



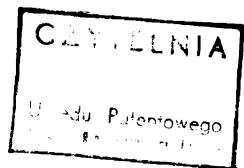
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 21.12.76 (P. 194589)

Pierwszeństwo: 22.12.75 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 10.10.77

Opis patentowy opublikowano: 15.10.1979



Int. Cl.² C07D 307/73

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Labaz, Paryż (Francja)

Sposób wytwarzania nowych benzofuranoacetamidoksymów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych benzofuranoacetamidoksymów o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla w łańcuchu prostym lub rozgałęzionym lub rodnik fenyłowy, A oznacza rodnik metylenowy lub rodnik o wzorze 2, 3 lub 4, R_2 oznacza grupę aminową, jak dwumetyloaminowa, dwu-n-propyloaminowa, dwu-n-butyloaminowa, pirolidynowa, morfolinowa, piperidynowa, heptametylenoiminowa lub 1-piperazynowa, podstawiona w położeniu 4 prostolącuchowym rodnikiem alkilowym o 1—4 atomach węgla, A oznacza atom wodoru lub chloru lub grupę metoksyłową, a n oznacza liczbę całkowitą 2 lub 3, w postaci racemicznej lub w postaci optycznie czynnych izomerów oraz addycyjnych soli tych związków z dopuszczalnymi w farmacji kwasami.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się przez otwarcie pierścienia 3,4-dwupodstawionych 1,2,4- Δ^2 -oksa-diazolonów-5 o wzorze 5, w którym R_1 , R_2 , A i X oraz n mają znaczenie jak we wzorze 1. Otwarcia pierścienia dokonuje się znanymi sposobami, np. przez ogrzewanie związku w wodno-alkoholowym środowisku w obecności zasady, np. wodorotlenku sodu.

Związki o wzorze 5 można otrzymywać przez działanie w środowisku organicznym, jak np. bezwodny aceton z małą domieszką alkoholu metylo-owego i w obecności zasady, jak np. bezwodny wę-
glań potasu, na podstawiony w położeniu 3 1,2,4- Δ^2

2

-oksadiazolon-5 o wzorze 9, w którym R_1 , A i X mają znaczenia jak we wzorze 1, chloroalkiloami-ną o wzorze $Cl-(CH_2)_n-R_2$, w którym R_2 i n mają znaczenia jak we wzorze 1, korzystnie jej chloro-wodorkiem. Powyższe chloroalkiloaminy są związ-kami znanymi.

Związki o wzorze 9 można otrzymywać znanymi sposobami, np. działając na benzofuranoamidoksyn o wzorze 6, w którym R_1 , A i X mają znaczenia jak we wzorze 1, bezwodnym węglanem dwuetylu, w bezwodnym etanolu zawierającym zasadę, jak etylan sodu.

Związki o wzorze 6 można otrzymywać sposobami szeroko opisanymi w literaturze chemicznej. Sposobem szczególnie korzystnym jest działanie na związek o wzorze 7, w którym R_1 , R_2 i X mają znaczenia jak we wzorze 1, chlorowodorkiem hydroksyloaminy w środowisku alkoholowym, zawierającym zasadę, jak metylan lub etylan sodu.

Związki o wzorze 7, w którym A oznacza rodnik metylenowy są znane, opisuje je Areschka i inni w Chimie Thérapeutique 7, 337 (1972) lub mogą być otrzymywane sposobami opisanymi w tej publi-kacji.

Związki o wzorze 7, w którym A oznacza rodnik o wzorze 2 można otrzymywać działając na związek o wzorze 7, w którym A oznacza rodnik metylenowy, związkiem o wzorze CH_3-Hal , w którym Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu.

Związki o wzorze 7, w którym A oznacza rod-

3

nik o wzorze 3 lub 4 można otrzymywać przez alkilowanie jodkiem metylu lub jodkiem etylu, w ciekłym amoniaku zawierającym sporządzony w mieszaninie reakcyjnej amidek sodu, związku o wzorze 8, w którym R_1 i X mają znaczenia jak we wzorze 1, a R_2 oznacza grupę metoksyłową lub etoksyłową i redukcję znanymi sposobami grupy estrowej tak otrzymanego związku do grupy cyjanowej.

Związki o wzorze 8 można otrzymywać znanymi sposobami ze związków o wzorze 7, w którym A oznacza rodnik metylenowy.

Związki o wzorze 1 wykazują cenne właściwości farmakologiczne, czyniące je użytecznymi w leczeniu zaburzeń układu sercowo-naczyniowego, charakteryzujących się wysokim lub niskim ciśnieniem krwi.

Dominującym typem nadciśnienia jest nadciśnienie samoistne i nadciśnienie złośliwe. Brak specyficznej terapii tych schorzeń, ponieważ indywidualne przypadki znacznie różnią się reakcją na poszczególne leki. Różne typy nadciśnienia leczą się różnymi czynnikami przeciwnadciśnieniowymi.

Czynnikami przeciwnadciśnieniowymi są między innymi czynniki blokujące zwoje nerwowe, których działanie polega na przerywaniu impulsów sympatykotonicznych, wywołującym rozkurcz ścian naczyniowych. Zjawisko to może być niebezpieczne, gdy pacjent wymaga zwiększonego napięcia ścian naczyniowych, w wyniku np. zmiany pozycji. Jak przedstawiono w dalszej części opisu, związki o wzorze 1 nie przejawiają tego działania.

Inne związki przeciwnadciśnieniowe, takie jak alkaloidy weratryny, charakteryzują się wąskim marginesem między dawką leczniczą a toksyczną. Przedawkowanie może być niebezpieczne, w związku z czym lekarz musi ostrożnie dobierać dawkę i w sposób ciągły korygować ją zgodnie z zapotrzebowaniem i reakcją pacjenta. Natomiast dawka toksyczna związku o wzorze 1 znacznie przewyższa wymaganą do wywołania efektu farmakologicznego, co daje szeroki margines bezpieczeństwa.

Inne znane czynniki wywołują tak nagle i silne obniżenie ciśnienia, że ich działanie jest trudne do regulowania. Wady tej są pozbawione związki o wzorze 1. Ich czynność przeciwnadciśnieniowa choć znaczna, jest łatwa do regulowania.

Związkiem, o którym również można wspomnieć jest korzystny związek z serii opisanej w opisie patentowym brytyjskim nr 1 380 145, mianowicie dwuchlorowodorek 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)-N,N-(3-n-propylo-3-aza-pentametyleno) acetamidyny. Związek ten jest chemicznie zbliżony do związków o wzorze 1. Stwierdzono, że jest on farmakologicznie czynny w leczeniu doświadczalnie wywołanego nadciśnienia. Związki o wzorze 1 są jednak nie tylko aktywniejsze, lecz również znacznie mniej toksyczne niż ten korzystny związek.

