

12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22) Date de dépôt : 27.10.99.

30) Priorité :

43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 04.05.01 Bulletin 01/18.

56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71) Demandeur(s) : L'OREAL Société anonyme — FR.

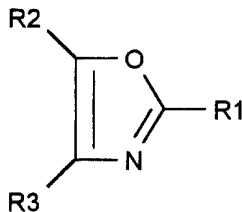
72) Inventeur(s) : DALKO MARIA et DUMATS JACQUELINE.

73) Titulaire(s) :

74) Mandataire(s) : L'OREAL.

54) PROCÉDE DE PREPARATION D'OXAZOLES TRISUBSTITUES.

57) La présente demande concerne un nouveau procédé de préparation d'oxazoles trisubstitués de formule (II):



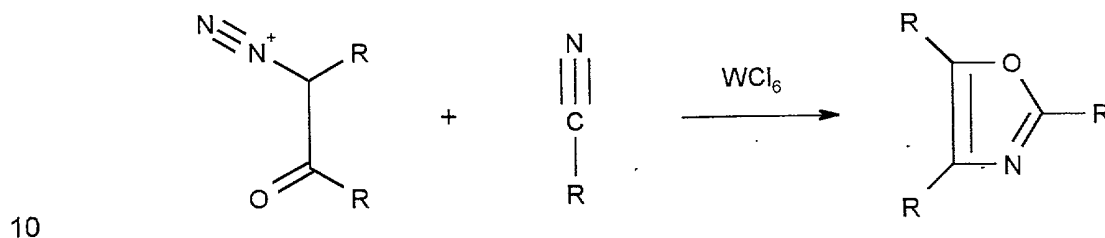
par réaction de thiourée sur la dicétone-ester correspondante.



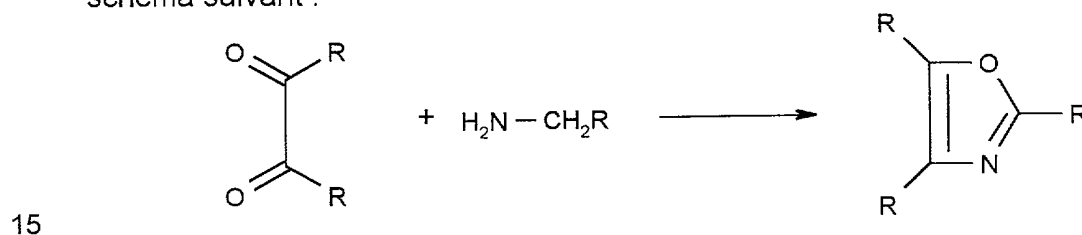
La présente invention a trait à un nouveau procédé de synthèse d'oxazoles notamment trisubstitués.

Les oxazoles sont bien connus dans la littérature, qui en décrit plusieurs voies de synthèse possibles.

Ainsi, il est connu de les préparer par réaction d'un diazide sur un dérivé cyané, en présence de tungstène comme catalyseur (Tetrahedron Letters, 1974, 16, 1531). Ceci peut être illustré par le schéma suivant :

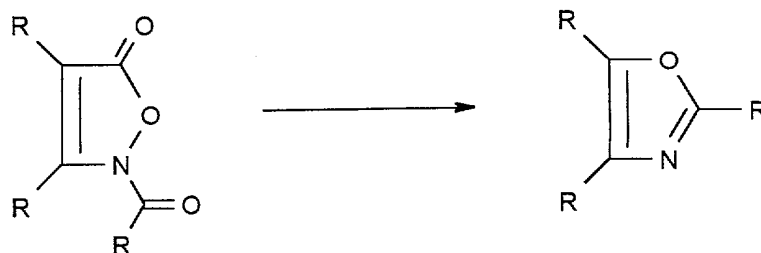


Il est également connu de préparer des oxazoles trisubstitués en utilisant une amine primaire comme réactif de cyclisation [J.A.C.S., 1943, 65, 2159], selon le schéma suivant :



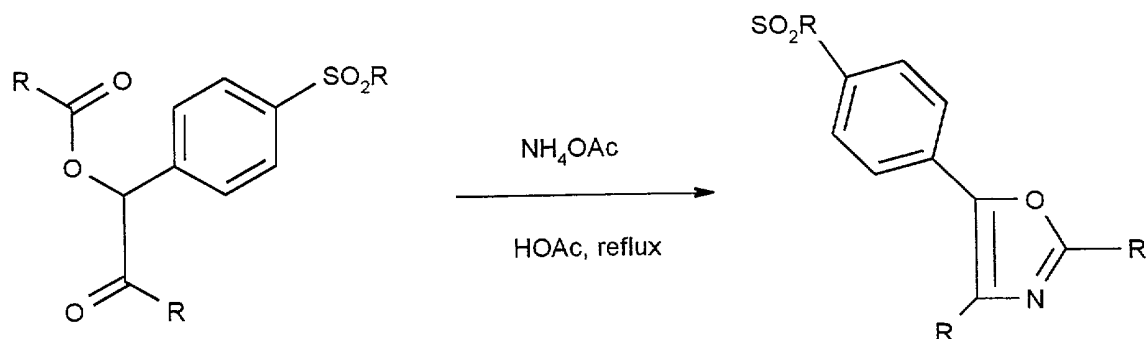
Toutefois, la synthèse des oxazoles trisubstitués selon ces deux procédés est liée à l'existence des composés de départ; or certains de ces produits de départ sont soit non disponibles commercialement, soit très difficilement synthétisables. En conséquence, selon la nature des substituants, certains oxazoles trisubstitués ne peuvent pas être préparés selon l'un ou l'autre de ces procédés.

