cabo de 15 minutos se recoge el precipitado, se lava con agua
15 y se seca para dar 2,1 g de producto crudo. Este se recrista-
liza disolviéndolo en 75 ml de ciclohexano, filtrando, con-
centrando hasta unos 50 ml y enfriando para dar 1,76 g de 2-
(2-metil-3-clorofenil)oxazolo[4,5-b]piridina, p.f. 118,5-
120°C.

20 Empleando el procedimiento del Ejemplo 1 pero sustituyendo el ácido 2-metil-3-clorobenzoico y la 2-amino-3-hidro-
xipiridina allí utilizados por cantidades equimoleculares res-
pectivamente de los ácidos benzoicos sustituidos y las aminohi-
droxipiridinas sustituidas identificados en la Tabla I, se
25 obtienen las 2-(fenil sustituido)oxazolo[4,5-b]piridinas tam-
bién identificadas en la Tabla I, de acuerdo con la siguiente
ecuación:

30

1



5

TABLA I

	R	R'	P.f. (°C)
	2-cloro-3-metilfenilo	H	75-77
	3,5-dimetilfenilo	H	155-157
10	3-isopropoxifenilo	H	68,5-70,5
	3-terc-butil-5-metilfenilo	H	131-132
	2-metil-3-metoxifenilo	H	138-141
	2-metil-3-clorofenilo	6-CH ₃ -	139-143
	3-yodofenilo	H	172-176
15	2-cloro-3-metoxifenilo	H	165,5-167
	3-flúor-2-metilfenilo	H	98-100
	3-cloro-5-metilfenilo	H	121-123
	3-metil-5-metoxifenilo	H	
20	2-metil-3-trifluormetilfenilo	H	
	2-cloro-3-etilfenilo	H	
	3-terc-butilfenilo	H	124-126
	3,5-di(terc-butil)fenilo	6-CH ₃ -	161-163

EJEMPLO 2

25

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

Etapa A: Preparación de ácido 3-amino-2,5-dimetilbenzoico

30

Se hidrogenan 10,0 g de ácido 2,5-dimetil-3-nitrobenzoico en 200 ml de metanol, en presencia de 0,5 g de paladio al 5 % en carbón. Se separa el catalizador por un filtro y el filtrado se concentra a sequedad para dar 8,3 g de ácido 3-amino-2,5-dimetilbenzoico, p.f. 145,5-146,5°C.

1 Etapa B: Preparación de ácido 3-cloro-2,5-dimetilbenzoico

Una suspensión de 4,95 g del compuesto amínico de la Etapa A en 25 ml de ácido clorhídrico 6N se enfría en un baño de hielo y acetona (-3 a 0°C) y se añade una solución de 2,3 g de nitrito sódico en 6 ml de agua en porciones de 0,5 ml durante unos 20 minutos. Al cabo de una hora aproximadamente a 0-5°C, la mezcla se vierte en una solución de 4 g de cloruro cuproso en 25 ml de ácido clorhídrico concentrado a 1°C. Al cabo de media hora a 1-2°C, 2 horas a la temperatura ambiente, una hora a 60°C y 15 horas a la temperatura ambiente, se recoge el precipitado, se lava con agua y se seca para dar 4,5 g de ácido 3-cloro-2,5-dimetilbenzoico, p.f. 167,5-170°C.

5

10

15

Etapa C: Preparación de 2-(3-cloro-2,5-dimetilfenil)oxazolo[4,5-b]piridina

Siguiendo esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 pero sustituyendo el ácido 2-metil-3-clorobenzoico allí utilizado por un equivalente molar de ácido 3-cloro-2,5-dimetilbenzoico, se obtiene 2-(3-cloro-2,5-dimetilfenil)oxazolo[4,5-b]piridina, p.f. 99,5-101°C.

