

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 29094 B1**
- (51) Cl. internationale : **C07D 263/32; A61K 31/41; A61P 3/00**
- (43) Date de publication : **03.12.2007**
-
- (21) N° Dépôt : **29988**
- (22) Date de Dépôt : **12.06.2007**
- (30) Données de Priorité : **15.12.2004 DE 10 2004 060 227.1**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/EP2005/012800 01.12.2005**
- (71) Demandeur(s) : **SANOVI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, BRUNINGSTRASSE 50 65929 FRANKFURT AM MAIN (DE)**
- (72) Inventeur(s) : **HOLLA, Wolfgang ; HOERLEIN, Rolf-Ludwig ; KULITZSCHER, Berndt ; LAUX, Wolfgang ; STUEDEMANN, Thomas ; TAPPERTZHOFEN, Christoph ; SCHEFFER, Robert, J., H.**
- (74) Mandataire : **CABINET AKSIMAN**
-
- (54) Titre : **PROCEDE DE FABRICATION D'OXAZOLES PAR CONDENSATION D'ALDEHYDES AROMATIQUES AVEC DES alpha-CETOXIMES AFIN DE PRODUIRE DES N-OXYDES ET REACTION CONSECUTIVE AVEC DES DERIVES D'ACIDE ACTIVES**
- (57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE UN PROCÉDÉ DE FABRICATION D'OXAZOLES REPRÉSENTÉS PAR LA FORMULE (IV), PAR CONDENSATION D'ALDÉHYDES AROMATIQUES AVEC DES \$G(A)-CÉTOXIMES AFIN DE PRODUIRE DES N-OXYDES ET RÉACTION CONSÉCUTIVE AVEC DES DÉRIVÉS D'ACIDE ACTIVÉS. L'INVENTION CONCERNE ÉGALEMENT UN PROCÉDÉ DE FABRICATION D'OXAZOLES PAR CONDENSATION D'ALDÉHYDES AROMATIQUES AVEC DES \$G(A)-CÉTOXIMES AFIN DE PRODUIRE DES N-OXYDES SOUS LA FORME DE LEURS SELS ET BASES LIBRES ET RÉACTION CONSÉCUTIVE AVEC DES DÉRIVÉS D'ACIDE ACTIVÉS AFIN DE PRODUIRE DES OXAZOLES SOUS LA FORME DE LEURS SELS ET BASES LIBRES.

ABREGE

L'invention concerne un procédé de fabrication d'oxazoles représentés par la formule (IV), par condensation d'aldéhydes aromatiques avec des β (a)-cétoximes afin de produire des N-oxydes et réaction consécutive avec des dérivés d'acide activés. L'invention concerne également un procédé de fabrication d'oxazoles par condensation d'aldéhydes aromatiques avec des β (a)-cétoximes afin de produire des N-oxydes sous la forme de leurs sels et bases libres et réaction consécutive avec des dérivés d'acide activés afin de produire des oxazoles sous la forme de leurs sels et bases libres.

CAUTION: THIS COPY CONTAINS
CONFIDENTIAL INFORMATION
DATE: 01/12/2000 10:00 AM
BY: [Signature] 01 05 50
Fax: (212 22) 37 84 53

2 9 0 9 4

3 DEC 2007

Description

Procédé de fabrication d'oxazoles par condensation d'aldéhydes aromatiques avec
5 des α -cétoximes afin de produire des N-oxydes et réaction consecutive avec des
dérivés d'acide activés

L'invention concerne un procédé pour la préparation d'oxazoles par condensation
d'aldéhydes avec des α -cétoximes pour l'obtention de N-oxydes sous la forme de
10 leurs sels ou sous forme de bases libres et réaction subséquente avec des dérivés
d'acides activés, pour l'obtention d'oxazoles sous la forme de leurs sels ou sous
forme de bases libres, en particulier la condensation entre des aldéhydes
aromatiques et des α -cétoximes suivie de la réaction d'halogénures de thionyle
inorganiques ou d'halogénures de sulfonyle organiques, pour l'obtention de
15 chlorométhylloxazoles.

L'invention permet la préparation d'oxazoles de grande pureté et avec un haut
rendement. Les oxazoles sont d'intéressants produits intermédiaires dans la
synthèse de substances pharmaceutiquement actives, par exemple des agonistes
20 de PPAR (récepteur activé par le proliférateur du peroxydome). Des exemples
appropriés d'agonistes de PPAR sont décrits, entre autres, dans WO 03/020269,
WO 2004/075815, WO 2004/076447, WO 2004/076428, WO 2004/076426,
WO 2004/076427, DE 102004039533.0, DE 102004039532.2, DE 102004039509.8.
Ces derniers sont des médicaments qui ont un effet positif à la fois sur le
25 métabolisme des lipides et sur le métabolisme du glucose.

La condensation d'aldéhydes aromatiques avec des α -cétoximes, pour l'obtention de
N-oxydes, et la réaction subséquente avec des dérivés d'acides activés, pour
l'obtention d'oxazoles, sont connues en soi.

30 Pour la conversion des N-oxydes en les oxazoles, la littérature décrit les réactifs
chlorure de phosphore-(III) (PCl_3) et oxychlorure de phosphore (POCl_3) et, dans une
variante, anhydride acétique ($(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{O}$) (Y. Goto, M. Yamazaki, M. Hamana,

Chem. Pharm. Bull. 19 (1971) 2050, et les références qui y sont citées). Ces réactifs ne sont pas largement applicables et fréquemment ne donnent pas de produits ou bien conduisent à des produits fortement contaminés qui ne peuvent être obtenus à un degré suffisant de pureté qu'avec de faibles rendements et d'une façon coûteuse et incommode, par exemple par des processus chromatographiques.

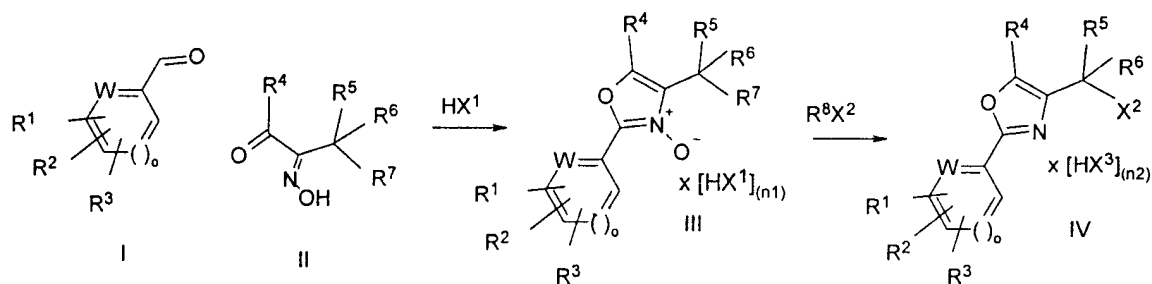
Les conditions réactionnelles décrites requièrent l'isolement des N-oxydes. Pour des N-oxydes à potentiel de décomposition exothermique, cela représente un risque considérable pour la sécurité et empêche la mise en pratique du procédé à l'échelle industrielle.

On a découvert à présent de façon inattendue que la transformation des N-oxydes en les halogénométhylloxazoles se déroulait de façon étonnamment aisée avec un rendement élevé et une grande pureté à l'aide d'halogénures de thionyle inorganiques ou d'halogénures de sulfonyle organiques.

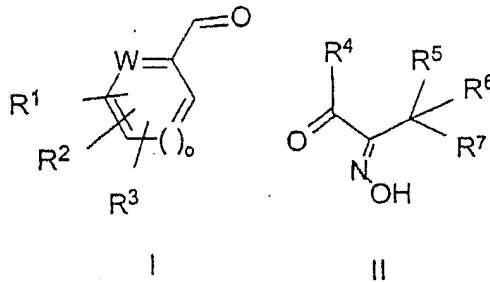
Bien que cela ait été inattendu sur la base des remarques dans la littérature, dans certains cas les halogénométhylloxazoles précipitent nettement, directement dans le mélange réactionnel, sous la forme de la base libre ou sous forme de sels.