On peut par ailleurs citer un procédé mettant en œuvre la thermolyse et photolyse d'un dérivé d'acylisooxalone (J. Chem. Soc. Perkin, 1997, 2665), selon le schéma suivant :



Toutefois, ce procédé requiert un appareillage bien particulier, permettant la photolyse des produits de départ, et n'est donc pas aisément industrialisable.

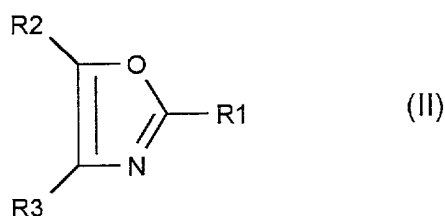
Il est encore connu, par US5719163, de procéder à une telle synthèse en utilisant l'acétate d'ammonium dans l'acide acétique à reflux, selon le schéma suivant :



- 5 Ce procédé présente toutefois l'inconvénient d'être effectué en présence d'acide acétique, donc en milieu acide.

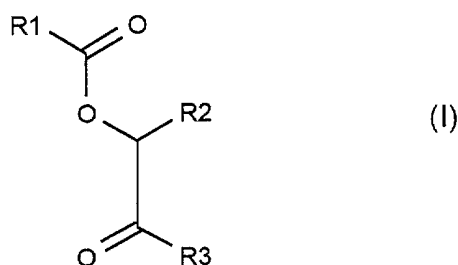
La présente invention a pour but de proposer un nouveau procédé de préparation d'oxazoles trisubstitués, pouvant être effectué à partir de produits de départ facilement synthétisables ou déjà disponibles commercialement, ne nécessitant pas d'appareillage spécifique et pouvant être effectué dans des conditions expérimentales, de pH notamment, plus favorables industriellement.

La présente invention a donc pour objet un procédé de préparation d'oxazoles trisubstitués de formule (II) :



par réaction de thiourée sur la dicétone-ester correspondante de formule (I) :

20

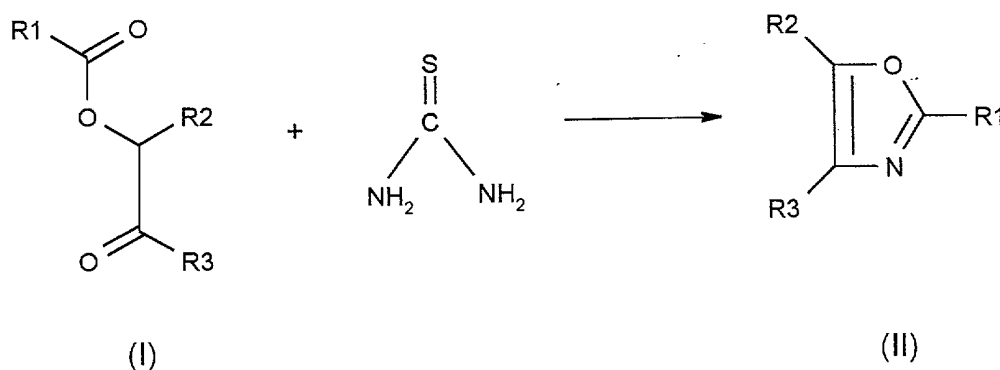


dans lesquelles les radicaux R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, identiques ou différents, ont les significations données ci-après.

25

On a constaté que le procédé selon l'invention pouvait être conduit à une valeur de pH basique, voire proche de la neutralité. Par ailleurs, les produits de départ sont aisément synthétisables, et de manière industrielle et peu onéreuse. De plus, la réaction mise en œuvre ne comporte qu'une seule étape, ce qui peut également faciliter son industrialisation. Enfin, il est possible, grâce à ce procédé, de préparer une grande variété d'oxazoles trisubstitués.