20

EJEMPLO 3

2-(2-cloro-5-terc-butilfenil)oxazolo[4,5-b]piridina

Etapa A: Preparación de ácido 5-terc-butil-2-nitrobenzoico

25

Se añaden poco a poco, durante 50 minutos, 7,0 g de ácido 3-terc-butilbenzoico a 50 ml de ácido nítrico rojo fumante a -5°C, con agitación. Al cabo de 15 minutos a 0°C, la mezcla se vierte en agua de hielo y, después de agitar durante 15 minutos, se recoge el precipitado y se lava con agua (p.f. 128-134°C). Se disuelven 12 g de este precipitado en 65 ml de etanol, se filtra, se calienta a 70°C y se añade agua hasta un volumen de unos 400 ml. Después de enfriar, se recoge el pre-

30

1 precipitado, se lava con agua y se seca (9,55 g). Este precipitado se extrae con 200 ml de ciclohexano caliente y la materia insoluble se recoge para dar 6,4 g de ácido 5-terc-butil-2-nitrobenzoico, p.f. 137-139°C.

5 Etapa B: Preparación de ácido 2-amino-5-terc-butilbenzoico

Se hidrogenan 6,2 g del compuesto nitro de la Etapa A en 100 ml de metanol sobre 0,5 g de paladio al 5 % en carbón. Se separa el catalizador sobre un filtro y el filtrado se concentra a sequedad para dar 5,0 g de ácido 2-amino-5-terc-butilbenzoico, p.f. 142-145°C que se vuelve a solidificar y funde de nuevo a 151°C.

10 Etapa C: Preparación de ácido 2-cloro-5-terc-butilbenzoico

Se agitan 3,86 g del compuesto amínico de la Etapa B en 25 ml de ácido clorhídrico 6N y, a -2°C, se añade a lo largo de media hora una solución de 1,6 g de nitrito sódico en 3 ml de agua. Después de media hora más a 0°C, la mezcla se vierte en 2,7 g de cloruro cuproso en 20 ml de ácido clorhídrico concentrado a 0°C. Después de media hora a 0°C y media hora a la temperatura ambiente, se recoge el precipitado, se lava con agua y se seca para dar A (0,17 g, p.f. 88-94°C). El filtrado se calienta con un poco de cobre en polvo a 100°C durante media hora y después se enfría. Se recoge el precipitado, se disuelve en hidróxido sódico y se precipita de nuevo añadiendo ácido clorhídrico. Se recoge este material, se lava con agua y se seca para dar B (3,15 g, p.f. 99-103°C). Se combinan A y B y se recristalizan en 20 ml de n-hexano para dar 1,6 g de ácido 2-cloro-5-terc-butilbenzoico, p.f. 106-108,5°C.

25 Etapa D: Preparación de 2-(2-cloro-5-terc-butilfenil)oxazolo
30 [4,5-b]piridina

1 Empleando esencialmente el procedimiento descrito en el
Ejemplo 1 pero sustituyendo el ácido 2-metil-3-clorobenzoico
allí utilizado por un equivalente molar de ácido 2-cloro-5-terc-
butilbenzoico, se obtiene 2-(2-cloro-5-terc-butilfenil)oxazo-
5 lo[4,5-b]piridina, p.f. 111-112°C.

EJEMPLO 4

2-(3-Terc-butil-5-metoxifenil)oxazolo[4,5-b]piridina

Etapa A: Preparación de ácido 3-terc-butil-5-metoxibenzoico

10 En un baño de aceite a 95°C se calienta una mezcla de
2,8 g de hidróxido potásico en 9 ml de agua, 17,1 g de piridi-
na y 5,0 g de 3-terc-butil-5-metoxitolueno. Agitando rápida-
mente, se añaden a lo largo de 2 horas 11,1 g de permangana-
to potásico y se continúa calentando a 95°C durante hora y
15 media más. Después de enfriar a la temperatura ambiente, se
añaden 5 ml de alcohol. Se filtra la mezcla y el filtrado se
sacude con 100 ml de éter formándose tres capas. La capa infe-
rior (50 ml) y la capa central (25 ml) se recogen independien-
temente, cada uno se concentra hasta aproximadamente la mitad
de su volumen y se acidula a pH 2 con ácido sulfúrico 4N. Se
20 recogen los precipitados, se lavan con agua y se secan al
aire para dar respectivamente 0,6 g y 1,1 g de producto crudo,
p.f. 75-85°C que, después de combinarlos y recrystalizarlos
en 10 ml de ácido acético y 5 ml de agua, dan 0,85 g de ácido
3-terc-butil-5-metoxibenzoico, p.f. 84-87°C.

