



10	ES	11	NUMERO	12	A1
		21	450245		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			28-7-76		

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
	31	NUMERO			
		600.169	29-7-75		Estados Unidos

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			C07D		

64	TITULO DE LA INVENCION
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS OXAZOLOPIRIDINAS 2-SUSTITUIDAS	

71	SOLICITANTE (S)
MERCK & CO., INC.	

DOMICILIO DEL SOLICITANTE	
126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065 Estados Unidos	

72	INVENTOR (ES)
Norman P. Jensen, de nacionalidad estadounidense el cual ha cedido sus derechos a la compañía solicitante.	

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
D. BERNARDO UNGRIA GOLBURU	

RESUMEN DE LA INVENCION

1 Las oxazolo {4,5-b}piridinas sustituidas en la posi-
cion 2 con un grupo polihidrobicicloarilo son agentes anti-
inflamatorios tópicos. Se preparan por condensación de una
5 2-amino-3-hidroxipiridina con el compuesto carboxílico apro-
piado.

COMPENDIO DE LA INVENCION

10 Esta invención se refiere a nuevas oxazolopiridi-
nas 2-sustituidas, a su uso como medicamentos, a los procedi-
mientos para su preparación y a las composiciones farmacéuti-
cas que contienen los nuevos compuestos.

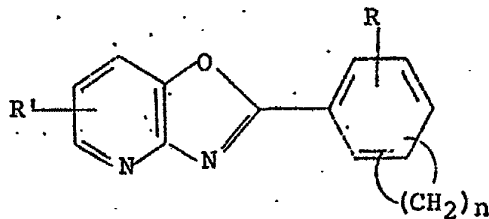
15 En particular, esta invención se refiere a nuevas
oxazolo{4,5-b}piridinas sustituidas en la posición 2, a pro-
cedimientos para su preparación, a su uso como anti-inflama-
torios tópicos y a las composiciones farmacéuticas que con-
tienen los nuevos compuestos.

20 Los anti-inflamatorios tópicos de esta invención
encuentran utilidad en las dermatosis como quemaduras sola-
res; dermatitis atópicas; dermatitis de contacto; eccema de
las manos y de los pies, incluida la disidrosis y el ponfolix;
eccema numular, neurodermatitis, lichen simplex crónicus; der-
matitis eccematosa; liquen plano; eccema infantil; psoriasis;
dermatitis seborreica; otitis externa; dermatitis estásica;
picaduras de insectos; dermatitis exfoliativa; dermatitis
25 actínica aguda; queilitis; dermatitis micósica eccematoide;
eccema alimentario; excoriaciones neuróticas; cirugía post-
anal; prurito con liquenificación; prurito anogenital; inter-
trigo; miliaria y escoceduras de los pañales. Los únicos agen-
tes anti-inflamatorios actualmente empleados para el trata-
30 miento terapéutico de estas condiciones son los esteroides

1 anti-inflamatorios y en pequeño grado la fenilbutazona. Estos
son los mismos agentes anti-inflamatorios comúnmente empleados
sistémicamente para el tratamiento de las enfermedades infla-
matorias y, ya se utilicen sistémica o tópicamente, todos
5 ellos manifiestan sus conocidos efectos secundarios indesea-
bles.

Sorprendentemente, se ha encontrado que los nuevos
compuestos de esta invención son potentes agentes anti-infla-
matorios, como se determina midiendo su capacidad para inhibir
10 la prostaglandin-sintetasa pero sistémicamente presentan un
bajo grado de actividad anti-inflamatoria, como puede medirse
por el ensayo de la inflamación de la pata de la rata induci-
da por carragenina, presumiblemente debido a su rápido meta-
bolismo. Por lo tanto, los nuevos compuestos de esta inven-
15 ción están esencialmente desprovistos de efectos secundarios
sistémicos indeseables pero son potentes agentes anti-inflama-
torios tópicos, profilácticos y terapéuticos, como confirma
su capacidad para evitar o curar el eritema ultravioleta (que-
madura solar).