La présente invention concerne donc un nouveau procédé de préparation d'oxazoles pouvant être trisubstitués, par réaction de thiourée sur la dicétone-ester correspondante, selon le schéma réactionnel suivant :



Dans le schéma réactionnel ci-dessus, les radicaux  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, peuvent être choisis parmi :

- les radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, en  $C_1$ - $C_{12}$ , éventuellement substitués par  $-OR$ ,  $-SR$ ,  $-NRR'$ ,  $-COOR$ ,  $-CN$ ,  $-SO_nCH_3$ ,  $-CF_3$  et/ou halogène (par exemple chlore ou fluor), avec  $R$  et  $R'$ , identiques ou différents, représentant l'hydrogène, un radical hydrocarboné linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé (alkyl, aryl, aralkyl ou alkylaryl) en  $C_1$ - $C_{12}$  et  $n = 0, 1$  ou  $2$ ;
- les radicaux aryles éventuellement substitués par un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en  $C_1$ - $C_{12}$ , un radical  $-OR$ ,  $-NRR'$ ,  $-COOR$ ,  $-CN$ ,  $-SO_nCH_3$ ,  $-SR$ ,  $-CF_3$  et/ou halogène (par exemple  $Cl$ ,  $F$ ),  $R$ ,  $R'$  et  $n$  ayant les mêmes significations que ci-dessus, et/ou
- les radicaux hétérocycliques en  $C_{5-10}$ , saturés ou insaturés, comportant au moins un hétéroatome choisi parmi  $N$ ,  $S$  et/ou  $O$ , éventuellement substitués par un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié en  $C_1$ - $C_{12}$ , un radical  $-OR$ ,  $-NRR'$ ,  $-COOR$ ,  $-CN$ ,  $-SO_nCH_3$ ,  $-SR$ ,  $-CF_3$  et/ou halogène (par exemple  $Cl$ ,  $F$ ),  $R$ ,  $R'$  et  $n$  ayant les mêmes significations que ci-dessus.

De préférence, les radicaux  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, sont choisis parmi :

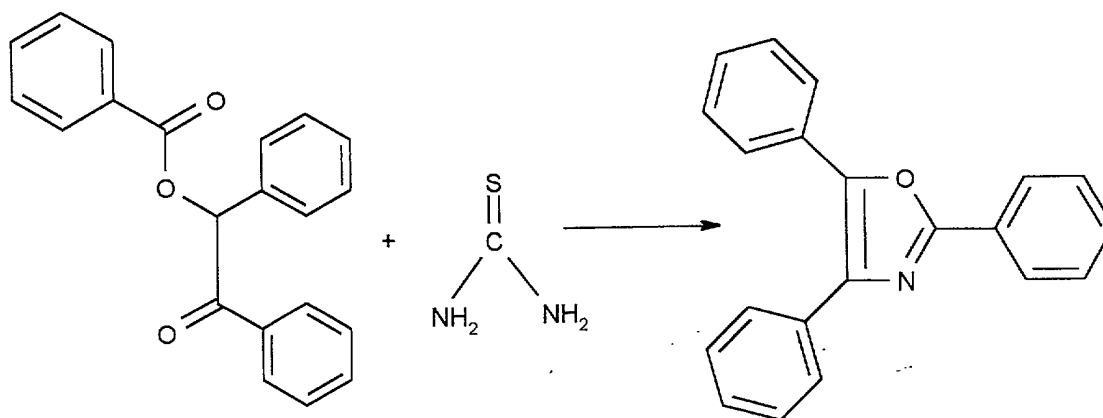
- les radicaux hydrocarbonés saturés, linéaires ou ramifiés, en  $C_1$ - $C_6$ , notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, n-butyle, iso-butyle ou ter-butyle;

- les radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés, saturés, en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> substitués par -OR avec R représentant un radical phényl ou alkylaryl, notamment un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phényl avec n = 1 à 4, notamment 1 ou 2;
- le radical phényle;
- 5 - les radicaux phényles substitués par un radical hydrocarboné saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, notamment méthyle, éthyle, propyle, n-butyle, iso-butyle ou ter-butyle;
- les radicaux phényles substitués par un radical -NRR' avec R et R' représentant un radical hydrocarboné saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, notamment méthyle, éthyle, propyle, n-butyle, iso-butyle ou ter-butyle;
- 10 - les radicaux phényles substitués par au moins un halogène, notamment au moins un fluor;
- les radicaux hétérocycliques en C<sub>5-6</sub>, insaturés, comportant au moins un atome d'azote dans le cycle.
  
- 15 La réaction peut notamment être effectuée dans un solvant dipolaire aprotique, ayant de préférence un point d'ébullition supérieur à 130°C, notamment supérieur à 140°C, et encore mieux supérieur à 160°C, par exemple dans le DMF (diméthylformamide).  
La réaction est de préférence effectuée à une température d'au moins 130°C, notamment supérieure à 140°C, et encore mieux supérieure à 160°C, et encore plus
- 20 préférentiellement à reflux du solvant.  
La réaction peut également être effectuée en l'absence de solvant, sous vide, à une température proche ou supérieure du point de fusion d'un des deux réactifs.
  
- 25 D'une manière générale mais non limitative, le procédé selon la présente invention peut être mis en œuvre de la manière suivante :
  - on solubilise la dicétone-ester (I) et la thiourée dans le solvant, de préférence à raison de environ 2 équivalents de thiourée pour 1 équivalent de dicétone-ester; et
  - on chauffe le mélange à une température d'au moins 130°C, pendant le temps
  - 30 nécessaire à l'accomplissement de la totalité de la réaction, et qui peut être de l'ordre de 5 à 10 heures.
  