De façon inattendue pour des N-oxydes à potentiel de décomposition exothermique, il a été possible de parvenir à la fois à une préparation sûre en solution diluée et à la réaction directe subséquente de la solution, pour obtenir les halogénométhylloxazoles.

En conséquence, l'invention concerne un procédé pour la préparation de composés de formule IV au moyen d'une conversion d'aldéhydes aromatiques de formule I à l'aide d' α -cétoximes de formule II par l'intermédiaire de N-oxydes de formule III, en halogénométhylloxazoles de formule IV,



comprenant la conversion des aldéhydes aromatiques de formule I, à l'aide des α -cétoximes de formule II



5

formules dans lesquelles :

R¹ est H, un groupe alkyle en C₁-C₆, F, Cl, Br, I, un groupe O-alkylène(C₀-C₈)-H, CF₃, OCF₃, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, aryle en C₆-C₁₀, O-aryle en C₆-C₁₀, O-alkylène(C₁-C₄)-aryle(C₆-C₁₀), NO₂, COOR⁹, CONR¹⁰R¹¹, SH, ou NR¹⁰R¹¹, le radical aryle étant non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par F, Cl, Br, I, alkyle en C₁-C₄, O-alkyle(C₁-C₄) ou CF₃ ;

10

15

où R⁹ est H, Li, Na, K, 1/2Mg, 1/2Ca, des ions ammonium ions qui sont non substitués ou mono-, di- ou trisubstitués par alkyle en C₁-C₄, ou est un groupe alkyle en C₁-C₈,

20

R¹⁰ et R¹¹ représentent chacun indépendamment H, un groupe alkyle en C₁-C₅, phényle ou CH₂-phényle,

le radical phényle étant non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par F, Cl, Br, I, alkyle en C₁-C₄, O-alkyle en C₁-C₄ ou CF₃ ;

ou

25

R¹⁰ et R¹¹ forment ensemble un groupe alkylène en C₄-C₅, dans lequel un groupe CH₂ peut être remplacé par O, S, NH, N-CH₃ ou N-benzyle ;

R² est H, un groupe alkyle en C₁-C₆, F, Cl, Br, I, un groupe
O-alkylène(C₀-C₈)-H, CF₃, OCF₃, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, aryle en
C₆-C₁₀, O-aryle en C₆-C₁₀, O-alkylène(C₁-C₄)-aryle(C₆-C₁₀), NO₂,
COOR⁹, CONR¹⁰R¹¹, SH, ou NR¹⁰R¹¹, le radical aryle étant non
5 substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par F, Cl, Br, I, alkyle en
C₁-C₄, O-alkyle(C₁-C₄) ou CF₃ ;

où R⁹, R¹⁰ et R¹¹ sont chacun tels que définis plus haut ;

10

R³ est H, un groupe alkyle en C₁-C₆, F, Cl, Br, I, un groupe
O-alkylène(C₀-C₈)-H, CF₃, OCF₃, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, aryle en
C₆-C₁₀, O-aryle en C₆-C₁₀, O-alkylène(C₁-C₄)-aryle(C₆-C₁₀), NO₂,
COOR⁹, CONR¹⁰R¹¹, SH, ou NR¹⁰R¹¹, le radical aryle étant non
15 substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par F, Cl, Br, I, alkyle en
C₁-C₄, O-alkyle(C₁-C₄) ou CF₃ ;

où R⁹, R¹⁰ et R¹¹ sont chacun tels que définis plus haut ;

20 W est CH, N, si o = 1 ;

W est O, S, NR¹², si o = 0 ;

o est 0 ou 1 ;

25

R¹² est H, un groupe alkyle en C₁-C₆, alkylène(C₁-C₆)-phényle, phényle ;

R⁴ est H, un groupe alkyle en C₁-C₈, cycloalkyle en C₃-C₈,
alkylène(C₁-C₃)-cycloalkyle(C₃-C₈), phényle,
30 alkylène(C₁-C₃)-phényle, hétéroaryle en C₅-C₆,
alkylène(C₁-C₃)-hétéroaryle(C₅-C₆) ou alkyle en C₁-C₃ qui est

Handwritten signature

partiellement ou totalement substitué par F, ou COOR⁹,
 CONR(10)R(11) ;
 où R⁹, R¹⁰ et R¹¹ sont tels que définis plus haut ;

5 R⁵ et R⁶ représentent chacun indépendamment
 H, un groupe alkyle en C₁-C₈, F, Cl, Br, I, O-alkylène(C₀-C₈)-H,
 O-aryle en C₆-C₁₀, O-alkylène(C₁-C₄)-aryle(C₆-C₁₀), COOR⁹,
 CONR¹⁰R¹¹, SH ou NR¹⁰R¹¹,

où R⁹, R¹⁰, R¹¹ sont chacun tels que définis plus haut ;

10

ou

R⁵ et R⁶ forment ensemble

un groupement alkylène en C₄-C₅, dans lequel un groupe CH₂ peut être
 remplacé par O, S, NH, N-CH₃ ou N-benzyle ;

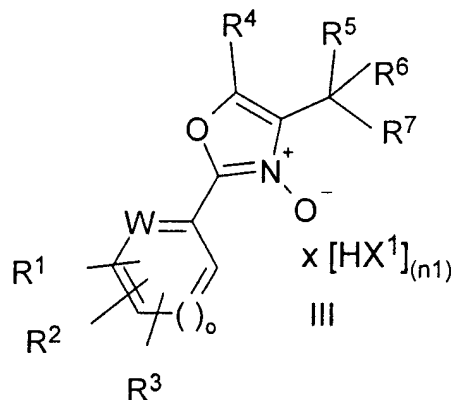
15

R⁷ est H ou un groupe alkyle en C₁-C₈ ;

en présence d'acides HX¹, par exemple HCl, HBr, H₂SO₄, H₃PO₄, HOCCF₃,
 HOCCCl₃, HO₃SCF₃, HO₃SCH₃, HO₃SC₆H₅, HO₃S-C₆H₄-p-CH₃, HOCH₃,

20

en les N-oxydes de formule III



25 dans laquelle R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ et X¹ sont chacun tels que définis plus haut
 et

[Handwritten signature]

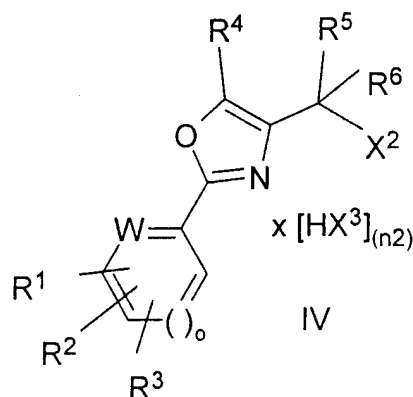
n1 est 0, 1, 1/2 ou 1/3 ;

et on fait ensuite réagir ces derniers avec le réactif R⁸X² qui représente :

5

SOCI-Cl, SOBr-Br, CH₃SO₂-Cl, CF₃SO₂-Cl, C₆H₅SO₂-Cl, p-CH₃-C₆H₄-SO₂-Cl, CH₃SO₂-O₃SCH₃, CF₃SO₂-O₃SCF₃, C₆H₅SO₂-O₃SC₆H₅ ou p-CH₃-C₆H₄-SO₂-O₃S-C₆H₄-p-CH₃,

10 pour obtenir les halogénométhylloxazoles de formule IV



dans lesquels R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ et X² sont chacun tels que définis plus haut et

15 X³ est Cl, Br, CH₃SO₃, CF₃SO₃, C₆H₅SO₃ ou p-CH₃-C₆H₄-SO₃ et

n₂ est 0 ou 1.

L'invention concerne de préférence un procédé pour la préparation des composés de formule IV dans lesquels :

20 W = CH et

o = 1.