20 Los nuevos compuestos de esta invención tienen la si-
guiente fórmula estructural:



25

donde:

n es 3-5;

R es (1) hidrógeno,

30

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

1

(3) alquilo inferior, especialmente alquilo C₁₋₅ o

(4) alcoxi inferior, especialmente alcoxi C₁₋₅;

R' es (1) hidrógeno o

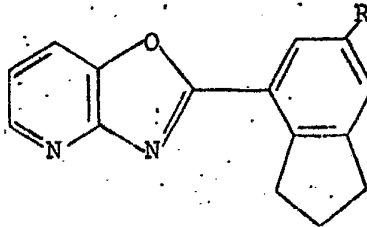
(2) alquilo inferior, especialmente alquilo C₁₋₅ y

5

-(CH₂)_n- está unido a átomos de carbono adyacentes del grupo benzo.

Una realización preferida de los nuevos compuestos de esta invención son los compuestos de fórmula:

10



donde R es alquilo inferior.

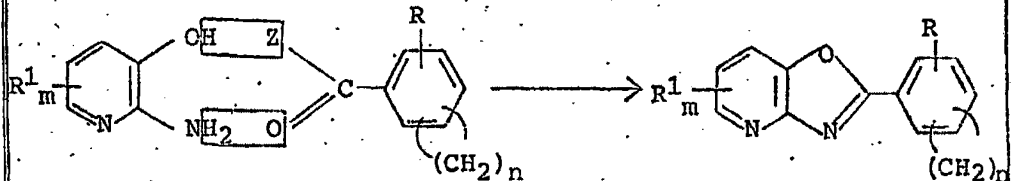
15

Los compuestos de esta invención pueden ser preparados mediante una ciclación-condensación de una amino-hidroxipiridina con un ácido carboxílico, un anhídrido o un haluro

20

de ácido, de fórmula $R-C(=O)-Z$, donde Z es -OH, $R-C(=O)-$ o haluro, de acuerdo con la siguiente ecuación:

25



30

Dependiendo del agente de condensación empleado, la reacción puede parecer como un cierre de anillo concertado en una etapa o como un proceso en dos etapas que comprende como primera etapa la formación de una amida, seguida del cierre del anillo de la amida para formar el anillo oxazolo. En muchos casos se

1 ha encontrado aconsejable y conveniente aislar la amida intermedia y cerrar el anillo en una segunda etapa discreta.

5 Las oxazolopiridinas pueden ser preparadas en general por condensación de una (amino)hidroxipiridina con un anhídrido, con o sin la influencia de un agente de condensación como ácido polifosfórico. En cualquier caso, la amino-
10 hidroxipiridina se mezcla con alrededor de 1 a 3 equivalentes molares del anhídrido y se calienta la temperatura de reflujo durante 5 a 30 minutos aproximadamente. Después de enfriar algo, se descomponen el exceso de ácido polifosfórico y de anhídrido y el producto se aísla por técnicas habituales.

15 Las oxazolopiridinas también pueden ser preparadas por condensación de la (amino)hidroxipiridina apropiada con un ácido carboxílico, bajo la influencia del ácido polifosfórico. Se calienta durante unos 5 minutos a unas 2 horas, a una temperatura de 100° a 300°C aproximadamente, preferiblemente entre unos 130° y 230°C, una mezcla de la piridina y un ligero exceso de un ácido carboxílico, en presencia de ácido polifosfórico. El ácido polifosfórico se descompone con agua y el producto deseado se obtiene alcalinizando la solución.