- Le produit recherché peut ensuite être isolé selon les méthodes usuelles, telles que précipitation, filtration, extraction.
- 35 Le produit recherché peut enfin être lavé et/ou séché et/ou recristallisé et/ou purifié selon les méthodes usuelles, si besoin est.  
On obtient généralement le produit recherché avec un bon rendement.

L'invention est illustrée plus en détail dans les exemples suivants.

### Exemple 1 : Préparation du 2,4,5-triphényl-oxazole

Schéma réactionnel :



5

Dans un réacteur, on additionne 1 g de benzoate de désyle et 0,5 g de thiourée (2 éq.) dans 10 ml de diméthylformamide. La solution est laissée sous agitation à 160°C pendant 7 heures.

- 10 On verse la solution sur un mélange eau/glace. Le produit précipité est lavé à l'eau, filtré sur fritté sous vide et placé une nuit au dessiccateur avec P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. On purifie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane) et l'on obtient 0,62 g d'une poudre blanche (rendement 68%).

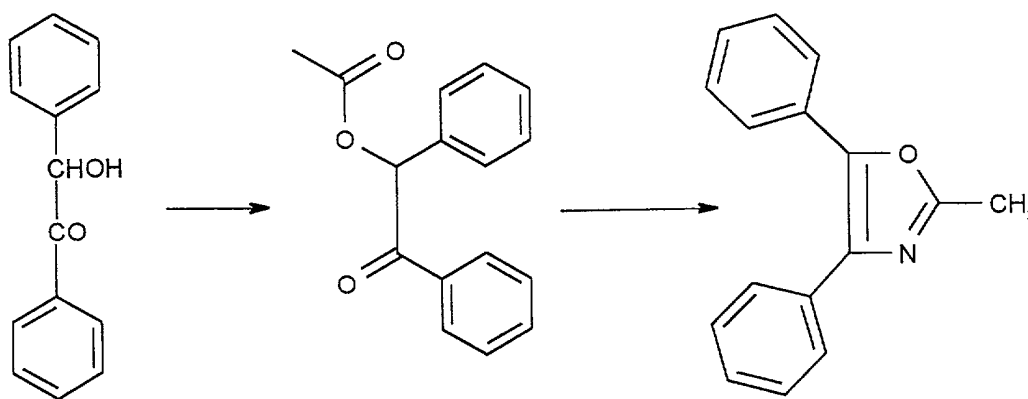
- 15 - spectre RMN<sup>1</sup>H (200MHz;CDCl<sub>3</sub>)

δ(ppm)	multiplicité	intégration
de 7,27 à 7,35	m	6
7,39	m	3
7,61	m	4
8,05	m	2

### Exemple 2 : Préparation du 2-méthyl-4-5 diphényl-oxazole

20

Schéma réactionnel :



a/ synthèse de l'acétate de 2-oxo-1,2-diphényl-éthyle

- 5 Dans un réacteur, on additionne 2 g de benzoïne avec 15 ml d'anhydride acétique et quelques gouttes d'acide sulfurique sous agitation et à température ambiante (25°C) pendant 15 heures. On ajoute de l'eau au milieu réactionnel et du dichlorométhane. La phase organique est récupérée après décantation, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée à sec sous vide.
- 10 On obtient 2,10 g d'une poudre blanche (rendement : 88%).

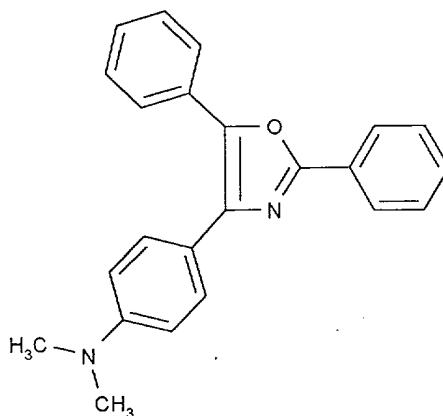
b/ synthèse du 2-méthyl-4,5-diphényl-oxazole

- 15 Dans un réacteur, on solubilise 0,2 g de l'acétate de 2-oxo-1,2-diphényl-éthyle ci-dessus, dans 10 ml de diméthylformamide. On ajoute ensuite 0,12 g de thiourée (2éq) et on laisse réagir à reflux (160°C) pendant 10 heures. Le mélange réactionnel est extrait à l'aide de dichlorométhane, puis lavé à l'eau à 3 reprises. La phase organique est récupérée après décantation, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée à sec sous vide. L'huile obtenue est ensuite purifiée sur colonne
- 20 de gel de silice (éluant : dichlorométhane).  
On obtient 0,13 g d'une huile (rendement : 54%).