25 Etapa B: Preparación de 2-(3-terc-butil-5-metoxifenil)oxazolo
[4,5-b]piridina

30 Una mezcla de 6,0 g de ácido polifosfórico, 0,8 g de
ácido 3-terc-butil-5-metoxibenzoico y 0,46 g de 2-amino-3-hi-
droxipiridina bajo nitrógeno se coloca en un baño de aceite
precalentado a 150°C. Al cabo de unos 12 minutos de agitación,

1 la masa fundida se vierte en 100 ml de una suspensión de hie-
lo. La goma precipitada se recoge en cloruro de metileno, se
lava una vez con 20 ml de hidróxido sódico 2,5N y una vez
5 con 25 ml de agua, se seca sobre sulfato magnésico, se filtra
y se concentra hasta formar un aceite que cristaliza para
dar 0,8 g de producto que, después de recrystalizado en n-he-
xano, da 0,5 g de 2-(3-terc-butyl-5-metoxifenil)oxazolo[4,5-
b]piridina, p.f. 119-121°C.

EJEMPLO 5

10 Formulación en gel

0,1 mg de edetato disódico

1,30 mg de agua

300 mg de isopropanol

26 mg de hidroxipropilcelulosa

15 c.s.a.d. 1 g de propilenglicol

1,09 mg de 2-(2-metil-3-clorofenil)oxazolo[4,5-b]piridina

EJEMPLO 6

Formulación para unguento

50 mg de alcoholes de la lana, Farmacopea Británica

20 150 mg de Amerchol C

350 mg de cera blanca, Be 170/175°C

c.s.a.d. 1 g de miristato de isopropilo

1,09 mg de 2-(2-cloro-3-metilfenil)oxazolo[4,5-b]piri-
dina

25 0,4 % de ácido cítrico anhidro

0,58 % de fosfato sódico dibásico anhidro.

EJEMPLO 7

Formulación para solución

84,9 g de etanol

30 12,0 g de propilenglicol

1 3,0 g de salicilato de metilo
 0,1 g de 2-(3,5-di-terc-butilfenil)oxazolo[4,5-b]piri-
 dina

EJEMPLO 8

5 2-[3,5-Di(terc-butil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridina

 Una mezcla de 30 g de ácido polifosfórico, 5,0 g de
 ácido 3,5-di(terc-butil)benzoico y 2,1 g de 2-amino-3-hidroxi-
 piridina, bajo nitrógeno, se calienta con rápida agitación a
 80°C durante 40 minutos. La mezcla se vierte en 500 ml de
10 agua de hielo. La mezcla se ajusta a pH 8,0 con hidróxido
 amónico concentrado y se agita hasta que el precipitado está
 finamente dividido. El precipitado se recoge en un filtro, se
 lava dos veces con 100 ml de agua y se sea. El producto cru-
 do se disuelve en 200 ml de n-hexano, se trata con carbón de-
15 colorante, se filtra y se concentra hasta unos 75 ml. Al en-
 friar, cristaliza el producto dando 3,5 g de 2-[3,5-di(terc-
 butil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridina, p.f. 154-156°C.

EJEMPLO 9

2-[3,5-di(isobutil)fenil]oxazolo[4,5-b]piridina
20 EtapA A: Preparación de 2-[3,5-di(bromometil)fenil]oxazolo-
 [4,5-b]piridina

 Una mezcla de 10 milimoles de 2-(3,5-dimetilfenil)oxa-
 zolo[4,5-b]piridina y 21 milimoles de N-bromosuccinimida en
 50 ml de tetracloruro de carbono se agita y se irradia con
25 una lámpara solar durante 45 minutos. La materia insoluble se
 separa por filtración, el filtrado se concentra a sequedad con
 una corriente de nitrógeno y el residuo se tritura con 25 ml
 de metanol. Se recoge la 2-[3,5-di(bromometil)fenil]oxazolo
30 [4,5-b]piridina cruda.