L'invention concerne en outre de préférence un procédé pour la préparation des composés de formule IV dans lesquels :

25

R₁ est H ;

[Handwritten signature]

R² est H, un groupe alkyle en C₁-C₆, F, Cl, Br, I, un groupe O-alkylène(C₀-C₈)-H, CF₃, OCF₃, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, aryle en C₆-C₁₀, O-aryle en C₆-C₁₀, O-alkylène(C₁-C₄)-aryle(C₆-C₁₀), NO₂, COOR⁹, CONR¹⁰R¹¹, SH, ou NR¹⁰R¹¹, le radical aryle étant non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par F, Cl, Br, I, alkyle en C₁-C₄, O-alkyle(C₁-C₄) ou CF₃ ;

où

R⁹ est H, Li, Na, K, 1/2Mg, 1/2Ca, des ions ammonium ions qui sont non substitués ou mono-, di- ou trisubstitués par alkyle en C₁-C₄, ou est un groupe alkyle en C₁-C₈,

R¹⁰ et R¹¹ représentent chacun indépendamment H, un groupe alkyle en C₁-C₅, phényle ou CH₂-phényle,

le radical phényle étant non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par F, Cl, Br, I, alkyle en C₁-C₄, O-alkyle en C₁-C₄ ou CF₃ ;

or

R¹⁰ et R¹¹ forment ensemble un groupe alkylène en C₄-C₅, dans lequel un groupe CH₂ peut être remplacé par O, S, NH, N-CH₃ ou N-benzyle ;

R³ est H, un groupe alkyle en C₁-C₆, F, Cl, Br, I, un groupe O-alkylène(C₀-C₈)-H, CF₃, OCF₃, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, aryle en C₆-C₁₀, O-aryle en C₆-C₁₀, O-alkylène(C₁-C₄)-aryle(C₆-C₁₀), NO₂, COOR⁹, CONR¹⁰R¹¹, SH, ou NR¹⁰R¹¹, le radical aryle étant non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par F, Cl, Br, I, alkyle en C₁-C₄, O-alkyle(C₁-C₄) ou CF₃ ;

où R⁹, R¹⁰ et R¹¹ sont chacun tels que définis plus haut.

L'invention concerne de façon plus particulièrement préférée un procédé pour la préparation des composés de formule IV dans lesquels :

R1 est H ;

R2 est H ;

5

R3 est H, un groupe alkyle en C₁-C₆, F, Cl, Br, I, un groupe O-alkylène(C₀-C₈)-H, CF₃, OCF₃, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, aryle en C₆-C₁₀, O-aryle en C₆-C₁₀, O-alkylène(C₁-C₄)-aryle(C₆-C₁₀), NO₂, COOR⁹, CONR¹⁰R¹¹, SH, ou NR¹⁰R¹¹, le radical aryle étant non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par F, Cl, Br, I, alkyle en C₁-C₄, O-alkyle(C₁-C₄) ou CF₃ ;

10

où

R⁹ est H, Li, Na, K, 1/2Mg, 1/2Ca, des ions ammonium ions qui sont non substitués ou mono-, di- ou trisubstitués par alkyle en C₁-C₄, ou

15

est un groupe alkyle en C₁-C₈,

R¹⁰ et R¹¹ représentent chacun indépendamment H, un groupe alkyle en C₁-C₅, phényle ou CH₂-phényle,

le radical phényle étant non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par F, Cl, Br, I, alkyle en C₁-C₄, O-alkyle en C₁-C₄ ou CF₃ ;

20

ou

R¹⁰ et R¹¹ forment ensemble un groupe alkylène en C₄-C₅, dans lequel un groupe CH₂ peut être remplacé par O, S, NH, N-CH₃ ou N-benzyle.

25 L'invention concerne de façon plus particulièrement préférée un procédé pour la préparation des composés de formule IV dans lesquels :

R¹, R², R³ représentent chacun indépendamment H, un groupe alkyle en C₁-C₆, F, Cl, Br, I, un groupe O-alkylène(C₀-C₈)-H, CF₃, OCF₃, OCF₂-CHF₂, aryle en C₆-C₁₀, O-aryle en C₆-C₁₀, O-alkylène(C₁-C₄)-aryle(C₆-C₁₀), NO₂, COOR⁹, CONR¹⁰R¹¹, SH, ou NR¹⁰R¹¹, le

30

2

radical aryle étant non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par F, Cl, Br, I, alkyle en C₁-C₄, O-alkyle(C₁-C₄) ou CF₃ ;

où

5 R⁹ est H, Li, Na, K, 1/2Mg, 1/2Ca, des ions ammonium ions qui sont non substitués ou mono-, di- ou trisubstitués par alkyle en C₁-C₄, ou est un groupe alkyle en C₁-C₈,

R¹⁰ et R¹¹ représentent chacun indépendamment H, un groupe alkyle en C₁-C₅, phényle ou CH₂-phényle,

10 le radical phényle étant non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par F, Cl, Br, I, alkyle en C₁-C₄, O-alkyle en C₁-C₄ ou CF₃ ;

ou

R¹⁰ et R¹¹ forment ensemble un groupe alkylène en C₄-C₅, dans lequel un groupe CH₂ peut être remplacé par O, S, NH, N-CH₃ ou N-benzyle.

15

L'invention concerne de façon encore plus particulièrement préférée un procédé pour la préparation des composés de formule IV dans lesquels :

W = CH ;

20 o = 1 ;

R¹ = H ;

R² = H, CH₃, OCH₃, Br ou Cl ;

R³ = H, CH₃, OCH₃, Br ou Cl ;

R⁴ = CH₃, CH₂CH₃ ou CH(CH₃)₂ ;

25 R⁵ = H, CH₃, CH₂CH₃ ou CH(CH₃)₂ ;

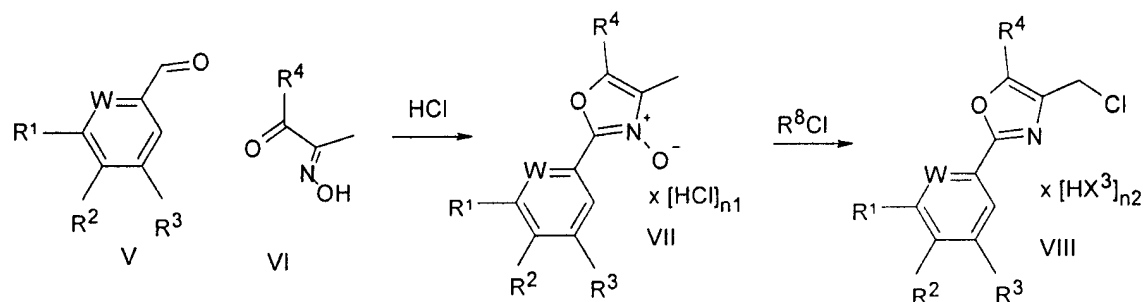
R⁶ = H, CH₃, CH₂CH₃ ou CH(CH₃)₂ ;

X³ = Cl, CH₃SO₃ ou p-CH₃-C₆H₄-SO₃ et

n₂ = 0 ou 1.

30 Les ions ammonium non substitués ou substitués dans la définition de R⁹ sont de préférence chacun l'ion triéthylammonium.

En particulier, l'invention concerne un procédé pour la préparation des composés de formule VIII,



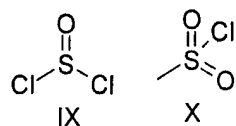
- 5 dans laquelle
- R¹ = H,
- R² = H ou CH₃,
- R³ = H ou OCH₃,
- R⁴ = CH₃ ou CH(CH₃)₂,
- 10 W = CH,
- X³ = Cl ou CH₃SO₃ et
- n₂ = 0 ou 1.

De façon tout particulièrement préférée, l'invention concerne un procédé dans lequel le réactif R⁸X² a la structure:

15 SOCI-Cl, SOBr-Br, CH₃SO₂-Cl ou p-CH₃-C₆H₄-SO₂-Cl.

En particulier, l'invention concerne un procédé dans lequel le réactif R⁸X² a soit la structure SOCI-Cl (formule IX), soit la structure CH₃SO₂-Cl (formule X).