20 Las oxazolopiridinas pueden ser preparadas a través de una amida intermedia por reacción de un haluro de ácido con la (amino)hidroxipiridina apropiada, de preferencia en cantidades aproximadamente equimoleculares, en presencia de un aceptor de ácido. Puede utilizarse cualquiera de los aceptores de
25 ácido comunes normalmente 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 puede utilizarse como medio de reacción otro disolvente
30

1 orgánico inerte como dimetilformamida, benceno, dioxano, gli-
ma, diglima o similares. La amida producida en la reacción
anterior se somete después a un cierre de anillo para for-
mar una oxazolopiridina, mediante reflujo de una mezcla de
5 la misma y un agente de condensación como oxicloruro de fósfo-
ro, durante 1 a unas 20 horas o calentando la amida con
ácido polifosfórico a unos 100-300°C, preferiblemente a unos
130-230°C, durante 5 a 60 minutos aproximadamente. Otros agen-
tes de condensación que pueden utilizarse en lugar del oxi-
10 cloruro de fósforo son el pentóxido de fósforo, oxibromuro
de fósforo, cloruro de tionilo y tribromuro de fósforo.

En el nuevo método de tratamiento de esta invención,
se administra directamente sobre la zona de la piel que está
inflamada o está expuesta a un estímulo inflamatorio una com-
15 posición farmacéutica destinada a uso tópico y conteniendo
un compuesto nuevo de esta invención.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención
pueden ser cremas, unguentos, geles, soluciones o suspensio-
nes comúnmente empleados para la aplicación tópica y contie-
20 nen alrededor de 0,01 a 2,0 %, preferiblemente alrededor de
0,1 % en peso de compuesto activo en mezcla con un vehículo
adecuado.

Una composición farmacéutica típica se prepara como
sigue: se agregan alrededor de 2,60 g de hidroxipropilcelulo-
25 sa a una solución de 0,05 g de edetato disódico en 13,00 g de
agua purificada mientras se agita la mezcla y se mantiene la
temperatura a unos 60°C y después se prosigue la agitación
hasta que la hidroxipropilcelulosa está completamente disper-
sa y mojada. A la mezcla dispersa resultante se añade con
30 agitación una solución que contiene 0,1 g de ingrediente acti-

1 vo dispersado en una mezcla de 30,00 g de alcohol isopro-
pílico anhidro y 54,25 g de propilenglicol. La mezcla gelifi-
cada resultante se agita fuertemente a la temperatura ambien-
te durante un periodo de 15 minutos aproximadamente, forman-
do con ello una composición farmacéutica adecuada para el
5 tratamiento de las condiciones inflamatorias tópicas.

Los siguientes ejemplos describen la síntesis quí-
mica de varios compuestos específicos de esta invención y la
preparación de ciertas composiciones farmacéuticas. No pre-
tenden limitar el alcance de la invención a los compuestos
10 y formulaciones específicamente citados sino más bien propor-
cionar directrices adecuadas para permitir al experto en la
técnica la preparación de cualquiera de los compuestos o for-
mulaciones dentro del alcance genérico de la invención y sus
equivalentes evidentes.
15

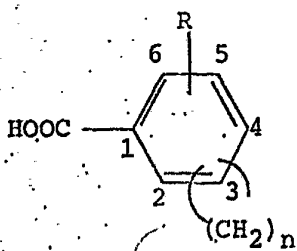
EJEMPLO 1

2-(5,6,7,8-Tetrahidronaft-1-il)oxazolo{4,5 b}piridina

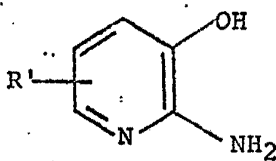
Una mezcla de 15,5 g (0,141 moles) de 2-amino-3-hi-
droxipiridina, 25,0 g (0,141 moles) de ácido 5,6,7,8-tetrahi-
20 dronaftalen-1-carboxílico y 75 g de ácido polifosfórico se
introduce en un baño de aceite a unos 100°C y se calienta a
180°C durante un periodo de 70 minutos. La mezcla se vierte
en 1 litro de agua de hielo y se ajusta a pH 6 con bicarbona-
to sódico sólido y finalmente a pH 10 con hidróxido amónico
25 concentrado. Se añaden 500 ml de cloruro de metileno y se con-
tinúa agitando durante 2 horas. Se separa la fase acuosa y
se extrae dos veces con 250 ml cada vez de cloruro de metile-
no. Los extractos combinados se secan sobre sulfato magnési-
co, se filtran y concentran a sequedad para dar 30,0 g de pro-
30 ducto, p.f. 87-90°C. Por recristalización en 300 ml de ciclo-

1 hexano se obtienen 24,2 g de 2-(5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)-
oxazolo[4,5-b]piridina, p.f. 88-91°C.