1 Etapa B: Preparación de 2-[3,5-di(2-metilalil)fenil]oxazolo
[4,5-b]piridina

5 Una mezcla de 5 milimoles del producto de la Etapa A y
11,0 milimoles de trifenilfosfina en 15 ml de dimetilformami-
da se agita y se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante
3 horas. Se enfría la mezcla y la sal de fosfonio se recoge
sobre un filtro. Una mezcla de 4 milimoles de la sal de fos-
fonio, 100 ml de etanol, 1 ml de acetona y 40 ml de etóxido
10 de litio etanólico 0,3N se agita a la temperatura ambiente
bajo nitrógeno durante 2 horas. Se añaden 100 ml de agua y
la mezcla se enfría en un baño de hielo. El precipitado se
recoge y purifica por cromatografía sobre gel de sílice em-
pleando metanol al 2 % en cloroformo como eluyente para dar
2-[3,5-di(2-metilalil)fenil]oxazolo [4,5-b]piridina.

15 Etapa C: Preparación de 2-[3,5-di(isobutil)fenil]oxazolo-
[4,5-b]piridina

20 El producto de la Etapa B (3 milimoles) se hidrogena
en 25 ml de metanol en presencia de 500 mg de paladio al 5 %
en carbón, bajo tres atmósferas de hidrógeno. El catalizador
se separa por filtración y el filtrado se concentra a seque-
dad. El residuo se recristaliza en n-hexano para dar 2-[3,5-
di(isobutil)fenil]oxazolo [4,5-b]piridina.

EJEMPLO 10

2-(3-Terc-butil-2-metoxifenil)oxazolo [4,5-b]piridina

25 Etapa A: Preparación de 3-terc-butil-2-metoxitolueno

30 Una mezcla de 0,12 moles de 2-terc-butil-6-metilfenol
y 12,0 ml de una solución de hidróxido sódico 10,0N se agita
y se calienta en un baño de vapor durante una hora. El agua
se evapora a vacío. El residuo se agrega poco a poco y agi-
tando a 0,24 moles de sulfato de dimetilo y la mezcla se agi-

1 ta a 95°C durante 6 horas y a la temperatura ambiente durante
15 horas. Se añaden 0,25 moles de carbonato sódico y 100 ml
de agua y se continúa agitando durante 5 horas. La mezcla se
5 extrae tres veces con 100 ml de éter cada vez y el extracto
se seca y concentra a sequedad para dar 3-terc-butil-2-meto-
xitolueno.

Etapa B: Preparación de ácido 3-terc-butil-2-metoxibenzoico

Se calienta a reflujo una mezcla de 0,01 moles de 3-
terc-butil-2-metoxitolueno, 0,01 moles de permanganato potási-
10 co y 100 ml de una solución de hidróxido sódico 1N y se aña-
den cada hora otros 0,01 moles de permanganato potásico has-
ta que se ha añadido un total de 0,05 moles (4 horas). Des-
pués de otras 2 horas de reflujo, el material de partida que
no ha reaccionado se destila a vapor. Se añade etanol al re-
15 siduo para descomponer el exceso de permanganato y la mezcla
se filtra en caliente. Acidulando con ácido sulfúrico el fil-
trado precipita el producto que se recoge, se lava con agua
y se seca para dar ácido 3-terc-butil-2-metoxibenzoico.

20 Etapa C: Preparación de 2-(3-terc-butil-2-metoxifenil)oxazo-
lo[4,5-b]piridina

Empleando el procedimiento del Ejemplo 1 pero sustituyen-
do el ácido 2-metil-3-clorobenzoico utilizado allí por una
cantidad equivalente de ácido 3-terc-butil-2-metoxibenzoico,
se produce 2-(3-terc-butil-2-metoxifenil)oxazolo[4,5-b]piri-
25 dina.