- spectre RMN<sup>1</sup>H (200MHz ; DMSO)

$\delta$ (ppm)	multiplicité	intégration
2,5	s	3
7,38	m	6
7,53	m	4

**Exemple 3 : Préparation du [4-(2,5-diphényl-oxazole-4-yl)phényl]-diméthylamine**



5

**a/ Benzoylation : préparation du benzoate de 2-(4-diméthylamino-phényl)-2-oxo-1-phényl-éthyle**

10 Dans un réacteur, on additionne 1 g de diméthylaminobenzoïne avec 0,6 g de triéthylamine (1,5 éq) et 0,1g de diméthylaminopyridine dans 20 ml de dichlorométhane sous agitation à 0°C.

On y introduit progressivement grâce à une ampoule à brome, 0,825 g de chlorure de benzoyle en solution dans 5 ml de dichlorométhane (temps d'introduction d'une durée d'environ 10 minutes). On laisse réagir pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est lavé à l'eau une première fois, puis à l'eau basique (soude 1N) deux fois.

La phase organique est récupérée après décantation, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée à sec sous vide.

20 On obtient 1,2 g d'une poudre légèrement jaune (rendement : 86%).

**b/ Cyclisation : synthèse du [4-(2,5-diphényl-oxazole-4-yl)phényl] diméthylamine**

25 Dans un réacteur, on solubilise 0,5 g de benzoate de 2-(4-diméthylamino-phényl)-2-oxo-1-phényl-éthyle dans 10 ml de diméthylformamide. On ajoute ensuite 0,212 g de thiourée (2éq) et on laisse réagir à reflux (160°C) pendant 6 heures.

Le mélange réactionnel est extrait à l'aide de dichlorométhane, puis lavé à l'eau à 3 reprises. La phase organique est récupérée après décantation, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée à sec sous vide. Elle est ensuite purifiée sur colonne de gel de silice (éluant : dichlorométhane).

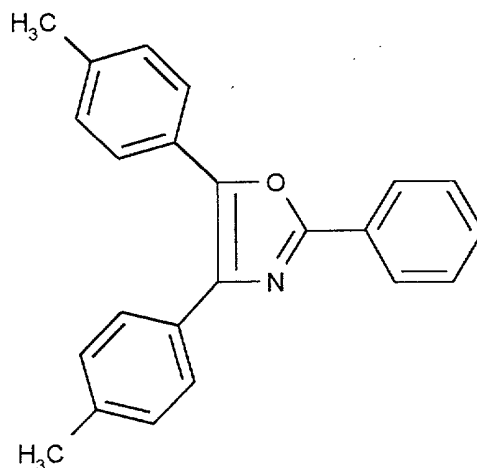
30 On obtient 0,12 g d'une poudre blanche (rendement : 25%).

- spectre RMN<sup>1</sup>H(200MHz ;DMSO)



$\delta$ (ppm)	multiplicité	Intégration
2,95	s	6
6,77	d	2
7,5	m	8
7,7	d	2
8,1	d	2

#### **Exemple 4 : Préparation du 2-phényl-4,5-di-p-tolyl-oxazole**



5

#### **a/ Benzoylation : synthèse du benzoate de 2-oxo-1,2-di-p-tolyl-éthyle**

10 Dans un réacteur, on additionne 1 g de diméthylbenzoïne avec 0,63 g de triéthylamine (1,5 éq) et 0,1 g de diméthylaminopyridine, dans 20 ml de dichlorométhane, sous agitation et à 0°C.

15 On introduit progressivement grâce à une ampoule à brome, 0,88 g de chlorure de benzoyle en solution dans 5 ml de dichlorométhane (temps d'introduction d'une durée d'environ 10 minutes). On laisse réagir pendant 5 heures. Le milieu réactionnel est alors lavé à l'eau trois fois. La phase organique est récupérée après décantation, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée à sec sous vide. On obtient 1,2 g d'une poudre blanche (rendement : 84%).

#### **b/ Cyclisation : synthèse du 2-phényl-4,5-di-p-tolyl-oxazole**

20

25 Dans un réacteur, on solubilise 0,5 g de benzoate de 2-oxo-1,2-di-p-tolyl-éthyle dans 10 ml de diméthylformamide. On ajoute ensuite 0,22 g de thiourée (2éq) et on laisse réagir à reflux (160°C) pendant 5 heures. On verse la solution sur un mélange eau/glacé. Le produit précipité est lavé à l'eau, filtré sur fritté sous vide, placé une nuit au dessiccateur avant d'être purifié sur colonne de gel de silice avec du dichlorométhane comme éluant.

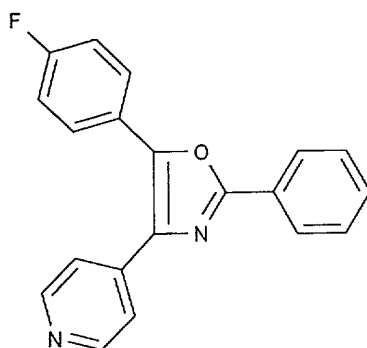
On obtient 0,27 g d'une poudre beige (rendement : 60%).