Przeciwnadciśnieniowej czynności związków o wzorze 1 towarzyszą jedynie nieznaczne działania uboczne lub nie obserwuje się ich w ogóle. Dotychczas nie zaobserwowano spadku aktywności wywołanego przyzwyczajeniem.

Jak wiadomo, działanie moczopędne związane

4

z czynnością przeciwnadciśnieniową jest bardzo użyteczne w leczeniu nadciśnienia, zwłaszcza gdy czynność moczopędna nie powoduje wydalania jonu potasowego, powodując wydalania jonu sodowego. Związki o wzorze 1 wykazują bardzo korzystny wskaźnik wydalania sodu, co pozwala oczekiwać, że będą one cennymi czynnikami przeciwnadciśnieniowymi.

Przeprowadzono badania farmakologiczne w celu wykazania przeciwnadciśnieniowego działania związków o wzorze 1 w różnych typach doświadczalnie wywołanego nadciśnienia.

Pierwszą próbę przeprowadzono na samcach szczurów o wadze około 120 g, u których wywołano chroniczne nadciśnienie nerkowe techniką Grollmana (Proc. Soc. exp. Biol. Med., 57, 102 (1944)). Zwierzęta usypiano eterem, po czym przemieszczano nerkę nie wyjmując jej z ciała. Po usunięciu gruczołu nadnercza nerkę podwiązywano sznurem splecionym w kształt cyfry 8, tak, by nieco zmienić elipsoidalny kształt tego narządu. W 10 dni później całkowicie usuwano drugą nerkę, łącząc z jej gruczołem nadnercza. W 4 tygodnie po drugiej operacji u większości zwierząt (60—70%) wywiązywało się znaczne nadciśnienie, w większości przypadków przekraczające 180 mm Hg.

Grupom tak zoperowanych szczurów podano dożołądkowo związki o wzorze 1 w dawce 25 mg/kg. Bezpośrednio przed podaniem i w 1, 2, 3, 4, 5 i 6 godzin po podaniu mierzono ciśnienie tętnicze. Uzyskano wyniki przedstawione w tablicy 1.

Tablica 1

Związek	Obniżenie ciśnienia tętniczego mm Hg
2-(2-etylo-3-benzofuranylo)-N-(2-morfolinoetylo) acetamidoksym	36
2-(2-metylo-3-benzofuranylo)-N-(2-morfolinoetylo) acetamidoksym	25
2-(2-etylo-5-chloro-3-benzofuranylo)-N-(2-morfolinoetylo) acetamidoksym	21
2-(2-etylo-3-benzofuranylo)-N-(2-dwu-n-butyloaminoetylo) acetamidoksym	27

W tej samej próbie przeprowadzonej z dobrze znanym czynnikiem przeciwnadciśnieniowym, α -metylo-(3,5-dwuhydroksyfenylo)alaniną do uzyskania spadku ciśnienia tętniczego 20—30 mm Hg konieczna była dożołądkowa dawka 400 mg/kg. Inny czynnik uznany za wykazujący czynność przeciwnadciśnieniową, mianowicie hydrochlorothiazide, był w tej próbie nieaktywny w dożołądkowej dawce 200 mg/kg.

Tę samą próbę przeprowadzono również z korzystnym związkiem z brytyjskiego patentu nr 1 380 145, dwuchlorowodorek 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)-N,N-(3-n-propylo-3-azapentametyleno) acetamidyny. Przy dożołądkowej dawce 50 mg/kg uzyskano obniżenie ciśnienia tętniczego o 14 mm Hg, a przy dawce 200 mg/kg o 24 mm Hg.

Dalsze badania farmakologiczne przeprowadzono w celu określenia przeciwnadciśnieniowej czynności korzystnego związku o wzorze 1, mianowicie 2-(2-etylo-3-benzofuranylo) -N- (2-morfolinoetylo) acetamidoksymu (L 9552). Wszystkie próby przeprowadzono w dwóch seriach na szczurach w stanie nadciśnienia. W pierwszej serii pojedynczą dawkę badanego produktu podawano każdemu zwierzęciu dożołądkowo, a ciśnienie tętnicze mierzono w odstępach godzinnych w ciągu 6 godzin po podaniu. W drugiej serii badany produkt podawano tą samą drogą codziennie w ciągu 11 dni, mierząc w tym czasie ciśnienie tętnicze. Ilość podawanego produktu zmieniano od zwierzęcia do zwierzęcia. Poniżej przedstawiono wyniki badań.

1) Szczury z nadciśnieniem wywołanym techniką Grollmana.

Tablica 2

Typ zabiegu	Dawka mg/kg	Maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego (mm Hg)	Moment maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego
dawka pojedyncza	10	14	czwarta godzina
	25	36	czwarta godzina
	50	55	trzecia godzina
dawki codzienne (11 dni)	10	18	szósty dzień
	25	32	piąty dzień
	50	47	czwarty dzień

2) Nadciśnienie pochodzenia wewnątrzwydzielniczego.

Próbe przeprowadzono techniką Stanton'a i White'a (Arch. Int. Pharmacodyn. 154, 351, 1965). U uspionych eterem samic szczurów o wadze 90 ± 10 g wywołano nadciśnienie przez odcięcie jednej nerki i odpowiedniego gruczołu nadnercza, po czym podskórnie podawano im pięć razy tygodniowo w ciągu 4 tygodni octan dezoksykortykosteronu (DOCA) w dawce 50 mg/kg. W tym okresie podawano szczurom wodę pitną zawierającą 1% NaCl. Po zaprzestaniu podawania dezoksykortykosteronu zastąpiono ją zwykłą wodą wodociągową.

W powyższych warunkach ciśnienie tętnicze wzrastało do około 200 mm Hg. Wyniki zanotowano w tab. 3.

3) Nadciśnienie solankowe.

Próbe przeprowadzono techniką Dahla, Knudsen'a, Heinego i Leitla. Samcom szczurów podawano pożywienie zawierające 8% NaCl, poza tym normalne. Po 6 tygodniach tej diety ciśnienie tętnicze wzrosło do około 180 mm Hg.

Tablica 3

Typ zabiegu	Dawka mg/kg	Maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego (mm Hg)	Moment maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego
dawka pojedyncza	25	18	czwarta godzina
	50	26	czwarta godzina
	100	45	czwarta godzina
dawki codzienne (11 dni)	25	15	piąty dzień
	50	30	czwarty dzień
	100	49	czwarty dzień

Uzyskane wyniki podano w tab. 4

Tablica 4

Typ zabiegu	Dawka mg/kg	Maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego (mm Hg)	Moment maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego
dawka pojedyncza	10	14	czwarta godzina
	25	27	czwarta godzina
	50	54	czwarta godzina
dawki codzienne (11 dni)	10	13	siódmy dzień
	25	26	czwarty dzień
	50	53	trzeci dzień

4) Nadciśnienie nerwopochodne.