20



Le N-oxyde (formule III) peut être soit isolé, soit mis de nouveau en réaction, directement en solution.

25

Lorsque le N-oxyde (formule III) ou l'oxazole (formule IV) est obtenu sous forme du sel ($n_1 \neq 0$ ou $n_2 \neq 0$), il peut être converti en la base libre correspondante par traitement par une base telle que des solutions aqueuses d'hydroxyde de sodium, d'hydroxyde de potassium, de carbonate de sodium, de carbonate de potassium, d'hydrogénocarbonate de sodium et d'hydrogénocarbonate de potassium, par exemple.

Pour la réaction conduisant à la formation des N-oxydes (formule I + formule II \rightarrow formule III), des réactifs HX^1 utilisables sont des halogénures d'hydrogène, l'acide sulfurique et son sel acide, l'acide phosphorique et ses sels acides, l'acide trifluoroacétique, l'acide trichloracétique, l'acide trifluorométhanesulfonique, l'acide méthanesulfonique, l'acide benzènesulfonique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide formique et également $HMSO_4$, H_2MPO_4 , HM_2PO_4 , où $M = Na, K$, la préférence étant donnée aux halogénures d'hydrogène. Dans un mode de réalisation particulièrement préféré, on choisira le chlorure d'hydrogène. Dans le cas de l'acide sulfurique, des hydrogénosulfates ($n_1 = 1$) ou des sulfates ($n_1 = \frac{1}{2}$) peuvent se former ; dans le cas de l'acide phosphorique, des dihydrogénophosphates ($n_1 = 1$), des hydrogénophosphates ($n_1 = \frac{1}{2}$) ou des phosphates ($n_1 = \frac{1}{3}$) peuvent se former.

Le réactif HX^1 peut être utilisé en quantités stœchiométriques, par rapport à l' α -cétoxime (formule II), jusqu'à un fort excès. Une plage de travail préférée est l'utilisation de quantités stœchiométriques jusqu'à un excès de $7\times$. Une préférence particulière est donnée à un excès de $1-6\times$.

Pour la réaction conduisant à la formation des N-oxydes (formule I + formule II \rightarrow formule III), les solvants utilisés peuvent être des solvants polaires protiques tels que des acides carboxyliques, des solvants dipolaires aprotiques tels que des sulfoxydes, des nitriles ou des éthers ou polyéthers, des solvants polaires aprotiques tels que des hydrocarbures aromatiques et aliphatiques halogénés, ou des solvants non polaires aprotiques tels que des hydrocarbures aromatiques et aliphatiques, ou un mélange des groupes de solvants. Par exemple, des solvants utilisables sont l'acide formique, l'acide acétique glacial, l'acide

propionique, le N,N-diméthylformamide, le N,N-diméthylacétamide, la N-méthylpyrrolidone, le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofuranne, l'oxyde d'éthyle, l'éther diisopropylique, l'oxyde de méthyle et de tert-butyle, l'éther diméthylque d'éthylèneglycol et les homologues supérieurs ou le dichlorométhane et le chlorobenzène ou le toluène, le cyclohexane et le n-heptane, dans chaque cas seuls ou en mélange. Dans un mode de réalisation préféré, la réaction est effectuée dans de l'acide acétique glacial, dans un mélange d'acide acétique glacial et éther diméthylque d'éthylèneglycol, ou dans un mélange d'acide acétique glacial et toluène.

On peut faire varier dans de larges limites les températures de réaction pour la formation des N-oxydes (formule I + formule II \rightarrow formule III), et elles dépendent de facteurs comprenant les propriétés de solubilité des aldéhydes (formule I) et des α -cétoïmes (formule II) à convertir. Ainsi, en principe, des températures de réaction allant de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ to $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ sont possibles, la préférence étant donnée en général aux températures allant de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $90\text{ }^{\circ}\text{C}$. Dans un mode de réalisation préféré, on choisira des températures de réaction allant de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ à $60\text{ }^{\circ}\text{C}$.

La formation des N-oxydes (formule I + formule II \rightarrow formule III) peut être effectuée soit dans un système fermé, sous une pression élevée, soit dans un système ouvert sous la pression normale, à savoir, par exemple, par introduction d'un gaz halogénhydrique dans le système ouvert à l'atmosphère ou par utilisation d'un gaz halogénhydrique dans un solvant organique.

Lorsqu'une autre fonction que COOR^9 , susceptible de réagir avec des dérivés d'acides activés, est présente parmi les radicaux R^1 à R^6 , le produit peut être obtenu en tant que le dérivé d'acide COX^2 ou, après hydrolyse préliminaire par des processus en principe connus, sous forme de l'acide COOH libre, par hydrolyse acide ou alcaline.

Le réactif R^8X^2 peut être utilisé en quantités stœchiométriques, par rapport au N-oxyde intermédiaire (formule III), jusqu'à un fort excès. Une plage de travail préférée est l'utilisation de quantités stœchiométriques jusqu'à un excès de $5\times$. Une

préférence particulière est donnée à un excès de 1-4x. Cela introduit le fragment X^2 (de R^8X^2) dans la formule IV sous forme liée par liaison covalente et convertit R^8 en HX^3 par hydrolyse.

5 Pour la réaction pour la formation des halogénométhylloxazoles (formule III \rightarrow formule IV), les solvants utilisés peuvent être des solvants dipolaires aprotiques tels que des amides, des sulfoxydes, des nitriles ou des éthers ou poly-
10 éthers, des solvants polaires aprotiques tels que des hydrocarbures aromatiques et aliphatiques, ou des solvants non polaires aprotiques tels que des hydrocarbures aromatiques et aliphatiques, ou un mélange des groupes de solvants. Par exemple, des solvants utilisables sont le N,N-diméthylformamide, le N,N-diméthylacétamide, la N-méthylpyrrolidone, le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofurane, l'oxyde d'éthyle, l'éther diisopropylique, l'oxyde de méthyle et de tert-butyle, l'éther diméthylique d'éthylèneglycol et des homologues supérieurs, ou le dichlorométhane et le
15 chlorobenzène ou le toluène, le cyclohexane et le n-heptane, dans chaque cas seuls ou en mélange. Dans un mode de réalisation préféré, la réaction est effectuée dans du dichlorométhane ou du toluène. La réaction peut également être effectuée sans solvant, dans un excès des réactifs chlorure de thionyle ou chlorure de méthanesulfonyle.

20 On peut faire varier dans de larges limites les températures de réaction pour la formation des halogénométhylloxazoles (formule III \rightarrow formule IV), et celles-ci dépendent de facteurs comprenant les propriétés de solubilité des aldéhydes et α -cétoïmes à convertir. Ainsi, en principe, des températures de réaction allant de
25 -20 °C à 150 °C sont possibles, la préférence étant donnée en général à des températures de réaction allant de 20 °C to 120 °C. Dans un mode de réalisation particulièrement préféré, on choisira des températures de réaction allant de 20 °C à 80 °C.

30 L'halogène représente le fluor, le chlore, le brome ou l'iode, de préférence le fluor, le chlore, le brome, de façon particulièrement préférée le chlore ou le brome, et de façon tout particulièrement préférée le chlore.

Par radical alkyle, on entend une chaîne hydrocarbonée droite ou ramifiée ayant de un à six atomes de carbone, par exemple méthyle, éthyle, propyle, butyle, pentyle, hexyle, isopropyle, isobutyle, néopentyle, tert-butyle.

Les radicaux alkyle peuvent être mono-, di- ou trisubstitués par des groupes

- 5 appropriés, par exemple: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-alkyle(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alkyle(C₁-C₆), CON-[alkyle(C₁-C₆)]₂, cycloalkyle en C₃-C₈, alcényle en C₂-C₆, alcynyle en C₂-C₆, aryle en C₆-C₁₀.

Par radical aryle, on entend un radical phényle, naphtyle, biphényle,

- 10 tétrahydronaphtyle, alpha- ou bêta-tétralonyle, indanyle ou indan-1-onyle.