- spectre RMN<sup>1</sup>H (200MHz; CDCl<sub>3</sub>)

δ(ppm)	Multiplicité	intégration
2,3	s	6
7,1	m	4
7,5	m	7
8,1	d	2

5

**Exemple 5 : Préparation du 4-[4-(4-fluoro-phényl)-2-phényloxazole-5-yl]-pyridine**



10

Dans un réacteur, on solubilise 0,72 g de benzoate de 1-(4-fluoro-phényl)-2-oxo-2-pyridine-4-yl-éthyle (préparé selon J.O.C., 1984, 27, 72) dans 10 ml de diméthylformamide. On ajoute ensuite 0,32 g de thiourée (2éq) et on laisse réagir à reflux (160°C) pendant 6 heures.

15

Le mélange réactionnel est extrait à l'aide de dichlorométhane puis lavé 2 fois à l'eau, séché sur sulfate de sodium, filtré et enfin mis à sec sous vide.

Le produit obtenu est alors purifié sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane /méthanol : 99,5/0,5).

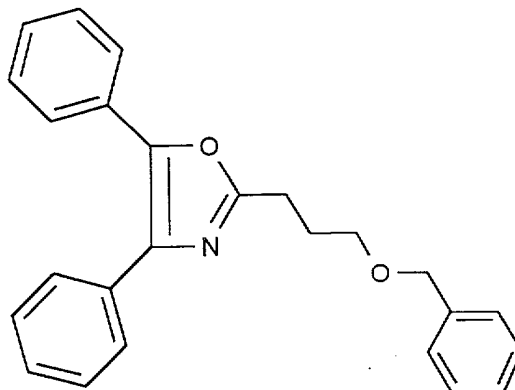
20

On obtient 0,18 g d'une poudre orange (rendement : 27%).

- spectre RMN<sup>1</sup>H (200MHz; DMSO)

δ(ppm)	multiplicité	intégration
7,35	m	2
7,6	m	5
7,72	m	2
8,15	m	2
8,64	m	2

**Exemple 6 : Préparation du 2-(3-benzyloxy-propyl)-4,5-diphényl-oxazole**



5

**a/ synthèse du 4-benzyloxy-butanoate de 2-oxo-1,2-diphényl-éthyle**

Dans un réacteur sous atmosphère d'azote, on solubilise 1,5 g d'acide 4-benzyloxybutanoïque dans 10 ml de toluène anhydre. On ajoute ensuite 1,45 ml de chlorure d'oxalyle à 98% (2,1éq) et 4 gouttes de diméthylformamide afin de catalyser la réaction. On laisse agiter à température ambiante pendant 1 heure. La solution est concentrée à sec sous vide. L'huile orange obtenue est solubilisée dans le dichlorométhane puis introduite goutte à goutte dans un réacteur placé sous atmosphère d'azote, contenant une solution de 1,18 g (0,7éq) de benzoïne et 1,58 g (2 éq) de triéthylamine dans du dichlorométhane. On note un dégagement immédiat. On laisse le milieu réactionnel sous agitation pendant 3 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est lavé 3 fois à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré et enfin mis à sec. Le produit estérifié est alors isolé sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane).

On obtient 0,3 g d'une huile jaune (rendement : 60%).

**b/ Cyclisation : synthèse du 2-(3-benzyloxy-propyl)-4,5-diphényl-oxazole**

Dans un réacteur, on solubilise 0,3 g de 4-benzyloxy-butanoate de 2-oxo-1,2-diphényl-éthyle dans 10 ml de diméthylformamide. On ajoute ensuite 0,12 g de thiourée (2éq) et on laisse réagir à reflux (160°C) pendant 5 heures. Le mélange réactionnel est extrait à l'aide de dichlorométhane puis lavé 3 fois à l'eau, séché sur sulfate de sodium, filtré et enfin mis à sec sous vide.

Le produit obtenu est alors purifié sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane).

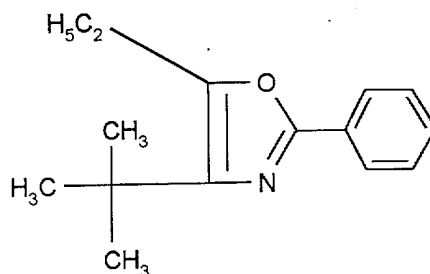
On obtient 0,1 g d'une huile jaune (rendement : 35%).

- spectre RMN<sup>1</sup>H (200MHz ; DMSO)

$\delta$ (ppm)	Multiplicité	intégration
2,05	M	2
2,9	T	2
3,55	T	2
4,47	S	2
7,3 à 7,6	m	15

### Exemple 7 : Préparation du 2-phényl-4-terbutyl-5-éthyl oxazole

5



#### a/ Benzoylation : synthèse du benzoate de 1-éthyl-3,3-diméthyl-2-oxo-butyle

10 Dans un réacteur, on additionne 0,31 g de 4-hydroxy-2,2-diméthyl-hexane-3-one (préparé selon J.O.C., 1991, 56, 3118) avec 0,3 g de triéthylamine (1,5 éq) et quelques mg de diméthylaminopyridine (catalyseur), le tout dans 5 ml de dichlorométhane sous agitation et à 0°C .