Próbe przeprowadzono techniką Kriegera i IMBS (Circul. Res. 15, 511, 1964 oraz C.R. Soc. Biol. 162, 778, 1968).

Uspionym eterem samcom szczurów o wadze 200—250 g podawano dootrzewnowo 0,5 mg siarczianu tropiny. Następnie mocowano je w pozycji na wznak i robiono na przedzie szyi nacięcie odsłaniające spłot nerwowomięśniowy zawierający nerwy współczulne i nerwy błędne tętnic szyjnych. Nerwy błędne i tętnice szyjne ostrożnie odizolowywano i wycinano 1 cm nerwów współczulnych. Oddzielano górne nerwy krtaniowe, a obszar w którym rozdzielają się tętnice szyjne odsłaniano przez odsunięcie odpowiednich mięśni szyjnych (mostkowo-obończykowo-sutkowego i łopatkowo-gnykowego). Tak uwolnione naczynia posmarowano 10% fenolem w etanolu. W ten sposób uzyskano całkowite odnerwienie współczulne, a po 5—8 dniach znaczny wzrost ciśnienia tętniczego.

Uzyskano następujące wyniki:

7
Tablica 5

Typ zabiegu	Dawka mg/kg	Maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego (mm Hg)	Moment maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego
dawka pojedyncza	10	18	trzecia godzina
	25	37	czwarta godzina
	50	56	trzecia godzina
dawki codzienne (11 dni)	10	17	piąty dzień
	25	35	piąty dzień

5) Nadciśnienie genetyczne

Próby przeprowadzono techniką Okamoto i Aoki (Jap. Circul. J. 27, 282, 1963) na samcach szczurów rasy specjalnie hodowanej dla uzyskania zwierząt o wysokim ciśnieniu krwi. Do prób stosowano zwierzęta w wieku około 10 tygodni i ciśnieniu krwi około 180 mm Hg.

Uzyskano następujące wyniki:

Tablica 6

Typ zabiegu	Dawka mg/kg	Maksymalne obniżenie ciśnienia tętniczego (mm Hg)	Moment maksymalnego obniżenia ciśnienia tętniczego
dawka pojedyncza	5	16	druga godzina
	10	35	druga godzina
	20	52	trzecia godzina
dawki codzienne (11 dni)	5	0	—
	10	26	czwarty dzień
	20	47	piąty dzień

Według Plummera (Anti-hypertensive agents, str. 67, wydawca Schlitter, Academic Press N.Y. i Londyn 1967) oraz wielu innych autorów, każda substancja czynna w różnych typach doświadczalnie wywołanego nadciśnienia może być uważana za potencjalny czynnik przeciwnadciśnieniowy u ludzi. Ponadto obecnie przyjmuje się, że nadciśnienie genetyczne stanowi model nadciśnienia eksperymentalnego najbardziej zbliżony do nadciśnienia samostannego u ludzi (które stanowi 80% przypadków nadciśnienia patologicznego).

Stwierdzono, że L 9552 jest czynny w pięciu badanych typach doświadczalnie wywołanego nadciśnienia, a zwłaszcza w nadciśnieniu genetycznym. Dalsze badania farmakologiczne zmierzały do określenia właściwości moczopędnych L 9552:

1. Objętościowe wydalanie moczu.

Próby przeprowadzono metodą Lipschitz i innych (J. Pharmacol. exp. Therap. 79, 97, 1943) na grupach po 20 samców białych szczurów o wadze 150—200 g, które w ciągu 18 godzin pozbawiano

8

pożywienia i picia. Badaną substancję podawano drogą dożołądkową natychmiast po dożołądkowym podaniu 50 ml/kg 0,9% roztworu NaCl. Mierzono objętość moczu wydalanego w ciągu 6 godzin po podaniu roztworu NaCl. Wyniki wyrażono w % objętości podanej solanki. Są one zestawione w poniższej tablicy:

Tablica 7

Dawka mg/kg	Wydalanie moczu %
0	20—50
10	84
20	102
50	118
100	138
200	165

Maksymalne wydalanie u zwierząt kontrolnych wynosi 50%, co oznacza, że wyniki wyższe od tej wartości można uważać za świadczące o działaniu moczopędnym.

2. Stosunek jonowy w moczu.

Próby przeprowadzono techniką Ambrosili'ego i innych (Minerva Neol. 11, 56, 1964).

Badaną substancję podano drogą dożołądkową natychmiast po dożołądkowym podaniu 50 ml/kg destylowanej wody, samcom białych szczurów o wadze 140 ± 10 g, w grupach po 20 osobników. Zwierzętom nie podawano pożywienia w ciągu 18 godzin poprzedzających próbę. Kontrolnej grupie 20 zwierząt podano jedynie wodę destylowaną. Pobrano i zmierzono całkowitą objętość moczu wydzielonego w ciągu 4 następnych godzin i oznaczono dla całości wartości wydalania jonów Na^+ i K^+ .

Dla uzyskania poprawnych wartości wydalania jonów Na^+ i K^+ , niezależnych od objętości moczu, powyższe wartości przeliczono na miligramorównoważniki na litr (meq/l.).

Stosunek jonowy obliczono według następującego wzoru:

$$\frac{[\text{Na}^+]}{[\text{K}^+]} = \frac{\frac{[\text{Na}^+]}{[\text{K}^+]} \text{ zwierząt badanych}}{\frac{[\text{Na}^+]}{[\text{K}^+]} \text{ zwierząt kontrolnych}}$$

Uzyskano następujące wyniki:

Tablica 8

Dawka (mg/kg)	Wydalanie moczu %	Na^+ (meq/l.)	K^+ (meq/l.)	stosunek Na^+/K^+
zwierzęta kontrolne	40	27,3	18,5	1
10	55	24,8	15,3	1,09
20	80	43,0	17,5	1,66
50	95	55,6	15,0	2,50
100	137	71,3	14,3	3,37
200	124	78,0	15,8	3,34

Powyższe dane wykazują, że L 9552 ma bardzo korzystny wskaźnik wydalania sodu, co jest niezwykle ważne przy leczeniu nadciśnienia.

Przeprowadzono również badania farmakologiczne dla wykazania, że L 9552 nie oddziałuje na zwoje nerwowe.

1) Odnotowano ciśnienie tętnicze i napięcie migotki uśpionego kota, po czym zbadano reakcję skurczową migotki na dożylną injekcję adrenaliny i pobudzeniu elektrycznością włókna przedzwojowego szyjnego nerwu współczulnego. Stwierdzono, że 2 dożylnie dawki 5 mg/kg L 9552 nie zmieniają intensywności skurczu migotki spowodowanego w wyżej opisany sposób.