5 Empleando esencialmente el procedimiento descrito
en el Ejemplo 1 pero sustituyendo el ácido 5,6,7,8-tetrahi-
dronaftalen-1-carboxílico allí utilizado por un equivalente
molar de un ácido carboxílico de fórmula:

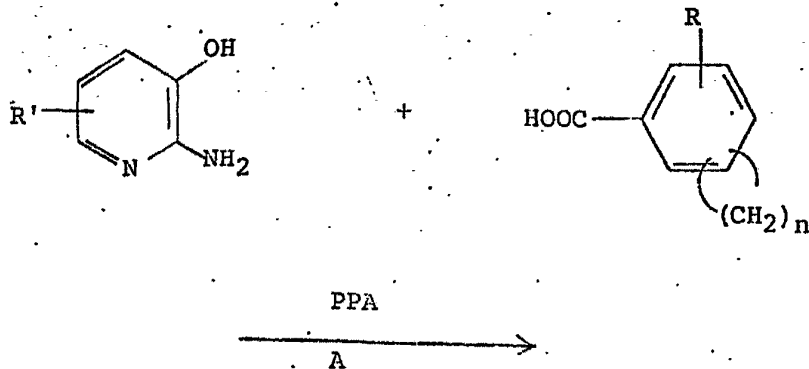


y una piridina de fórmula:



20 descritos en la Tabla I, se obtienen las oxazolo[4,5-b]piri-
dinas 2-sustituídas también descritas en la Tabla I, de acuer-
do con la ecuación I.

20 ECUACION I



30

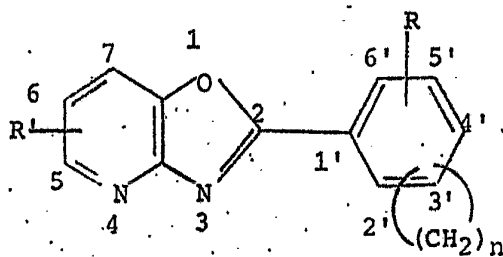


TABLA I

R'	R	-(CH ₂) _n -	P.f.
H	H	3'-(CH ₂) ₄ -4'	119-121
H	H	2'-(CH ₂) ₃ -3'	94- 96
H	H	3'-(CH ₂) ₃ -4'	
5-CH ₃	H	2'-(CH ₂) ₃ -3'	
H	H	2'-(CH ₂) ₅ -3'	
5-CH ₃	5'-C(CH ₃) ₃	2'-(CH ₂) ₃ -3'	181-183°

EJEMPLO 2

2-(3-Cloro-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)oxazolo[4,5-b]piridina

Etapa A: Preparación de ácido 3-nitro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico

Se enfrían a 2°C 150 ml de ácido nítrico rojo fumante y se añaden poco a poco, a lo largo de media hora, 27,3 g de ácido 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico, agitando y manteniendo la temperatura a 2-6°C. Al cabo de otros 45 minutos a unos 5°C, la mezcla se vierte en 1500 ml de hielo machacado. Se recoge el precipitado y se lava bien cinco veces con 500 ml de agua cada vez. El precipitado seco se calienta con unos 200 ml de benceno. Se recoge la materia insoluble y se recristaliza en acetato de etilo para dar ácido 3-nitro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico, p.f. 209-

1 212°C.