Les radicaux aryle peuvent être mono-, di- ou trisubstitués par des groupes

appropriés, par exemple: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, SF₅, N₃, CN, COOH,

COO-alkyle(C₁-C₆), CONH₂, CONH-alkyle(C₁-C₆), CON[alkyle(C₁-C₆)]₂, cycloalkyle

en C₃-C₈, alkyle en C₁-C₁₀, alcényle en C₂-C₆, alcynyle en C₂-C₆, O-alkyl en C₁-C₆,

- 15 O-CO-alkyle(C₁-C₆), O-CO-aryle(C₆-C₁₀).

Par radical cycloalkyle, on entend un système cyclique à trois-huit chaînons, qui comporte un ou plusieurs cycles et est présent sous forme saturée ou partiellement

- 20 d'atomes de carbone, par exemple cyclopropyle, cyclopentyle, cyclopentényle, cyclohexyl ou adamantyle.

Les radicaux cycloalkyle peuvent être mono-, di- ou trisubstitués par des groupes

appropriés, par exemple: F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, N₃, CN, COOH, COO-alkyle(C₁-C₆),

CONH₂, CONH-alkyle(C₁-C₆), CON[alkyle(C₁-C₆)]₂, cycloalkyle en C₃-C₈, alkyle en

- 25 C₁-C₁₀, alcényle en C₂-C₆, alcynyle en C₂-C₆, O-alkyle(C₁-C₆), O-CO-alkyle(C₁-C₆), O-CO-aryle(C₆-C₁₀).

Par radical hétéroaryle, on entend un hétérocycle en C₅-C₆ qui peut contenir de 1 à

4 hétéroatomes choisis parmi O, N, S. Comme exemples, on peut citer les cycles

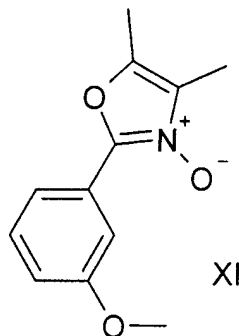
- 30 furanne, thiophène, pyrrole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, oxazole, isoxazole, thiazole, isothiazole, furazan, tétrazole.

Handwritten signature or mark

On peut faire encore réagir les composés de formule IV de l'invention, par exemple, selon DE 102004040736.3, pour obtenir des substances pharmaceutiquement actives, les agonistes de PPAR.

5 Exemple 1

2-(3-méthoxyphényl)-4,5-diméthylloxazole 3-oxyde (formule XI)



XI

10 On a disposé au préalable 15,2 g (0,150 mole) de 2,3-butanedione monoxime et on y a ajouté, sous agitation, 260 ml de toluène, 22,1 g (0,157 mole) de 3-méthoxybenzaldéhyde et 70 ml (73,4 g, 1,224 mole) d'acide acétique glacial. On a introduit 27,3 g (0,749 mole) de gaz chlorhydrique, en refroidissant, à une cadence telle que la température interne était < 22 °C. On a ensuite agité le mélange pendant jusqu'à

15 16 h. Sous agitation, on a versé le mélange réactionnel dans 600 ml d'eau (réaction exothermique). On a ajusté le pH à 10,6, ce qui a nécessité 172 ml (1,930 mole) de 33 % d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ; la température interne a été maintenue à < 32 °C par refroidissement externe. Deux phases se sont formées et ont été séparées. La phase aqueuse a été extraite à deux reprises avec chaque fois

20 100 ml de toluène et ensuite éliminée. Les phases organiques réunies ont été concentrées sous pression réduite, avec en même temps séparation par distillation de 50 ml. La solution de toluène ainsi obtenue (420 ml) a été utilisée directement pour la synthèse de chlorhydrate de 4-chlorométhyl-2-(3-méthoxyphényl)-5-méthylloxazole.

25

Rendement : 32,9 g (100 %) de 2-(3-méthoxyphényl)-4,5-diméthylloxazole 3-oxyde, non isolé, supposition pour le calcul de l'étape suivante.

RA

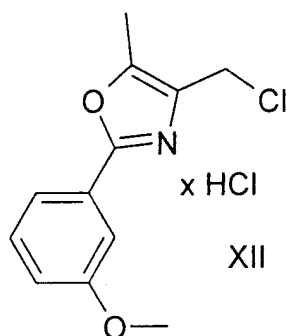
Les données qui suivent ont été mesurées sur la substance pure qui a été obtenue après élimination complète du solvant par distillation des phases organiques.

Point de fusion : 114 °C

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 2,20 (s, 3 H) ; 2,35 (s, 3 H) ; 3,87 (s, 3 H) ;
5 6,98 (m, 1 H) ; 7,38 (m, 1 H) ; 7,88 (m, 3 H) ; 8,26 (m, 1 H).

Exemple 2

Chlorhydrate de 4-chlorométhyl-2-(3-méthoxyphényl)-5-méthyloxazole (formule XII)



10

A 60 °C, on a mélangé par addition goutte à goutte la totalité (420 ml) de la solution toluénique provenant de l'exemple 1 avec 54,2 g (0,456 mole) de chlorure de thionyle et on a agité à < 60 °C pendant jusqu'à 22 h. On a ensuite concentré le
15 mélange par élimination par distillation de 229 ml. La suspension a été refroidie jusqu'à < 20 °C, et le produit a été isolé par filtration à la trompe, lavé à 3 reprises avec chaque fois 20 ml de toluène et séché à haute température sous pression réduite.

20 Rendement: 23,2 g (56%) de chlorhydrate de 4-chlorométhyl-2-(3-méthoxyphényl)-5-méthyloxazole

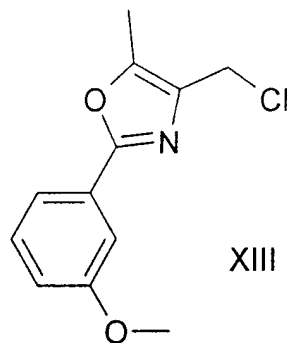
Point de fusion : 117 °C

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 2,58 (s, 3 H) ; 3,92 (s, 3 H) ; 4,78 (s, 2 H) ;
25 7,15 (m, 1 H) ; 7,42 (m, 1 H) ; 7,79 (m, 1 H) ; 8,04 (m, 1 H).

Exemple 3

4-chlorométhyl-2-(3-méthoxyphényl)-5-méthyloxazole (formule XIII)

D,



On a mis 10,1 g (0,037 mole) de chlorhydrate de 4-chlorométhyl-2-(3-méthoxyphényl)-5-méthylisoxazole en suspension dans 100 ml d'eau et 75 ml de
 5 dichlorométhane. Sous agitation, on a ajusté un pH de 12 dans la phase aqueuse avec 45 ml (0,023 mole) d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium. On a ensuite séparé les phases et on a éliminé la phase aqueuse. La phase organique a été totalement concentrée par distillation sous pression réduite. L'huile résiduelle a cristallisé après l'addition de cristaux germes.

10

Rendement : 8,0 g (92%) de 4-chlorométhyl-2-(3-méthoxyphényl)-5-méthylisoxazole

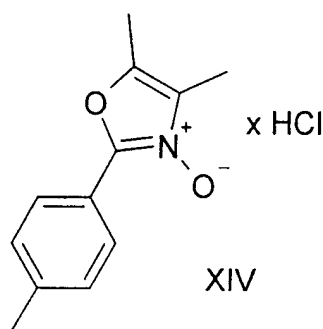
Point de fusion : 46-50 °C

RMN-¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) = 2,43 (s, 3 H) ; 3,88 (s, 3 H) ; 4,56 (s, 2 H) ; 6,99 (m, 1 H) ; 7,35 (m, 1 H) ; 7,54 (m, 1 H) ; 7,60 (m, 1 H).