2) Dożylną dawkę 5 mg/kg L 9552 podano psu uśpionemu pentobarbitem sodu i atropinizowanemu. Nie stwierdzono zmiany nadciśnieniowego oddziaływania acetylocholiny wprowadzonej do żyły zwierzęcia. Natomiast oddziałująca na zwoje nerwowe substancja taka jak pentonium znosiła nadciśnieniowe oddziaływanie acetylocholiny.

Oznaczenie toksyczności ostrej przeprowadzono na szczurach i myszach poddanych obserwacji w ciągu 12 dni po jednorazowym podaniu. Uzyskano następujące wyniki:

Tablica 9

Zwierzęta	Podanie	LD (mg/kg)		
		LD ₀	LD ₅₀	LD ₉₅
mysz	dootrzewnowe dożołądkowe	30	70	110
		250	700	1250
szczur	dootrzewnowo dożołądkowo	80	200	350
		1100	1900	2500

W odniesieniu do dożołądkowych dawek substancji czynnej wielkości 50 mg/kg i 100 mg/kg, wywołujących wyżej opisane skutki, powyższe wartości przedstawiają się bardzo korzystnie, wykazując istnienie bardzo szerokiego marginesu bezpieczeństwa między dawką toksyczną a leczniczą.

Dla celów leczniczych związki o wzorze 1 podawać się będzie zwykle w postaci kompozycji farmaceutycznej zawierającej jako składnik czynny co najmniej jeden związek o wzorze 1 lub sól tego związku z dopuszczalnym w farmacji kwasem, łącznie z dopuszczalnym w farmacji nośnikiem.

Dla celów klinicznych korzystne jest formułowanie kompozycji w dawki jednostkowe odpowiednio do pożądanego sposobu podawania, np. w doustne tabletki lub kapsułki.

Przykład I. Półtoraszczawian 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)-N- (2-morfolinoetylo) acetamidoksymu.

a) Wytwarzanie 2-(2-etylo-3-benzofuranylo) acetamidoksymu. Do roztworu 37,4 g (0,55 mola) etylanu sodu w 350 ml metanolu dodaje się 38,2 g (0,55 mola) chlorowodoru hydroksyloaminy i miesza całość do całkowitego rozpuszczenia. Po dodaniu 92,6 g (0,50 mola) 2-etylo-3-cyjanometylobenzofuranu w 200 ml metanolu kontynuuje się mieszanie w ciągu 16 godzin, po czym w ciągu 3 godzin utrzymuje się roztwór w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Pod zmniejszonym ciśnieniem odpędza się rozpuszczalnik, a pozostałość rozpuszcza w eterze. Eterowy roztwór przemywa się wodą, suszy nad

bezwodnym siarczanem sodu i odbarwia węglem aktywnym.

Przez dodanie eterowego roztworu chlorowodoru otrzymuje się 99,7 g chlorowodoru 2-(2-etylo-3-benzofuranylo) acetamidoksymu. Produkt przekształca się z mieszaniny octanu etylu z metanolem. Wydajność 78,3%, temperatura topnienia 158—161°C.

Tym samym sposobem z odpowiednich substratów otrzymuje się następujące związki podane w tablicy 10.

Tablica 10

Związek	Temperatura topnienia °C
2- (2-metylo -3-benzofuranylo)-acetamidoksym	131—133 (octan etylu/eter naftowy 30/40°C)
chlorowodorek 2-(2-metylo-3-benzofuranylo) acetamidoksymu	190—194 (z rozkładem) (izopropanol/eter etylowy)
chlorowodorek 2 - (2-n-propylo-3 - benzofuranylo)acetamidoksymu	146—150 (keton metyloetylowy/eter etylowy)
chlorowodorek 2 - (2-n-butyl-3 - benzofuranylo) acetamidoksymu	128—131 (keton metyloetylowy/eter etylowy)
chlorowodorek 2 -(2-izobutyl- 3-benzofuranylo) acetamidoksymu	143—145 (octan etylu/etanol)
chlorowodorek 2-/2- (2-butyl-)-3-benzofuranylo/acetamidoksymu	182—185 (z rozkładem) (keton metyleoetylowy/etanol/eter)
chlorowodorek 2- (2-etylo-5 -chloro-3-benzofuranylo)acetamidoksymu	196—199 (z rozkładem) (izopropanol)
2 - (2-fenyl-3-benzofuranylo)acetamidoksym	143—145
chlorowodorek 2- (2-fenyl-3 -benzofuranylo) acetamidoksymu	203—205 (z rozkładem) (izopropanol)

b) Wytwarzanie 3-(2-etylo-3-benzofuranylo)-1,2,4-oksadiazolonu-5. Do roztworu 13,6 g (0,2 mola) etylanu sodu w 250 ml absolutnego etanolu dodaje się przy mieszaniu 25,47 g (0,1 mola) chlorowodoru 2- (2-etylo-3-benzofuranylo) acetamidoksymu. Z kolei dodaje się 23,6 g (0,2 mola) bezwodnego węglanu dwuetylu i w ciągu 24 godzin utrzymuje mieszaninę reakcyjną w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Otrzymany roztwór pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się do sucha, a pozostałość rozpuszcza w wodzie. Wodny roztwór wytrząsa się z eterem, rozdziela fazy, a fazę wodną zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Wytrącony osad przemywa się wodą i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 20 g 3-(2-etylo-3-benzofuranylo)-1,2,4-oksadiazolonu-5, który przekształca się z mieszaniny eteru z eterem naftowym (40/60°C). Wydajność 81,9%, temperatura topnienia 156—159°C.

Tym samym sposobem z odpowiednich substratów otrzymuje się następujące związki podane w tablicy 11.

11
Tablica 11

Związek	Temperatura topnienia °C
3- (2-metylo- 3-benzofuranylometylo)-1,2,4- Δ^2 -oksadiazolon-5	162—164
3- (2-n-propylo- 3-benzofuranylometylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolon-5	155—157
3- (2-izopropylo- 3-benzofuranylometylo)- 1,2,4- Δ^2 -oksadiazolon-5	162—164
3- (2-n-butylo- 3-benzofuranylometylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolon-5	157—159
3- (2-izobutylo- 3-benzofuranylometylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolon-5	134—136 (eter etylowy/eter nadtowy 40/80°C)
3-/2- (2-butylo) -3-benzofuranylometylo/- 1,2,4- Δ^2 -oksadiazolon-5	117—120 (eter etylowy/eter nadtowy 40/80°C)
3- (2-etylo-5-chloro- 3-benzofuranylometylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolon-5	169—172 (eter etylowy)
3- (2-fenilo- 3-benzofuranylometylo)- 1,2,4- Δ^2 -oksadiazolon-5	200—203 (etanol)

c) Wytwarzanie 3-(2-etylo-3-benzofuranylometylo) -4- (2-morfolinoetylo)-1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5. Do naczynia wyposażonego w mieszadło i aparat Soxhleta połączony z chłodnicą wprowadza się roztwór 10,5 g (0,043 mola) 3-(2-etylo-3-benzofuranylometylo)-1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5 w mieszaninie 250 ml bezwodnego acetonu z 50 ml metanolu i 7,1 g (0,051 mola) drobno zmielonego węgla potasu. Do aparatu Soxhleta wprowadza się 9,3 g (0,05 mola) chlorowodoru 1-chloro-2-morfolinoetanu.