Etapa B: Preparación de ácido 3-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico

5 El compuesto nitro de la Etapa A (2,72 g) se hidrogena en 50 ml de metanol sobre 200 mg de paladio al 5 % en carbón. Se separa el catalizador sobre un filtro y el filtrado se evapora a sequedad para dar 2,23 g de ácido 3-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico, p.f. 178-180°C.

10

Etapa C: Preparación de ácido 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico

15

Una suspensión de 2,2 g del compuesto amino de la Etapa B en 12 ml de ácido clorhídrico 6N se enfría a 2°C y se añade una solución de 0,87 g de nitrito sódico en 3 ml de agua, a lo largo de 15 minutos, mientras se mantiene la temperatura igual o menor a 5°C. Al cabo de otros 10 minutos a unos 5°C, se vierte sobre una solución enfriada con hielo de 1,50 g de cloruro cuproso en 7 ml de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se agita durante 2 horas a unos 30°C.

20

Se recoge el precipitado, se lava con agua y se seca para dar 2,3 g de producto crudo, p.f. 130-140°C. Este se disuelve en benceno, se trata con sulfato magnésico, carbón activo y tierra de diatomeas, se filtra y se concentra a sequedad. El residuo se recristaliza en 20 ml de ciclohexano para dar 1,04 g de ácido 3-cloro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico, p.f. 148-151,5°C.

25

Etapa D: Preparación de 2-(3-cloro-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)oxazolo(4,5-b)piridina

30

Se calienta a 210°C durante 45 minutos una mezcla de 0,98 g del producto de la Etapa C, 0,55 g de 2-amino-3-hidroxipiridina y 13 g de ácido polifosfórico, se vierte sobre 200 ml.

1 de agua de hielo y se agita durante una hora. Se recoge el precipitado, se lava con agua y solución diluida de hidróxido sódico y se extrae con 20 ml de benceno caliente. El benceno se evapora a sequedad y el residuo se recrystaliza en ciclohexano para dar 0,68 g de 2-(3-cloro-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)oxazolo(4,5-b)piridina, p.f. 129,5-131,5°C.

EJEMPLO 3

2-(4-Flúor-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-5-metiloxazolo(4,5-b)piridina

10 Etapa A: Preparación de ácido 4-nitro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico

15 Empleado esencialmente el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Etapa A, pero sustituyendo el ácido 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico allí utilizado por una cantidad equimolecular de ácido 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico, se obtiene ácido 4-nitro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico.

20 Etapa B: Preparación de ácido 4-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico

25 Empleado el procedimiento del Ejemplo 2, Etapa B, pero sustituyendo el ácido 3-nitro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico allí utilizado por una cantidad equimolecular de ácido 4-nitro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico, se obtiene ácido 4-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico.

Etapa C: Preparación de ácido 4-flúor-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico

30 Se agita y se calienta a reflujo durante 15 horas una mezcla de 9,55 g de ácido 4-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico, 100 ml de metanol y 5 ml de ácido clorhídrico

1 concentrado.

La mezcla se concentra a vacío y el residuo se recoge en 200 ml de éter. La capa etérea se lava con solución de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra a sequedad.

5 El residuo se agita en 25 ml de ácido clorhídrico concentrado, se enfría a -2°C y se trata con 0,050 moles de nitrito sódico en 15 ml de agua, a lo largo de un periodo de 15 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de 5°C . Al

10 cabo de media hora a 0°C , se añade rápidamente una solución de 0,055 moles de ácido bórico en 0,2 moles de ácido fluorhídrico al 60 %, manteniendo la temperatura por debajo de 7°C . Al cabo de media hora a 5°C se recoge el sólido resultante en un filtro, se lava con 15 ml de agua fría, 15 ml de metanol y

15 10 ml de éter y se seca a la temperatura ambiente y a una presión de 50 micras. Este material se descompone después en un matraz de 250 ml mediante la aplicación cuidadosa de una llama de gas hasta que se obtiene una masa fundida y cesa el desprendimiento de humos. Después el residuo se extrae cinco veces con 20 ml cada vez de cloroformo. Se filtran los extractos

20 clorofórmicos y se concentran hasta dar un residuo que se calienta a reflujo y se agita con 0,06 moles de hidróxido potásico en 20 ml de agua y 10 ml de etanol, durante 24 horas. La mezcla se concentra para separar el etanol, se filtra después de tratarla con carbón activo y se acidula con ácido clorhídrico diluido. Se recoge el precipitado y se recristaliza en

25 ciclohexano para dar ácido 4-flúor-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico.