DATOS FARMACOLOGICOS Y METODOS DE ENSAYO

Inhibición de la sintetasa de prostaglandina

A. Método

30 Se descongelan unos vesículos seminales de camero con-
gelados, se liberan de la grasa y del tejido conector, se pi-

1 can y homogeneizan en solución reguladora de etilendiaminote-
traacetato sódico 0,125M (pH 8,3) (una parte de tejido por
cada dos partes de solución reguladora), utilizando un homo-
5 geneizador Polytron modelo PT 10 ST, a una frecuencia de im-
pulso de 7300 cps, durante 30 segundos. La masa homogeneiza-
da se centrifuga durante 10 minutos a 1200 x g, y la fase que
sobrenada se decanta a través de un tamiz. Este filtrado gro-
sero es la fuente del sistema de enzimas sintetasa de prosta-
glandina. El preparado enzimático se separa en partes alícuo-
10 tas de 1,0 ml y se mantiene a -20°C . Cuando se mantiene de
esta forma, descongelando solo un tubo para cada ensayo, el
material congelado mantiene su actividad enzimática total du-
rante 3 meses como mínimo. Con fines experimentales, las par-
tes alícuotas de 1,0 ml se diluyen hasta 1:10 con solución re-
15 guladora de etilendiaminotetraacetato sódico 0,125M (pH 8,3).

La mezcla de reacción, que es una mezcla modificada de
Wallach y Daniels (1971), está constituida por 500 microgramos
de albúmina de suero bovino (Pentex, fracción V), 5×10^{-4} M
de hidroquinona, 2×10^{-3} M de glutatión reducido, 3×10^{-5} M
20 de ácido araquidónico, 0,05 microcurios de ácido araquidóni-
co ($1-^{14}\text{C}$), la droga experimental en 0,01 ml de metanol y 0,5
ml (1,2 mg de proteína) del preparado enzimático en un volu-
men final de 1,0 ml de solución reguladora de etilendiaminote-
traacetato sódico (pH 8,3). Las incubaciones se realizan duran-
25 te 30 minutos a 37°C en un sacudidor Dubnoff. Rutinariamente
el 40 % del ácido araquidónico marcado se convierte en PGE_2 .

Cada reacción se termina por adición de 0,4 ml de áci-
do cítrico (0,3M) y se añaden 5 microgramos de PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$ y
ácido araquidónico. A continuación se extrae dos veces con
30 2 ml de acetato de etilo cada vez. La fase orgánica combinada

1 se lava de nuevo con 1 ml de agua y el acetato de etilo se
reduce a sequedad bajo nitrógeno. El residuo se disuelve en
benceno, se aplica sobre una banda de 1 x 20 cm en una placa
de gel de sílice G (Analtech) y se somete a cromatografía en
5 el sistema disolvente FVI de Andersen (1969): acetato de eti-
lo/acetona/ácido acético (90:10:1). Después de exposición
a los vapores de yodo para visualizar las prostaglandinas,
la zona de PGF_2 ($R_f = 0,40$) se rasca de la placa de cromato-
grafía en capa fina y se agrega a una solución de centelleo
10 de tolueno/etanol (70:30) que contiene 3 g de 2,5-difeniloxa-
zol y 50 mg de p-bis [2-(4-metil-5-feniloxazolil)]benceno por
litro. La radiactividad en cada zona se determina en un espec-
trómetro de centelleo líquido Packard Tri-Carb.

15 Ensayo de la inflamación de la pata de la rata inducida por
la carragenina

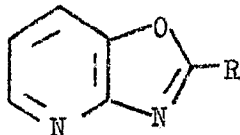
Protocolo

A unos grupos de 6 ratas macho (variedad Sprague Dawley
150±15 g) se administran por vía oral los compuestos de ensa-
yo una hora antes de inyectar 0,1 ml de una suspensión de car-
20 rragenina al 1 % en la superficie plantar de la pata trasera
derecha. Inmediatamente y de nuevo 3 horas más tarde, se mide
el volumen de la pata por el desplazamiento de mercurio y se
registra automáticamente. La diferencia entre los volúmenes
de inmersión y final constituye una medida del edema produci-
25 do. Los compuestos ensayados se suspenden o disuelven en Me-
thocel al 0,5 % mientras que los controles reciben solamente
el Methocel.