15 On introduit progressivement grâce à une ampoule à brome, 0,42 g de chlorure de benzoyle (1,5 éq) en solution dans 5 ml de dichlorométhane (temps d'introduction d'une durée d'environ 10 minutes). On laisse sous agitation pendant 3 heures à température ambiante.

20 Le mélange réactionnel est lavé 2 fois à l'eau, puis 2 fois à l'eau saturée en bicarbonate de sodium. On sèche sur sulfate de sodium anhydre, on filtre et enfin on met à sec sous vide. Le produit benzoylé est alors isolé sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane).

On obtient 0,31 g d'une huile jaune (rendement : 60%).

#### b/ Cyclisation : synthèse du 2-phényl -4-terbutyl-5-éthyl oxazole

25

Dans un réacteur, on solubilise 0,31 g de benzoate de 1-éthyl-3,3-diméthyl-2-oxo-butyle dans 8 ml de diméthylformamide. On ajoute ensuite 0,75 g de thiourée (5éq) et on laisse réagir à reflux (160°C) pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est extrait à l'aide de dichlorométhane puis lavé 3 fois à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré et enfin mis à sec sous vide.

30

Le produit obtenu est alors purifié sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane).

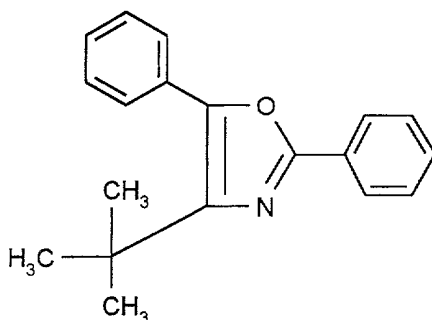
On obtient 0,1 g d'une huile jaune (rendement : 35%).

- spectre RMN<sup>1</sup>H (200MHz ;DMSO)

$\delta$ (ppm)	multiplicité	Intégration
1,25	t	3
1,35	s	9
2,8	q	2
7,4	m	3
8	m	2

5

### Exemple 8 : Préparation du 2-5 diphényl-4-terbutyl-oxazole



10

#### a/ Benzoylation : synthèse du benzoate de 3,3-diméthyl-2-oxo-1-phényl-butyle

Dans un réacteur, on additionne 0,45 g de 1-hydroxy-3,3-diméthyl-1-phényl-butan-2-one (préparé selon J.O.C., 1991, 56, 3118) avec 0,3 g de triéthylamine (1,5 éq) et quelques mg de diméthylaminopyridine, le tout dans 5 ml de dichlorométhane sous agitation et à 0°C.

On introduit progressivement grâce à une ampoule à brome, 0,42 g de chlorure de benzoyle (1,5 éq) en solution dans 5 ml de dichlorométhane (temps d'introduction d'une durée d'environ 10 minutes). On laisse sous agitation pendant 3 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est lavé 2 fois à l'eau puis 2 fois à l'eau saturée en bicarbonate de sodium. Il est ensuite séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré et enfin mis à sec sous vide.

Le produit benzoylé est alors isolé sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane).

On obtient 0,40 g d'une huile jaune (rendement : 60%).

25

#### b/ cyclisation : synthèse du 2-5 diphényl-4-terbutyl-oxazole

Dans un réacteur, on solubilise 0,15 g de benzoate de 3,3-diméthyl-2-oxo-1-phényl-butyle dans 8 ml de diméthylformamide. On ajoute ensuite 0,2 g de thiourée (5éq) et on laisse réagir à reflux (160°C) pendant 15 heures.

5 Le mélange réactionnel est extrait à l'aide de dichlorométhane puis lavé 3 fois à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré et enfin mis à sec sous vide.

Le produit obtenu est alors purifié sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane). On obtient 0,06 g d'une huile jaune (rendement : 20%).

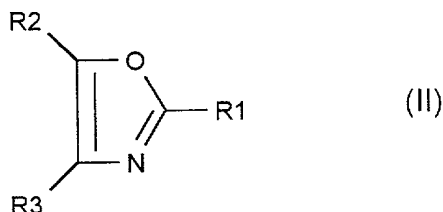
- spectre de masse :  $(MH)^+ = M/z = 278$

10

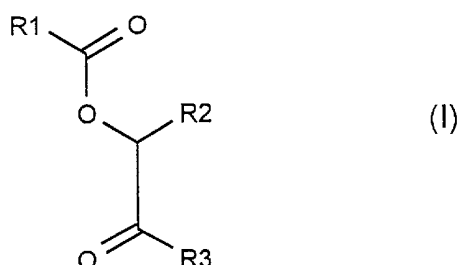
## REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation d'oxazoles trisubstitués de formule (II) :

5



par réaction de thiourée sur la dicétone-ester correspondante de formule (I) :