Przy mieszaniu utrzymuje się mieszaninę reakcyjną w ciągu 18 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po odsączeniu soli, pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje się roztwór, a pozostałość rozpuszcza w wodzie i ekstrahuje eterem, otrzymując 15 g 3-(2-etylo-3-benzofuranylometylo) -4- (2-morfolinoetylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5 o temperaturze topnienia 105—106°C. Wydajność 97,6%. Temperatura topnienia chlorowodoru po przekrystalizowaniu z mieszaniny izopropanolu z etanolem wynosi 181—183°.

Tym samym sposobem z odpowiednich substratów otrzymuje się następujące związki podane w tablicy 12.

d) Wytwarzanie 2-(2-etylo-3-benzofuranylo) -N-(2-morfolinoetylo)acetamidoksydu. Do roztworu 7,9 g (0,02 mola) chlorowodoru 3-(2-etylo-3-benzofuranylometylo) -4-(2-morfolinoetylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5 w 70 ml metanolu dodaje się roztwór 3,2 g (0,08 mola) wodorotlenku sodu w 32 ml wody. Całość utrzymuje się w ciągu 30 minut w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, po czym pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje do 1/4 początkowej objętości. Dodaje się 200 ml wody i doprowadza mieszaninę reakcyjną do pH 8. Powstały roztwór ekstrahuje się eterem, otrzymując 5,89

12
Tablica 12

Związek	Temperatura topnienia °C
5 chlorowodorek 3- (2-etylo-3-benzofuranylometylo) -4- (2-dwumetyloaminoetylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	200—204 (keton metyloetylowy/izopropanol)
10 chlorowodorek 3- (2-etylo-3-benzofuranylometylo) -4- (2-dwetyloaminoetylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	166—169 (keton-metyloetylowy/izopropanol)
15 chlorowodorek 3- (2-etylo-3-benzofuranylometylo) -4- (2-dwu-n-propyloaminoetylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	164—166 (octan etylu/acetan)
20 jednowodziań szczawianu 3- (2-etylo- 3-benzofuranylometylo) -4-(2-dwu-n-butyloaminoetylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	108—112 (octan etylu)
25 chlorowodorek 3- (2-etylo-3-benzofuranylometylo) -4- (2-pirolidynoetylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	188—190 (z rozkładem) (izopropanol)
30 chlorowodorek 3- (2-etylo-3-benzofuranylometylo) -4- (2-pirolidyno-n-propylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	169—171 (keton metyloetylowy)
35 chlorowodorek 3- (2-etylo-3-benzofuranylometylo) -4- (2-piperydinoetylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	177—180 (izopropanol)
40 chlorowodorek 3- (2-etylo-3-benzofuranylometylo) -4- (3-piperydino-n-propylo) 1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	172—175 (izopropanol/eter etylowy)
45 chlorowodorek 3- (2-etylo-3-benzofuranylometylo) -4- (3-morfolino-n-propylo) 1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	119—122 (acetan/eter etylowy)
50 3- (2-etylo-3-benzofuranylometylo)-4- (2-heptametylenoiminoetylo)-1,2,4- Δ^2 -oksadiazolon-5	74—75 (eter izopropylowy)
55 chlorowodorek 3- (2-etylo-3-benzofuranylometylo) -4- (2-heptametylenoiminoetylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	199—201 (octan etylu/alkohol metylowy)
60 szczawian 3-(2-etylo-3-benzofuranylometylo)-4- (3-dwu-n-propyloamino-n-propylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	122—125 (octan etylu/alkohol metylowy)
65 dwuchlorowodorek 3- (2-etylo-3-benzofuranylometylo) -4 -/2- (4-n-propylopiiperazyno) etylo/- 1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	228—232 (z rozkładem) (alkohol izopropylowy/alkohol metylowy)
dwuchlorowodorek 3- (2-etylo-3-benzofuranylometylo) -4 -/2-(4-metylopiiperazyno) etylo/-1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	230—233 (z rozkładem) (alkohol metylowy)
chlorowodorek 3- (2-etylo-5-chloro- 3-benzofuranylometylo)-	211—214 (z rozkładem)

1	2
lo)-4- (2-pirolidynoetylo) -1,2, 4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	(alkohol izopropylowy/metanol)
chlorowodorek 3- (2-etylo-5-chloro- 3-benzofuranylometylo)-4- (2-piperydinoetylo)-1, 2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	205—208 (octan etylu/metanol)
chlorowodorek 3- (2-etylo-5-chloro- 3-benzofuranylometylo)-4- (2-morfolinoetylo)-1,2, 4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	225—229 (z rozkładem) (octan etylu/metanol)
3- (2-metylo- 3-benzofuranylometylo) -4- (2-morfolinoetylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolon-5	130—132 (eter etylowy)
szczawian 3- (2-n-propylo-3-benzofuranylometylo) -4- (2-morfolinoetylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	145—148 (alkohol izopropylowy)
chlorowodorek 3- (2-izopropyl- 3- benzofuranylometylo)-4- (2-piperydinoetylo)-1,2, 4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	217—221 (z rozkładem) (metanol/eter etylowy)
chlorowodorek 3-(2-izopropyl- 3- benzofuranylometylo)-4- 2-morfolinoetylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	211—214 (z rozkładem) (metanol)
chlorowodorek 3- (2-n-butylo-3-benzofuranylometylo) -4- (2-piperydinoetylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	174—176 (izopropanol/eter etylowy)
chlorowodorek 3-(2-n-butylo- 3- benzofuranylometylo) 4 - (2-morfolinoetylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	185—188 (izopropanol/metanol /eter etylowy)
chlorowodorek 3- (2-izobutylo-3-benzofuranylometylo) -4- (2-morfolinoetylo)- 1,2,4- Δ^2 oksadiazolonu-5	185—189 (metanol/eter etylowy)
3- (2-fenilo-3-benzofuranylometylo) -4- (2-morfolinoetylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolon-5	140—142 (etanol)
chlorowodorek 3-(2-fenilo- 3-benzofuranylometylo) -4- 2-piperydinoetylo)- 1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	208—211 (etanol)
chlorowodorek 3-/2- (2-n-butylo) -3-benzofuranylometylo/ -4- (2-morfolinoetylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5	211—215 (z rozkładem) (izopropanol/metanol)

g 2-(2-etylo-3-benzofuranylo) N-(2-morfolinoetylo) acetamidoksymu, co stanowi wydajność 89%. Surowy produkt rozpuszcza się w małej objętości metanolu i przy mieszaniu zakwasza metanolemowym roztworem 3 g (0,33 mola) kwasu szczawiowego, otrzymując 8 g półtoraszczawianu 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)-N- (2-morfolinoetylo) acetamidoksymu. Wydajność 85%, temperatura topnienia 163—164°C.