30 Etapa D: Preparación de 2-(4-flúor-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)-5-metiloxazolo{4,5-b}piridina

1 Empleado esencialmente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 1 pero sustituyendo la 2-amino-3-hidroxipiridina
y el ácido 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico allí uti-
lizados por cantidades equimoleculares de 2-amino-3-hidroxi-6-
5 metilpiridina y de ácido 4-flúor-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-
carboxílico, respectivamente, se obtiene 2-(4-flúor-5,6,7,8-
tetrahidronaft-2-il)-5-metiloxazolo{4,5-b}piridina.

EJEMPLO 4

10 5-(1-Metilpropil)-2-(4-metil-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)oxa-
zolo{4,5-b}piridina

Etapa A: Preparación de 2-amino-3-hidroxi-6-(1-metilpropil)pi-
ridina

15 Se hidrogenan 23 g de 6-(1-metilpropil)-3-hidroxi-2-
nitropiridina en 450 ml de metanol sobre 1 g de catalizador
de paladio al 5 % en carbón, durante 3 horas. El catalizador
se separa sobre un filtro y el filtrado se concentra a seque-
dad para dar 2-amino-3-hidroxi-6-(1-metilpropil)piridina.

Etapa B: Preparación de 5-(1-metilpropil)-2-(4-metil-5,6,7,8-
tetrahidronaft-1-il)oxazolo{4,5-b}piridina

20 Empleado esencialmente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 1 pero sustituyendo la 2-amino-3-hidroxipiridina
y el ácido 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico allí uti-
lizados por cantidades equimoleculares de 2-amino-3-hidroxi-
6-(1-metilpropil)piridina y de ácido 4-metil-5,6,7,8-tetrahi-
25 dronaftalen-1-carboxílico, respectivamente, se obtiene 5-(1-
metilpropil)-2-(4-metil-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)oxazolo
{4,5-b}piridina.

EJEMPLO 5

2-(6-Bromo-indan-4-il)oxazolo{4,5-b}piridina

30 Etapa A: Preparación de ácido 6-nitroindan-4-carboxílico

1 Empleado esencialmente el procedimiento descrito en
el Ejemplo 2, Etapa A, pero sustituyendo el ácido 5,6,7,8-te-
trahidronaftalen-1-carboxílico allí utilizado por una canti-
dad equimolecular de ácido indan-4-carboxílico, se obtiene
5 ácido 6-nitroindan-4-carboxílico.

Etapa B: Preparación de ácido 6-aminoindan-4-carboxílico

 Empleado esencialmente el procedimiento descrito
en el Ejemplo 2, Etapa B, pero sustituyendo el ácido 3-nitro-
5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico allí utilizado por
10 una cantidad equimolecular de ácido 6-nitroindan-4-carboxíli-
co, se obtiene ácido 6-aminoindan-4-carboxílico.

Etapa C: Preparación de ácido 6-bromoindan-4-carboxílico

 Se agita y se enfría a 0°C una mezcla de 0,03 moles
de ácido 6-aminoindan-4-carboxílico y 30 ml de ácido clorhí-
15 drico 6N y se añade gota a gota, durante un periodo de tiempo
de 15 minutos, una solución de 0,03 moles de nitrito sódico
en 10 ml de agua, manteniendo la temperatura por debajo de
4°C. Al cabo de 15 minutos a 1°C, se añade una solución enfri-
da con hielo de 0,04 moles de bromuro cuproso en 20 ml de
20 ácido clorhídrico concentrado. Después de agitar durante 4 ho-
ras a la temperatura ambiente, se recoge el precipitado, se
lava con agua, se seca y se recristaliza en ciclohexano para
dar ácido 6-bromoindan-4-carboxílico.