15

Exemple 4

Chlorhydrate de 4,5-diméthyl-2-p-tolyloxazole 3-oxyde (formule XIV)



20

On a disposé au préalable et dissous dans 500 ml d'acide acétique 100 g (979 mmoles) de butane-2,3-dione monoxime. On a ajouté 120 g (979 mmoles) de

4-méthylbenzaldéhyde. On a introduit 100 g (2,74 moles) de gaz chlorhydrique à une cadence permettant de ne pas excéder une température interne de 40 °C. On a ensuite agité le mélange à 35-40 °C pendant encore 2-3 heures. Avec intense refroidissement, on a ajouté 2 l d'oxyde de méthyle et de tert-butyle. Le mélange réactionnel a été agité pendant 1 heure à 10 °C. Le produit a été isolé par filtration à la trompe, lavé avec de l'oxyde de méthyle et de tert-butyle et séché à haute température sous pression réduite.

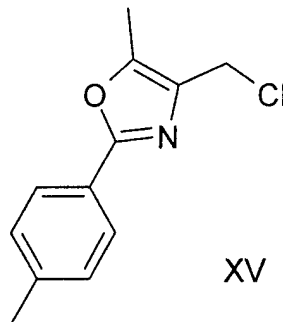
Rendement : 213 g (91%) de chlorhydrate de 4,5-diméthyl-2-p-tolyloxazole 3-oxyde

10 Point de fusion : 101 °C

RMN-¹H (DMSO-D₆, 500 MHz) δ (ppm) = 10,30 (s_{br}, 1H); 8,17 (d, J = 8,3 Hz ; 2H); 7,47 (d, J = 8,3 Hz ; 2H); 2,44 (s, 3H); 2,42 (s, 3H)

Exemple 5

15 4-chlorométhyl-5-méthyl-2-p-tolyloxazole (formule XV)



On a mis 32,8 g (137 mmoles) de chlorhydrate de 4,5-diméthyl-2-p-tolyloxazole 3-oxyde en suspension dans 165 ml de dichlorométhane. On a ajouté 17,5 g (151 mmoles) de chlorure de méthanesulfonyle. On a agité le mélange réactionnel au reflux jusqu'à complète conversion (CLHP). On a ensuite ajouté 200 ml d'éther diméthylque d'éthylèneglycol, et le dichlorométhane a été éliminé par distillation sous pression réduite. On a refroidi le mélange réactionnel jusqu'à 15 °C et on y a ajouté 250 ml d'eau. Le mélange a été agité à 15 °C pendant 1 heure. Le produit précipité a été isolé par filtration à la trompe, lavé avec de l'eau et séché à haute température sous pression réduite.

RA

Rendement : 27,6 g (91%) de 4-chlorométhyl-5-méthyl-2-p-tolyloxazole

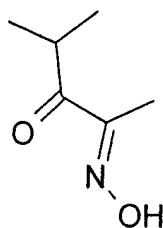
Point de fusion : 95 °C

RMN-¹H NMR (DMSO-D₆, 500 MHz) δ (ppm) = 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 4,74 (s, 2H); 2,43 (s, 3H); 2,37 (s, 3H)

5

Exemple 6

4-méthylpentane-2,3-dione 2-oxime (formule XVI)



XVI

10

On a dissous 100 g (948 mmoles) de 2-méthylpentan-3-one dans 400 ml d'oxyde de méthyle et de tert-butyle. On a ajouté 50 g (274 mmoles) de solution de chlorhydrate dans de l'éther diméthylque d'éthylèneglycol (à 20%). On y a ensuite ajouté goutte à goutte, en l'espace de 60 minutes, une solution de 117 g (949 mmoles) de nitrite d'isoamyle nitrite dans 150 ml d'oxyde de méthyle et de tert-butyle. Le solvant a été complètement éliminé sous pression réduite. On a repris le résidu dans 300 ml de n-heptane et on a de nouveau concentré sous pression réduite. Après avoir ajouté 200 ml de n-heptane, on a effectué l'extraction avec 522 ml de solution d'hydroxyde de sodium (2 M). Après séparation des phases, la phase aqueuse a été lavée avec du n-heptane. La phase aqueuse a été acidifiée par addition d'acide chlorhydrique concentré. Le produit a été isolé par filtration à la trompe, lavé avec de l'eau et séché à haute température sous pression réduite.

15

20

Rendement : 61,1 g (50%) de 4-méthylpentane-2,3-dione 2-oxime

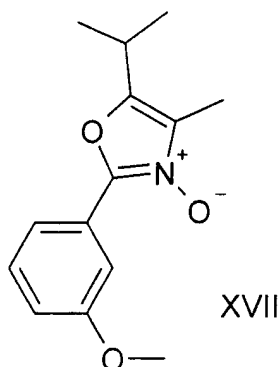
25 Point de fusion : 94 °C

RMN-¹H NMR (DMSO-D₆, 500 MHz) δ (ppm) = 12,3 (s, 1H); 3,54 (sept, J = 6,9 Hz, 1H); 1,82 (2, 3H); 1,02 (s, 3H); 1,01 (s, 3H).

R₁

Exemple 7

5-Isopropyl-2-(3-méthoxyphényl)-4-méthylloxazole 3-oxyde (formule XVII)



5

On a ajouté 19,0 g (137 mmoles) de 3-méthoxybenzaldéhyde à une solution de 18,0 g (137 mmoles) de 4-méthylpentane-2,3-dione 2-oxime dans 30 g (99 mmoles) d'une solution de chlorure d'hydrogène dans de l'acide acétique (à 12%) et 30 g (164 mmoles) d'une solution de chlorure d'hydrogène dans de l'éther diméthylique d'éthylène glycol (à 20%). Le mélange réactionnel a été agité pendant 3 heures à 50-55 °C et pendant 60 heures à la température ambiante. On a ensuite ajouté 500 ml d'eau et 300 ml d'oxyde de méthyle et de tert-butyle avant d'ajuster un pH de 3-4 par addition d'hydrogénocarbonate de sodium. Après séparation des phases, la phase aqueuse a été extraite à deux reprises avec chaque fois 100 ml d'oxyde de méthyle et de tert-butyle. Les phases organiques réunies ont été lavées avec 4 x 100 ml d'eau et concentrées totalement sous pression réduite.

10

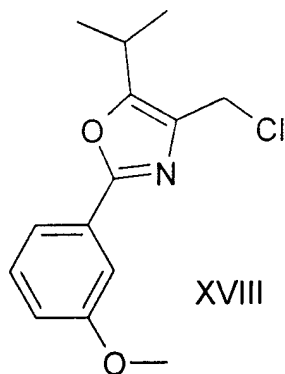
15

Rendement : 42,8 g (degré de pureté 79 %) (100 %) de 5-isopropyl-2-(3-méthoxyphényl)-4-méthylloxazole 3-oxyde

20 RMN-¹H NMR (DMSO-D₆, 500 MHz) δ (ppm) = 8,12 (m, 1H); 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,48 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,06 (dd, J = 2,4, 8,0 Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,16 (sept, J = 7,0 Hz, 1H); 2,12 (s, 3H); 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Exemple 8

25 4-Chlorométhyl-5-isopropyl-2-(3-méthoxyphényl)oxazole (formule XVIII)



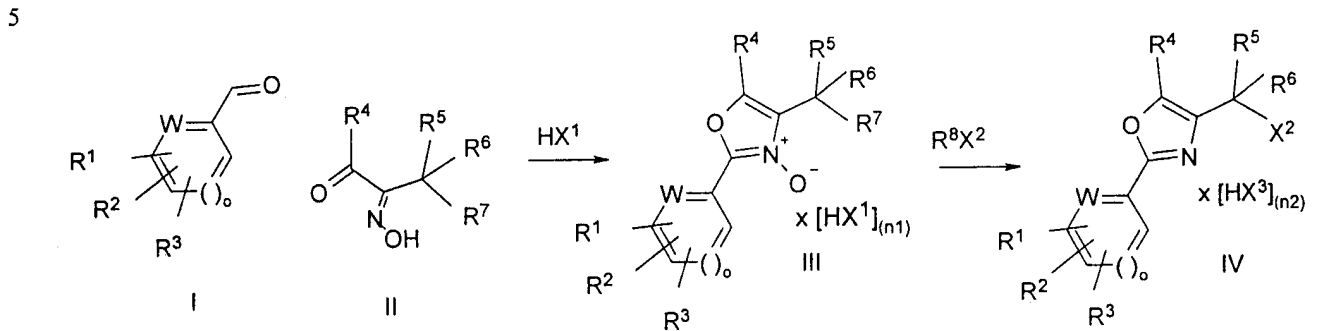
A une température de 20 °C, on a ajouté 75 g (648 mmoles) de chlorure de méthanesulfonyle à une solution de 135 g (435 mmoles) de 5-isopropyl-2-(3-méthoxyphényl)-4-méthylloxazole 3-oxyde dans 500 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel a été agité à 40-45 °C jusqu'à la conversion totale. On a ajouté 500 ml d'oxyde de méthyle et de tert-butyle et 300 ml d'eau. On a ajusté un pH de 8 par addition d'une solution d'hydroxyde de sodium à 20 %. Après séparation des phases, la phase organique a été lavée avec 3 x 200 ml d'eau. La phase organique a été totalement concentrée sous pression réduite.