10

dans lesquelles les radicaux  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, sont choisis parmi :

- 15 - les radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés, en  $C_1$ - $C_{12}$ , éventuellement substitués par  $-OR$ ,  $-SR$ ,  $-NRR'$ ,  $-COOR$ ,  $-CN$ ,  $-SO_nCH_3$ ,  $-CF_3$  et/ou halogène (par exemple chlore ou fluor), avec  $R$  et  $R'$ , identiques ou différents, représentant l'hydrogène, un radical hydrocarboné linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé (alkyl, aryl, aralkyl ou alkylaryl) en  $C_1$ - $C_{12}$  et  $n = 0, 1$  ou  $2$ ;
- 20 - les radicaux aryles éventuellement substitués par un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, en  $C_1$ - $C_{12}$ , un radical  $-OR$ ,  $-NRR'$ ,  $-COOR$ ,  $-CN$ ,  $-SO_nCH_3$ ,  $-SR$ ,  $-CF_3$  et/ou halogène (par exemple Cl, F),  $R$ ,  $R'$  et  $n$  ayant les mêmes significations que ci-dessus, et/ou
- 25 - les radicaux hétérocycliques en  $C_5$ - $10$ , saturés ou insaturés, comportant au moins un hétéroatome choisi parmi N, S et/ou O, éventuellement substitués par un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié en  $C_1$ - $C_{12}$ , un radical  $-OR$ ,  $-NRR'$ ,  $-COOR$ ,  $-CN$ ,  $-SO_nCH_3$ ,  $-SR$ ,  $-CF_3$  et/ou halogène (par exemple Cl, F),  $R$ ,  $R'$  et  $n$  ayant les mêmes significations que ci-dessus.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel les radicaux  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$ , identiques ou différents, sont choisis parmi :

30

- les radicaux hydrocarbonés saturés, linéaires ou ramifiés, en  $C_1$ - $C_6$ , notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, n-butyle, iso-butyle ou ter-butyle;

- les radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés, saturés, en C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> substitués par -OR avec R représentant un radical phényl ou alkylaryl, notamment un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phényl avec n = 1 à 4, notamment 1 ou 2;
  - le radical phényle;
  - 5 - les radicaux phényles substitués par un radical hydrocarboné saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, notamment méthyle, éthyle, propyle, n-butyle, iso-butyle ou ter-butyle;
  - les radicaux phényles substitués par un radical -NRR' avec R et R' représentant un radical hydrocarboné saturé en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, notamment méthyle, éthyle, propyle, n-butyle, iso-butyle ou ter-butyle;
  - 10 - les radicaux phényles substitués par au moins un halogène, notamment au moins un fluor;
  - les radicaux hétérocycliques en C<sub>5-6</sub>, insaturés, comportant au moins un atome d'azote dans le cycle.
- 15 3. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel la réaction est effectuée dans un solvant dipolaire aprotique, ayant de préférence un point d'ébullition supérieur à 130°C, notamment supérieur à 140°C, et encore mieux supérieur à 160°C, par exemple dans le DMF (diméthylformamide).
- 20 4. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel la réaction est effectuée à une température d'au moins 130°C, notamment supérieure à 140°C, et encore mieux supérieure à 160°C, et encore plus préférentiellement à reflux du solvant.
- 25 5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 2 dans lequel la réaction est effectuée en l'absence de solvant, sous vide, à une température proche ou supérieure du point de fusion d'un des deux réactifs.
- 30 6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 comportant les étapes suivantes :  
- on solubilise la dicétone-ester (I) et la thiourée dans le solvant, de préférence à raison de environ 2 équivalents de thiourée pour 1 équivalent de dicétone-ester;  
-on chauffe le mélange à une température d'au moins 130°C, pendant le temps nécessaire à l'accomplissement de la totalité de la réaction, et qui peut être de l'ordre de 5 à 10 heures.
- 35 7. Procédé selon la revendication 6, dans lequel le produit recherché est isolé selon les méthodes usuelles, telles que précipitation, filtration, extraction.
- 40 8. Procédé selon l'une des revendications 6 à 7, dans lequel le produit recherché est lavé et/ou séché et/ou recristallisé et/ou purifié selon les méthodes usuelles.





**RAPPORT DE RECHERCHE  
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2800373

N° d'enregistrement  
national

FA 585647

FR 9913446

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	GB 1 206 403 A (JOHN WYETH & BROTHER LIMITED) 23 septembre 1970 (1970-09-23) * le document en entier, en particulier page 2, lignes 74-99, exemples 2(b), 3, 4 et 8-11 *	1	C07D263/32
A	SIEGRIST A E: "Über eine neue Synthese zur Darstellung heterocyclisch substituierter Stilbenverbindungen, die Anil-Synthese" HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 50, no. 3, 20 avril 1967 (1967-04-20), pages 906-57, XP002141560 * page 950, paragraphe "Oxazole" *	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07D
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		30 juin 2000	Allard, M
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons</p> <p>&amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>			

2

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)