Etapa D: Preparación de 2-(6-bromo-indan-4-il)oxazolo{4,5-b}
piridina

 Empleado el procedimiento del Ejemplo 1 pero susti-
tuyendo el ácido 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico
allí utilizado por una cantidad equimolecular de ácido 6-bro-
25 moindan-4-carboxílico, se obtiene 2-(6-bromoindan-4-il)oxazo-
30 lo{4,5-b}piridina.

EJEMPLO 6

5-Etil-2-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)oxazolo{4,5-b} piridina

Etapa A: Preparación de ácido 3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico

Se agitan y se calientan a reflujo 0,02 moles de ácido 3-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico en 1300 ml de ácido sulfúrico al 14 % y se añade gota a gota, durante un periodo de 15 minutos, una solución de 0,022 moles de nitrito sódico en 200 ml de agua. Se enfría la mezcla y se extrae diez veces con 250 ml cada vez de cloruro de metileno. Los extractos se combinan, se secan sobre sulfato magnésico y se concentran a vacío para dar ácido 3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico crudo.

Etapa B: Preparación de ácido 3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico

Una mezcla de 0,02 moles de ácido 3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico y 40 ml de solución de hidróxido sódico 2N se trata con 0,04 moles de sulfato de dimetilo durante un periodo de 5 minutos y la mezcla se agita durante 24 horas. La mezcla se lava tres veces con 50 ml de éter cada vez y se acidula con ácido clorhídrico diluido. Se recoge el precipitado, se lava con agua, se seca a la temperatura ambiente y a una presión de 100 micras y se recrystaliza en ciclohexano.

Etapa C: Preparación de 5-etil-2-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)oxazolo{4,5-b}piridina

Empleando el procedimiento del Ejemplo 1 pero sustituyendo el ácido 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico y la 2-amino-3-hidroxipiridina allí utilizados por cantidades equi-

1 moleculares de ácido 3-metoxi-,5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico y 2-amino-6-etil-3-hidroxipiridina, respectivamente, se obtiene 5-etil-2-(3-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il)oxazolo{4,5-b}piridina.

5 EJEMPLO 7

2-(4-Propoxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)oxazolo{4,5-b}piridina

Etapa A: Preparación de ácido 4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico

10 Empleado el procedimiento del Ejemplo 6, Etapa A, pero sustituyendo el ácido 3-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico allí utilizado por una cantidad equimolecular de ácido 4-amino-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico, se obtiene ácido 4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico.

15 Etapa B: Preparación de ácido 4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico

20 Empleado el procedimiento del Ejemplo 6, Etapa B, pero sustituyendo el ácido 3-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico allí utilizado por una cantidad equimolecular de ácido 4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico, se obtiene ácido 4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico.

25 Etapa C: Preparación de 2-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)oxazolo{4,5-b}piridina

30 Empleado el procedimiento del Ejemplo 1 pero sustituyendo el ácido 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-carboxílico allí utilizado por una cantidad equimolecular de ácido 4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico, se obtiene 2-(4-metoxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)oxazolo{4,5-b}piridina.

1 Etapa D: Preparación de 2-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-
5 2-il)oxazolo(4,5-b)piridina

Se disuelven 5,0 g del producto de la Etapa C en 500 ml de benceno, se añaden rápidamente 50 g de cloruro de aluminio y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar se decanta el benceno para separarlo de una goma insoluble. Se añade hielo cuidadosamente a la goma para descomponer el exceso de cloruro de aluminio, se agregan 100 ml de benceno y la mezcla se agita durante 3 horas. Se recoge el precipitado, se lava con agua y se seca para dar 2-(4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)oxazolo(4,5-b)piridina.