Rendement: 132 g (degré de pureté 87%) (99 %) de 4-chlorométhyl-5-isopropyl-2-(3-méthoxyphényl)oxazole

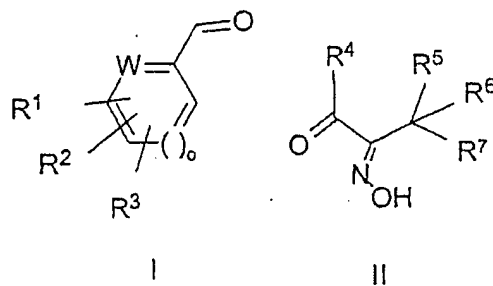
RMN-¹H (DMSO-D₆, 500 MHz) δ (ppm) = 7,55 (m, 1H); 7,45 (m, 2H); 7,10 (ddd, J = 0,9; 2,7; 5,6 Hz, 1H); 4,77 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,33 (sept, 7,0 Hz, 1H); 1,30 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

A handwritten signature or set of initials, possibly 'R', is present in the bottom right corner of the page.

1. Procédé pour la préparation de composés de formule IV,



10 comprenant la conversion des aldéhydes aromatiques de formule I, à l'aide des α -cétoxyimes de formule II



formules dans lesquelles :

- 15 R^1 est H, un groupe alkyle en C_1 - C_6 , F, Cl, Br, I, un groupe O-alkylène(C_0 - C_8)-H, CF_3 , OCF_3 , SCF_3 , SF_5 , OCF_2-CHF_2 , aryle en C_6 - C_{10} , O-aryle en C_6 - C_{10} , O-alkylène(C_1 - C_4)-aryle(C_6 - C_{10}), NO_2 , $COOR^9$, $CONR^{10}R^{11}$, SH, ou $NR^{10}R^{11}$, le radical aryle étant non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par F, Cl, Br, I, alkyle en
- 20 C_1 - C_4 , O-alkyle(C_1 - C_4) ou CF_3 ;

où

R⁹ est H, Li, Na, K, 1/2Mg, 1/2Ca, des ions ammonium ions qui sont non substitués ou mono-, di- ou trisubstitués par alkyle en C₁-C₄, ou est un groupe alkyle en C₁-C₈.

R¹⁰ et R¹¹ représentent chacun indépendamment H, un groupe alkyle en C₁-C₅, phényle ou CH₂-phényle,

le radical phényle étant non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par F, Cl, Br, I, alkyle en C₁-C₄, O-alkyle en C₁-C₄ ou CF₃ ;

ou

R¹⁰ et R¹¹ forment ensemble un groupe alkylène en C₄-C₅, dans lequel un groupe CH₂ peut être remplacé par O, S, NH, N-CH₃ ou N-benzyle ;

R² est H, un groupe alkyle en C₁-C₆, F, Cl, Br, I, un groupe O-alkylène(C₀-C₈)-H, CF₃, OCF₃, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, aryle en C₆-C₁₀, O-aryle en C₆-C₁₀, O-alkylène(C₁-C₄)-aryle(C₆-C₁₀), NO₂, COOR⁹, CONR¹⁰R¹¹, SH, ou NR¹⁰R¹¹, le radical aryle étant non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par F, Cl, Br, I, alkyle en C₁-C₄, O-alkyle(C₁-C₄) ou CF₃ ;

où R⁹, R¹⁰ et R¹¹ sont chacun tels que définis plus haut ;

R³ est H, un groupe alkyle en C₁-C₆, F, Cl, Br, I, un groupe O-alkylène(C₀-C₈)-H, CF₃, OCF₃, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, aryle en C₆-C₁₀, O-aryle en C₆-C₁₀, O-alkylène(C₁-C₄)-aryle(C₆-C₁₀), NO₂, COOR⁹, CONR¹⁰R¹¹, SH, ou NR¹⁰R¹¹, le radical aryle étant non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par F, Cl, Br, I, alkyle en C₁-C₄, O-alkyle(C₁-C₄) ou CF₃ ;

où R⁹, R¹⁰ et R¹¹ sont chacun tels que définis plus haut ;

W est CH, N, si o = 1 ;

21

W est O, S, NR¹², si o = 0 ;

o est 0 ou 1 ;

5

R¹² est H, un groupe alkyle en C₁-C₆, alkylène(C₁-C₆)-phényle, phényle ;

R⁴ est H, un groupe alkyle en C₁-C₈, cycloalkyle en C₃-C₈,

alkylène(C₁-C₃)-cycloalkyle(C₃-C₈), phényle,

10

alkylène(C₁-C₃)-phényle, hétéroaryle en C₅-C₆,

alkylène(C₁-C₃)-hétéroaryle(C₅-C₆) ou alkyle en C₁-C₃ qui est
partiellement ou totalement substitué par F, ou COOR⁹,

CONR(10)R(11) ;

où R⁹, R¹⁰ et R¹¹ sont tels que définis plus haut ;

15

R⁵ et R⁶ représentent chacun indépendamment

H, un groupe alkyle en C₁-C₈, F, Cl, Br, I, O-alkylène(C₀-C₈)-H,

O-aryle en C₆-C₁₀, O-alkylène(C₁-C₄)-aryle(C₆-C₁₀), COOR⁹,

CONR¹⁰R¹¹, SH ou NR¹⁰R¹¹,

20

où R⁹, R¹⁰, R¹¹ sont chacun tels que définis plus haut ;

ou

R⁵ et R⁶ forment ensemble

un groupement alkylène en C₄-C₅, dans lequel un groupe CH₂ peut être

25

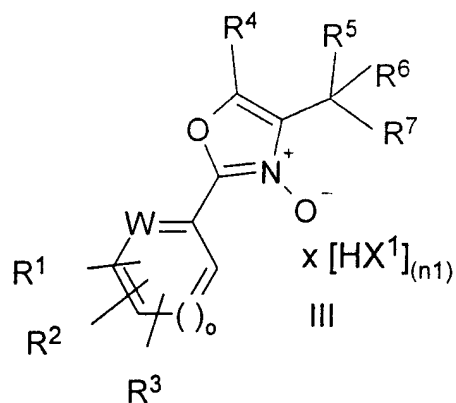
remplacé par O, S, NH, N-CH₃ ou N-benzyle ;

R⁷ est H ou un groupe alkyle en C₁-C₈ ;

en présence d'acides

30

en les N-oxydes de formule III



dans laquelle $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ et X^1 sont chacun tels que définis plus haut et

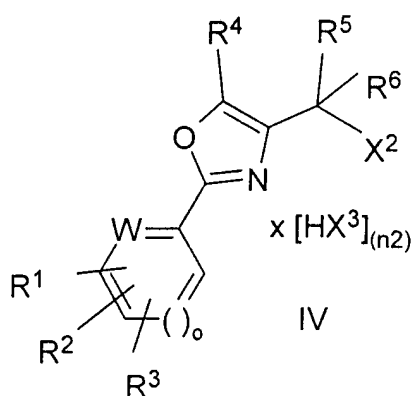
5 n_1 est 0, 1, $\frac{1}{2}$ ou $\frac{1}{3}$;

et on fait ensuite réagir ces derniers avec le réactif R^8X^2 qui représente :

- 10 $SOCl-Cl, SOBr-Br, CH_3SO_2-Cl, CF_3SO_2-Cl, C_6H_5SO_2-Cl, p-CH_3-C_6H_4-SO_2-Cl, CH_3SO_2-O_3SCH_3, CF_3SO_2-O_3SCF_3, C_6H_5SO_2-O_3SC_6H_5$ ou $p-CH_3-C_6H_4-SO_2-O_3S-C_6H_4-p-CH_3,$

pour obtenir les halogénométhoxyloxazoles de formule IV

15



dans lesquels $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ et X^2 sont chacun tels que définis plus haut et X^3 est $Cl, Br, CH_3SO_3, CF_3SO_3, C_6H_5SO_3$ ou $p-CH_3-C_6H_4-SO_3$ et

20 n_2 est 0 ou 1.