Tym samym sposobem z odpowiednich substra-

tów otrzymuje się następujące związki podane w tablicy 13.

Tablica 13

	Związek	Temperatura topnienia °C
5	dwuchlorowodorek 2- (2-etylo-3-benzofuranylo) -N- (2-dwumetyloaminoetylo) -acetamidoksymu	161—163 (keton metyloetylowy/izopropanol)
10	półtoraszczawian 2- (2-etylo-3-benzofuranylo) -N-(2-dwumetyloaminoetylo) -acetamidoksymu	159—161 (z rozkładem) (etanol)
15	dwuchlorowodorek 2- (2-etylo-3-benzofuranylo) -N- (2-dwu-n-propyloaminoetylo) acetamidoksymu	180—184 (z rozkładem) (octan etylu/metanol)
20	dwuchlorowodorek 2- (2-etylo-3-benzofuranylo) -N- (2-dwu-n-butyloaminoetylo) acetaminodoksymu	165—168 (octan etylu/metanol)
25	dwuchlorowodorek 2- (2-etylo-3-benzofuranylo) -N- (2-pirolidynoetylo) acetamidoksymu	184—187 (z rozkładem) (keton metyloetylowy/izopropanol)
30	2- (2-etylo-3-benzofuranylo)-N- (3-pirolidyno -n-propylo) acetamidoksym	79—82 (n-heksan/eter naftowy 40/60°C)
35	dwuchlorowodorek 2- (2-etylo-3-benzofuranylo) -N- (2-piperydinoetylo) acetamidoksymu	181—183 z rozkładem (octan etylu/izopropanol)
40	dwuchlorowodorek 2- (2-etylo-3-benzofuranylo) -N- (3-piperydino-n-propylo) acetamidoksymu	171—173 (z rozkładem) (izopropanol/eter etylowy)
45	dwuchlorowodorek 2- (2-etylo-3-benzofuranylo) -N- (3-morfolino-n-propylo) acetamidoksymu	199—202 (izopropanol/eter etylowy)
50	2- (2-etylo-3-benzofuranylo)-N- (2-heptametylenoiminoetylo)acetamidoksym	79—81 (n-heksan)
55	dwuszczawian 2- (2-etylo-3-benzofuranylo) -N- (3-dwu-n-propyloamino -n-propylo) acetamidoksymu	123—126 (z rozkładem) (octan etylu/metanol)
60	2- (2-etylo-3-benzofuranylo)-N-/2- (4-metylopiperazyno) etylo/acetamidoksym	121—123 (etanol/ woda)
65	trójchlorowodorek 2- (2-etylo-3-benzofuranylo) -N-/2- (4-n-propylopiperazyno) etylo/acetamidoksymu	161—165 (etanol/eter etylowy)
	dwuchlorowodorek 2- (2-etylo-5-chloro- 3-benzofuranylo) -N- (2-pirolidynoetylo) acetamidoksymu	210—213 (z rozkładem) (izopropanol)
	2- (2-etylo-5-chloro- 3-benzofuranylo) -N- (2-piperydinoetylo)acetamidoksym	118—120 (eter naftowy 40/80°C)
	dwuchlorowodorek 2- (2-etylo-5-chloro- 3-benzofuranylo) -N- (2-piperydinoetylo) acetamidoksymu	157—160 (z rozkładem) (octan etylu/metanol)

1	2
2- (2-etylo- 5-chloro-3-benzofuranylo) -N- (2-morfolinoetylo)acetamidoksym	110—112 (eter naftowy 60/80°C)
dwuchlorowodorek 2- (2-etylo- 5-chloro-3-benzofuranylo) -N- (2-morfolinoetylo)- acetamidoksymu	122—126 z rozkładem (octan etylu/metanol)
półtoraszczawian 2- (2-metylo-3-benzofuranylo) -N- (2-morfolinoetylo) acetamidoksymu	148—150 (z rozkładem) (metanol/eter etylowy)
półtoraszczawian 2- (2-n-propylo-3-benzofuranylo) -N- (2-morfolinoetylo) acetamidoksymu	162—164 (z rozkładem) (metanol)
dwuchlorowodorek 2- (2-izopropylo-3-benzofuranylo) -N- (2-pirolidynoetylo) acetamidoksymu	201—202 (z rozkładem) (izopropanol)
dwuchlorowodorek 2- (2-izopropylo-3-benzofuranylo) -N- (2-piperydinoetylo) acetamidoksymu	180—184 (octan etylu/izopropanol)
dwuchlorowodorek 2- (2-izopropylo-3-benzofuranylo) -N- (2-morfolinoetylo) acetamidoksymu	196—199 (z rozkładem) (aceton/izopropanol)
2- (2-n-butylo- 3-benzofuranylo) -N- (2-piperydinoetylo)acetamidoksym	72/74 (eter naftowy 40/80°C)
półtoraszczawian 2- (2-n-butylo-3-benzofuranylo) -N- (2-morfolinoetylo) acetamidoksymu	115 (z rozkładem) (metanol)
dwuchlorowodorek 2- (2-izobutylo- 3-benzofuranylo) -N- (2-morfolinoetylo) acetamidoksymu	172—174 (etanol/eter etylowy)
dwuchlorowodorek 2- (2-n-butylo) -3-benzofuranylo/-N- (2-morfolinoetylo) acetamidoksymu	197—199 (z rozkładem) (izopropanol)
półtoraszczawian 2- (2-fenyl-3-benzofuranylo/- N- (2-morfolinoetylo) acetamidoksymu	157—159 (etanol)
2- (2-fenyl-3-benzofuranylo) -N- (2-piperydinoetylo) acetamidoksym	162—164 (eter)

Przykład II. 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)-2,2-dwumetylo-N-(2-morfolinoetylo)acetamidoksym.