10 Etapa E: Preparación de 2-(4-propoxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-
15 2-il)oxazolo(4,5-b)piridina

Una solución de 5,0 milimoles del producto de la Etapa D en 5 ml de dimetilformamida se trata con 5,0 milimoles de una emulsión de hidruro sódico en aceite mineral. Después de agitar durante 10 minutos, se añade 1,0 g de yoduro de propilo. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se concentra a vacío para separar la dimetilformamida. Se añaden 10 ml de agua al residuo y el sólido se recoge y recristaliza en ciclohexano para dar 2-(4-propoxi-5,6,7,8-tetrahidronaft-2-il)oxazolo(4,5-b)piridina.

20 EJEMPLO 8

25 2-(6-Terc-butilindan-4-il)oxazolo(4,5-b)piridina

Una mezcla de 6,0 g de ácido polifosfórico, 0,5 g de ácido 6-terc-butilindan-4-carboxílico y 6,25 g de 2-amino-3-hidroxipiridina bajo nitrógeno se introduce en un baño de aceite a 150°C. Después de agitar durante unos 15 minutos a esta temperatura, la masa fundida se vierte en 100 ml de

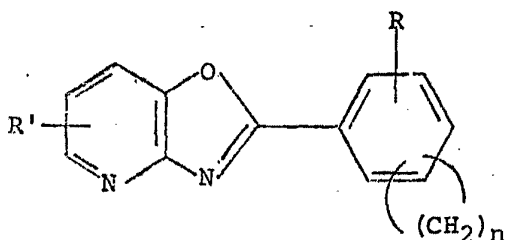
30

1 agua de hielo. El precipitado se recoge en un filtro y se
agita en 25 ml de solución de hidróxido sódico 2,5N duran-
te 10 minutos. Se recoge la materia insoluble en un filtro,
se lava con agua y se seca al aire para dar 300 mg de pro-
5 ducto crudo. Este se disuelve en 50 ml de ciclohexano, se
trata con carbón activo, se filtra, se concentra hasta unos
20 ml y se enfría para cristalizar 100 mg de 2-(6-terc-butil-
indan-4-il)oxazolo{4,5-b}piridina, p.f. 198-200°C.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevas oxa-
zolopiridinas 2-sustituídas de fórmula estructural:



donde

- 20 R es (1) hidrógeno,
(2) halógeno,
(3) alquilo inferior o
(4) alcoxi inferior;

R' es (1) hidrógeno o

- 25 (2) alquilo inferior;

n es 3, 4 o 5 y

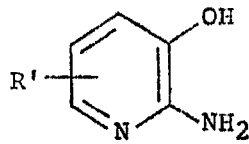
-(CH₂)_n- está unido a átomos de carbono adyacentes del

grupo benzo:

cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar

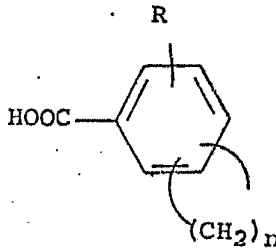
30 una amino-hidroxi piridina de fórmula:

1



5

con un ácido carboxílico de fórmula:



10

a 100-300°C, durante 5 minutos a 2 horas, en presencia de ácido polifosfórico, para producir la correspondiente reacción de ciclación-condensación y alcalinizar la solución resultante para obtener el producto deseado.

15

2.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde R' es hidrógeno, n es 3 y R alquilo inferior y se encuentra en posición meta.

20

3.- Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el nombre del compuesto obtenido es 2-(6-terc-butilindan-4-il)oxazolo{4,5-b} piridina.

4.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS OXAZOLO-PIRIDINAS 2-SUSTITUIDAS ".

25

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de diecinueve páginas mecanografiadas.

30

Madrid, 28 de Julio de 1976

BERNARDO JUNGUÍA

P.P.