21

2. Procédé pour la préparation des composés de formule IV selon la revendication 1, dans lesquels :

W = CH et

5 o = 1.

3. Procédé pour la préparation des composés de formule IV selon la revendication 1 ou 2, dans lesquels :

10 R¹ est H ;

R² est H, un groupe alkyle en C₁-C₆, F, Cl, Br, I, un groupe O-alkylène(C₀-C₈)-H, CF₃, OCF₃, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, aryle en C₆-C₁₀, O-aryle en C₆-C₁₀, O-alkylène(C₁-C₄)-aryle(C₆-C₁₀), NO₂,
15 COOR⁹, CONR¹⁰R¹¹, SH, ou NR¹⁰R¹¹, le radical aryle étant non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par F, Cl, Br, I, alkyle en C₁-C₄, O-alkyle(C₁-C₄) ou CF₃ ;

où

20 R⁹ est H, Li, Na, K, 1/2Mg, 1/2Ca, des ions ammonium ions qui sont non substitués ou mono-, di- ou trisubstitués par alkyle en C₁-C₄, ou est un groupe alkyle en C₁-C₈,

R¹⁰ et R¹¹ représentent chacun indépendamment H, un groupe alkyle en C₁-C₅, phényle ou CH₂-phényle,

25 le radical phényle étant non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par F, Cl, Br, I, alkyle en C₁-C₄, O-alkyle en C₁-C₄ ou CF₃ ;

or

30 R¹⁰ et R¹¹ forment ensemble un groupe alkylène en C₄-C₅, dans lequel un groupe CH₂ peut être remplacé par O, S, NH, N-CH₃ ou N-benzyle ;

R1

R³ est H, un groupe alkyle en C₁-C₆, F, Cl, Br, I, un groupe O-alkylène(C₀-C₈)-H, CF₃, OCF₃, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, aryle en C₆-C₁₀, O-aryle en C₆-C₁₀, O-alkylène(C₁-C₄)-aryle(C₆-C₁₀), NO₂, COOR⁹, CONR¹⁰R¹¹, SH, ou NR¹⁰R¹¹, le radical aryle étant non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par F, Cl, Br, I, alkyle en C₁-C₄, O-alkyle(C₁-C₄) ou CF₃ ;

où R⁹, R¹⁰ et R¹¹ sont chacun tels que définis plus haut.

4. Procédé pour la préparation des composés de formule IV selon les revendications 1 à 3, dans lesquels :

R¹ est H ;

R² est H ;

R³ est H, un groupe alkyle en C₁-C₆, F, Cl, Br, I, un groupe O-alkylène(C₀-C₈)-H, CF₃, OCF₃, SCF₃, SF₅, OCF₂-CHF₂, aryle en C₆-C₁₀, O-aryle en C₆-C₁₀, O-alkylène(C₁-C₄)-aryle(C₆-C₁₀), NO₂, COOR⁹, CONR¹⁰R¹¹, SH, ou NR¹⁰R¹¹, le radical aryle étant non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par F, Cl, Br, I, alkyle en C₁-C₄, O-alkyle(C₁-C₄) ou CF₃ ;

où

R⁹ est H, Li, Na, K, 1/2Mg, 1/2Ca, des ions ammonium ions qui sont non substitués ou mono-, di- ou trisubstitués par alkyle en C₁-C₄, ou est un groupe alkyle en C₁-C₈,

R¹⁰ et R¹¹ représentent chacun indépendamment

H, un groupe alkyle en C₁-C₅, phényle ou CH₂-phényle,

le radical phényle étant non substitué ou mono-, di- ou trisubstitué par F, Cl, Br, I, alkyle en C₁-C₄, O-alkyle en C₁-C₄ ou CF₃ ;

ou

R₁

R¹⁰ et R¹¹ forment ensemble un groupe alkylène en C₄-C₅, dans lequel un groupe CH₂ peut être remplacé par O, S, NH, N-CH₃ ou N-benzyle.

5 4, dans lesquels :

W = CH ;

o = 1 ;

R¹ = H ;

10 R² = H, CH₃, OCH₃, Br ou Cl ;

R³ = H, CH₃, OCH₃, Br ou Cl ;

R⁴ = CH₃, CH₂CH₃ ou CH(CH₃)₂ ;

R⁵ = H, CH₃, CH₂CH₃ ou CH(CH₃)₂ ;

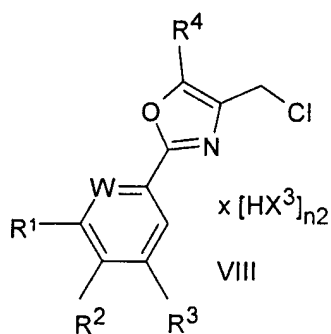
R⁶ = H, CH₃, CH₂CH₃ ou CH(CH₃)₂ ;

15 X³ = Cl, CH₃SO₃ ou p-CH₃-C₆H₄-SO₃ et

n₂ = 0 ou 1.

6. Procédé pour la préparation des composés de formule VIII selon la revendication 1

20



où

R¹ = H,

R² = H ou CH₃,

25 R³ = H ou OCH₃,

R⁴ = CH₃ ou CH(CH₃)₂,

21

W = CH,

X³ = Cl ou CH₃SO₃ and

n₂ = 0 ou 1.

- 5 7. Procédé pour la préparation des composés de formules IV ou VIII selon les revendications 1 à 6, dans lequel la température de réaction pour la formation des N-oxydes (formule III) à partir de composés de formules I et II est comprise entre -20 °C et +150 °C.
- 10 8. Procédé pour la préparation des composés de formules IV ou VIII selon les revendications 1 à 7, dans lequel la réaction pour la formation des N-oxydes (formule III) est effectuée dans des solvants protiques, polaires, aprotiques, non polaires ou des mélanges des solvants mentionnés.
- 15 9. Procédé pour la préparation des composés de formules IV ou VIII selon les revendications 1 à 8, dans lequel la température de réaction pour la formation des halogénométhylloxazoles (formule IV) à partir de composés de formule III est dans la plage allant de -20 °C à +150 °C.
- 20 10. Procédé pour la préparation des composés de formule IV ou VIII selon les revendications 1 à 9, dans lequel la réaction pour la formation des halogénométhylloxazoles (formule IV) est effectuée dans des solvants aprotiques dipolaires, aprotiques polaires, aprotiques non polaires ou des mélanges des solvants mentionnés.
- 25 11. Procédé pour la préparation des composés de formules IV ou VIII selon les revendications 1 à 10, dans lequel le composé de formule R⁸X² est utilisé en un excès de 1 à 4× par rapport au N-oxyde (formule III).
- 30 12. Utilisation d'un ou plusieurs des composés de formule I, II, III ou IV dans un procédé pour la préparation des composés de formule IV ou VIII selon les revendications 1 à 11.