a) Wytwarzanie 2-(2-etylo-3-benzofuranylo) -2-metylopropionitrylu. Do zawiesiny 17,2 g (0,44 mola) amidku sodu w 250 ml bezwodnego eteru etylowego wkrapla się, przy mieszaniu, roztwór 37 g (0,2 mola) 2-etylo-3-cyjanometylobenzofuranu w 200 ml bezwodnego eteru etylowego. Mieszanie kontynuuje się w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie wkrapla roztwór 85,2 g (0,6 mola) jodku metylu w 200 ml bezwodnego eteru etylowego. Nadmiar amidku sodu rozkłada się

małą objętością wody, a otrzymany roztwór wylewa do wody. Otrzymany roztwór wodny ekstrahuje się eterem, otrzymując 22,45 g 2-(2-etylo-3-benzofuranylo) -2-metylopropionitrylu. Wydajność 52,7%, temperatura wrzenia 95—100°C (0,03 mm Hg).

b) Wytwarzanie 2-(2-etylo-3-benzofuranylo) -2,2-dwumetyloacetamidoksymu. Związek otrzymuje się z 2-(2-etylo-3-benzofuranylo) -2-metylopropionitrylu, sposobem opisanym w przykładzie I (a), stosując po 1,5 mola chlorowodoru hydroksyloaminy i metylanu sodu na mol 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)-2-metylopropionitrylu i prowadząc reakcję w ciągu 72 godzin. Wydajność 41%, temperatura topnienia 118—120°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu z lekkim eterem naftowym. Temperatura topnienia chlorowodoru: 189—192 po przekrystalizowaniu z mieszaniny octanu etylu, izopropanolu i eteru etylowego.

c) Wytwarzanie 3-/1- (2-etylo-3-benzofuranylo)-1-metylo-1-etylo/-1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5. Związek otrzymuje się z chlorowodoru 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)-2,2-dwumetyloacetamidoksymu, sposobem opisanym w przykładzie I (b). Temperatura topnienia 153—156°C.

d) Wytwarzanie 3-/1-(2-etylo-3-benzofuranylo)-1-metylo-1-etylo/-4- (2-morfolinoetylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5. Związek otrzymuje się z 3-/1-(2-etylo-3-benzofuranylo) -1-metylo-1-etylo/-1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5, sposobem opisanym w przykładzie I (c). Temperatura topnienia chlorowodoru: 215—219°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny ketonu metyloetylowego, alkoholu izopropylowego i eteru etylowego.

Tym samym sposobem, z odpowiednich substratów otrzymuje się następujące związki:

3-/1- (2-etylo-3-benzofuranylo) -1-metylo-1-etylo/-4-(2-piperydinoetylo) 1,2,4- Δ^2 -oksadiazolon-5.

chlorowodorek; temperatura topnienia 209—213°C (z rozkładem) po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu, izopropanolu i eteru etylowego.

e) Wytwarzanie 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)-2,2-dwumetylo-N- (2-morfolinoetylo) acetamidoksymu. Związek otrzymuje się z chlorowodoru 3-/1-(2-etylo- 3-benzofuranylo) -1-metylo-1-etylo/-4- (2-morfolinoetylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5 sposobem opisanym w przykładzie I (d). Temperatura topnienia 110—112°C po przekrystalizowaniu z n-heksanu.

Tym samym sposobem, z odpowiednich substratów otrzymuje się 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)-2,2-dwumetylo-N- (2-piperydinoetylo) acetamidoksym. Temperatura topnienia 94—97°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru etylowego z eterem naftowym o temperaturze wrzenia 40—60°C.

Przykład III. 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)-2-etylo-N-(2-morfolinoetylo)acetamidoksym.

a) Wytwarzanie 2-(2-etylo-3-benzofuranylo) butyronitrylu. Do roztworu 18,52 g (0,1 mola) 2-etylo-3-benzofuranylo)acetonitrylu w 200 ml suchego eteru wkrapla się przy mieszaniu 8,3 g (0,106 mola) 50% zawiesiny amidku sodu w toluenie, rozpuszczonej w 50 ml eteru etylowego. Mieszaninę utrzymuje się w ciągu godziny w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a następnie doprowadza do

temperatury pokojowej i przy mieszaniu wkrapla do niej roztwór 23 g (0,1475 mola) jodku etylu w 100 ml eteru etylowego. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu 3 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną i oziębia. Nadmiar amidku sodu ostrożnie rozkłada się małą objętością wody i wylewa mieszaninę do wody. Nityl ekstrahuje się eterem. Wydajność 75%, temperatura wrzenia 115—117°C (0,5 mm Hg).

b) Wytwarzanie 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)butyramidoksymu. Związek otrzymuje się z 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)butyronitrylu, sposobem opisanym w przykładzie I (a). Temperatura topnienia chlorowodoru 160—163°C po przekrystalizowaniu z octanu etylu.

c) Wytwarzanie 3-/1-(2-etylo-3-benzofuranylo)-1-propylo/-1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5. Związek otrzymuje się z 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)butyramidoksymu, sposobem opisanym w przykładzie I (b). Temperatura topnienia 130—132°C po przekrystalizowaniu z eteru etylowego i eteru naftowego 40/60°C.

d) Wytwarzanie 3-/1-(2-etylo-3-benzofuranylo)-1-propylo/-4- (2-morfolinoetylo) 1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5. Związek otrzymuje się z 3-/1-(2-etylo-3-benzofuranylo) -1-propylo/-1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5, sposobem opisanym w przykładzie I (c). Temperatura topnienia chlorowodoru 185—188°C po przekrystalizowaniu z izopropanolu.

e) Wytwarzanie 2-(2-etylo-3-benzofuranylo) -2-etylo- N- (2-morfolinoetylo) acetamidoksymu. Związek otrzymuje się z 3-/1-(2-etylo-3-benzofuranylo)-1-propylo/-4- (2-morfolinoetylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5, sposobem opisanym w przykładzie I (d). Temperatura topnienia półtoraszczawianu 139—141°C (z rozkładem) po przekrystalizowaniu z izopropanolu.