1

Resultados farmacológicos

5



10

15

20

25

30

R	Edema 30 mg/kg	Inhibición de la síntesis, PGE			
		10/ml	1/ml	0,5	0,2
2-fluorfenilo	64	90		33	
3-clorofenilo	32	87		23	
2-clorofenilo	38	86		36	
3-metoxifenilo	14	90		76	
2-metoxifenilo	9	73		32	
2-metilfenilo	0	89		20	
4-cloro-2-fluorfenilo	19	72		34	
2,5-difluorfenilo	18	80		14	
2,6-difluorfenilo	66			0	
3-etoxifenilo	14	97	41		
3-metilfenilo	19			28	
3,5-dimetoxifenilo	7	68	35	7	
2,3-dimetilfenilo	0			28	
2-cloro-3-metilfenilo		97			
3,5-dimetilfenilo	15		46		
3-terc-butil-5-metilfenilo				95	
3,5-di(terc-butil)fenilo				96	
2-metil-3-metoxifenilo				95	
6-metil-2-metil-3-clorofenilo				94	
3-yodo fenilo		84			
2-cloro-3-metoxifenilo				88	
3-flúor-2-metilfenilo				40	
3-cloro-5-metilfenilo		86			

Resultados farmacológicos (continuación)

1

5

R	Edema 30 mg/kg	Inhibición de la síntesis, PGE			
		10/ml	1/ml	0,5	0,2
3-terc-butilfenilo			98	95	
2-metil-3-clorofenilo	0	-	92	83	
3-cloro-2,5-dimetilfenilo		95	83	75	-
2-cloro-5-terc-butilfenilo		99			
3-terc-butil-5-metoxi					95

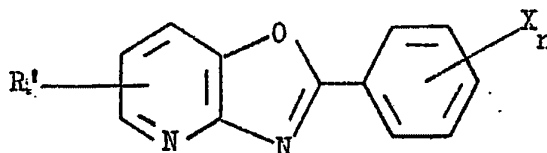
10

En resumen el 1^{er}. Certificado de Adición que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

15

1. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 415.678 por: Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de oxazolopiridinas, de fórmula:



20

donde n es un número entero de 1 a 3, los sustituyentes X pueden ser iguales o diferentes y

X es (a) alquilo inferior,

(b) alcoxi inferior,

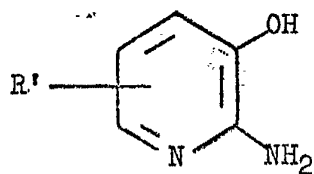
25

(c) halógeno o

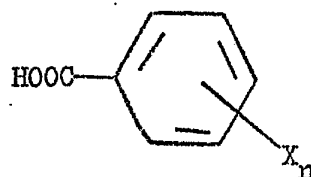
(d) trifluorometilo y

R' es hidrógeno o alquilo inferior, cuyas mejoras se caracterizan por calentar a 130-230°C, durante 5 minutos hasta una hora aproximadamente, una mezcla de compuestos I y II y ácido polifosfórico:

30



(I)



(II)

2. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 415.678 por: Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de oxazolopiridinas, según la Reivindicación 1 para la preparación de 2-(3-ter-butilfenil) oxazolo [4,5-b] piridina.

3. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 415.678 por: Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de oxazolopiridinas, según la Reivindicación 1 para la preparación de 2-(3,5-di-terc-butilfenil) oxazolo [4,5-b] piridina.

4. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 415.678 por: Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de oxazolopiridinas, según la Reivindicación 1 para la preparación de 2-(2-metil-3-clorofenil) oxazolo [4,5-b] piridina.

5. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 415.678 por: Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de oxazolopiridinas, según la Reivindicación 1 para la preparación de 2-(2-metil-3-metoxifenil) oxazolo [4,5-b] piridina.

6. Mejoras introducidas en el objeto de la patente principal Nº 415.678 por: Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de oxazolopiridinas, según la Reivindicación 1 para la preparación de 2-(3-metil-5-ter-butilfenil) oxazolo [4,5-b] piridina.

30