Przykład IV. 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)-2-metylo-N-(2-morfolinoetylo)acetamidoksym.

a) Wytwarzanie propionianu 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)metylu. Do 500 ml ciekłego amoniaku dodaje się przy mieszaniu kolejno 1 g azotynu żelazowego i 6,35 g (0,276 gramoatoma) sodu. W ciągu 30 minut kontynuuje się mieszanie, po czym wkrapla roztwór 54,5 g (0,25 mola) octanu (2-etylo-3-benzofuranylo)metylu w 50 ml suchego eteru etylowego. Całość miesza się w ciągu dalszych 2 godzin, po czym wkrapla roztwór 39 g (0,275 mola) jodku metylu w 50 ml suchego eteru. W ciągu 2 godzin, przy mieszaniu doprowadza się mieszaninę reakcyjną do temperatury pokojowej. Do brązowawo zabarwionej pozostałości dodaje się 100 g chlorku amonu, po czym 4 lub 5 krotnie ekstrahuje eterem etylowym. Fazę organiczną oddziela się, przemycza wodą i suszy nad bezwodnym siarczanem sodu. Po odparowaniu eteru otrzymuje się 21,4 g propionianu 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)metylu. Wydajność 37%, temperatura wrzenia 100°C (0,4 mm Hg).

b) Wytwarzanie kwasu 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)propionowego. Do roztworu 12 g (0,215 mola) wodorotlenku potasu w mieszaninie 240 ml wody i 120 ml metanolu dodaje się 41,6 g (0,179 mola) propionianu 2-(2-etylo-3-benzofuranylo) metylu. Mieszaninę ogrzewa się w ciągu 3 godzin na łaźni wodnej i odparowuje metanol. Wodny roztwór za-

kwasha się kwasem solnym i ekstrahuje eterem. Eterowy roztwór suszy się nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując 39 g kwasu 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)propionowego. Wydajność 90%, temperatura topnienia 62—64°C po przekrystalizowaniu z eteru naftowego 40/60°C.

c) Wytwarzanie 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)propionamidu. Roztwór 35,1 g (0,161 mola) kwasu 2-(2-etylo-3-benzofuranylo) propionowego w 100 ml chlorku tionylu miesza w ciągu 12 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie w ciągu godziny w temperaturze łaźni wodnej. Nadmiar chlorku tionylu odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a powstały chlorek 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)propionylu rozpuszcza w 100 ml suchego eteru. Roztwór wkrapla się do 500 ml eteru etylowego wysyconego suchym amoniakiem. Całość miesza się w ciągu godziny, po czym pozostawia w spoczynku w ciągu 12 godzin. Eterowy roztwór przemycza się wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodu i odparowuje rozpuszczalnik, otrzymując 35 g 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)propionamidu. Wydajność 100%, temperatura topnienia 84—87°C po przekrystalizowaniu z n-heksanu.

d) Wytwarzanie 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)propionitrylu. Roztwór 35 g (0,16 mola) 2-(2-etylo-3-benzofuranylo) propionamidu w 500 ml toluenu utrzymuje się w ciągu 18 godzin w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, w obecności P_2O_5 . Fazę organiczną zdekantowuje się, a pozostałość ostrożnie rozkłada wodą z lodem i ekstrahuje eterem. Fazę organiczną przemycza się wodą, suszy nad siarczanem sodu i łączy z fazą toluenową. Rozpuszczalniki odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość poddaje frakcjonowanej destylacji, otrzymując 23,8 g 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)propionitrylu. Wydajność 74,4%, temperatura wrzenia 105°C (0,2 mm Hg).

e) Wytwarzanie 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)propionamidoksymu. Związek otrzymuje się z 2-(2-etylo-3-benzofuranylo) propionitrylu, sposobem opisanym w przykładzie II (b). Temperatura topnienia chlorowodoru 152—155°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny acetonu z eterem etylowym.

f) Wytwarzanie 3-(1-2-etylo-3-benzofuranylo)-1-etylo-1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5. Związek otrzymuje się z 2-(2-etylo-3-benzofuranylo)propionamidoksymu, sposobem opisanym w przykładzie I (b). Temperatura topnienia 110—113°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru etylowego z eterem naftowym 40/60°C.

g) Wytwarzanie 3-/1-(2-etylo-3-benzofuranylo)-1-etylo-4-(2-morfolinoetylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5. Związek otrzymuje się z 3-(1-2-etylo-3-benzofuranylo)-1-etylo-1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5, sposobem opisanym w przykładzie I (c). Temperatura topnienia 132—135°C po przekrystalizowaniu z mieszaniny izopropanolu z eterem izopropylowym.

h) Wytwarzanie 2-(2-etylo-3-benzofuranylo) -2-metylo -N- (2-morfolinoetylo) acetamidoksymu. Związek otrzymuje się z 3-/1-(2-etylo-3-benzofuranylo)-1-etylo/-4- (2-morfolinoetylo) -1,2,4- Δ^2 -oksadiazolonu-5, sposobem opisanym w przykładzie I (d). Temperatura topnienia 112—115°C po prze-

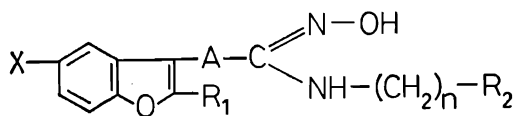
krystalizowaniu z mieszaniny acetonu z eterem naftowym 40/60°C. Temperatura topnienia półtora-szczawianu 132—135°C (z rozkładem) po przekryształizowaniu z mieszaniny metanol-eter etylowy.

Zastrzeżenia patentowe

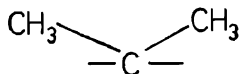
1. Sposób wytwarzania benzofuranoacetamidoksymów o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla w łańcuchu prostym lub rozgałęzionym lub rodnik fenyłowy, A oznacza rodnik metylenowy lub rodnik o wzorze 2, 3 lub 4, R_2 oznacza podstawioną grupę aminową, X oznacza atom wodoru lub chloru lub grupę metoksylo-
 5
 10
 15

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 5, w którym R_1 ozna-
 10
 15

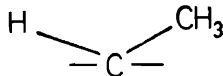
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako zasadę stosuje się wodorotlenek sodu.



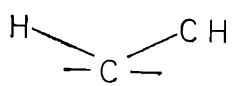
Wzór 1



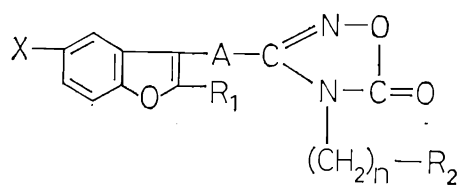
Wzór 2



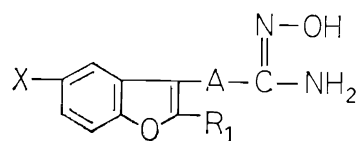
Wzór 3



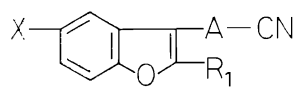
Wzór 4



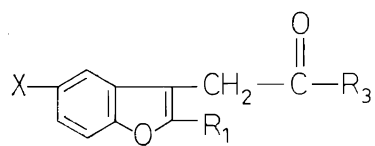
Wzór 5



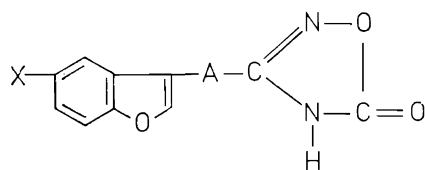
Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8



Wzór 9