

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53 853

Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 23.II.1965 (P 107 581)

Pierwszeństwo: 25.II.1964 (Węgry)

Opublikowano: 20.X.1967

Kl. 12 p, 9

MKP C 07 d

UKD

85/52

Współtwórcy wynalazku: dr Kalman Harsanyi, Pal Kiss, inż. Dezso Korbonits, inż. Ilona Malysta, inż. Kalman Takacs

Właściciel patentu: Chinoin Gyogyszer — es Vegyeszeti Termekek Gyara RT, Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania pochodnych oksadiazolu

1

Wynalazek dotyczy nowego sposobu otrzymywania pochodnych 1,2,4-oksadiazolu przez wytworzenie grupy beta, beta-dwufenyloetylowej w położeniu 3 pierścienia oksadiazolowego w ukształtowanym już szkieletie oksadiazolowym. Dotychczas związki tego typu wytwarzano wychodząc z beta, beta - dwufenyloetyloamidoksymu i zamykając pierścień oksadiazolowy, jak przedstawiono w opisie patentowym nr 53278.

Sposób według wynalazku daje się korzystnie zastosować w tych przypadkach, kiedy stosowanie beta-beta-dwufenylo-etyloamidooksymu połączone jest z trudnościami i prostsze jest utworzenie grupy beta, beta-dwufenyloetylowej po zamknięciu pierścienia oksadiazolowego.

Sposób według wynalazku dotyczy wytwarzania związków o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy, aralkilowy, aryłowy lub grupę o wzorze 2, w którym A oznacza grupę alkilenową lub pojedyncze wiązanie, a B oznacza grupę aminową, alkiloaminową, grupę heterocykliczną zawierającą azot lub rodnik aromatyczny podstawiony grupą aminową. Związki te są cennymi produktami farmaceutycznymi, które można stosować na przykład jako środki spazmolityczne względnie przeciwcukrzowe.

Stwierdzono, że związki te można otrzymać, jeżeli do związków o ogólnym wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, przyłączy się benzen w obecności kwasów Lewisa.

2

Jako kwas Lewisa można zastosować bromek glinu, chlorek tytanu, chlorek cynowy, chlorek cynkowy, korzystnie zaś chlorek glinowy.

Reakcję korzystnie prowadzi się w obecności 3—6 moli chlorku glinowego. Celowe jest stosowanie jako środowiska reakcyjnego rozpuszczalnika organicznego. Można do tego celu stosować benzen, nitrobenzen lub dwusiarczek węgla. Temperatura reakcji wynosi korzystnie 40—120°C.

Obróbkę mieszaniny poreakcyjnej można prowadzić rozmaicie w zależności od tego, czy podstawnik R zawiera grupę zasadową, czy też jej nie zawiera.

W przypadku, gdy R nie zawiera grupy aminowej, produkt wyodrębnia się z fazy organicznej bezpośrednio po rozkładzie kompleksu z chlorkiem glinowym. Gdy R zawiera grupę aminową, kwaśny roztwór można silnie zalkalizować i rozpuścić w ten sposób przeważającą część wodorotlenku glinowego i przeprowadzić następnie ekstrakcję za pomocą rozpuszczalnika organicznego. Produkt można również oczyścić przez destylację lub krystalizację.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można w razie potrzeby przeprowadzić w ich sole z kwasami mineralnymi lub organicznymi, np. z kwasem solnym, siarkowym, fosforowym, względnie kwasem jabłkowym, mlekowym, bursztynowym, maleinowym, winowym i tym podob-

nym. Sole można ewentualnie przeprowadzić w wolne zasady.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można przerabiać z dodatkiem zwykłych, farmaceutycznych środków pomocniczych, według znanych sposobów technologii farmaceutyków na gotowe do użycia preparaty lecznicze, korzystnie w postaci tabletek, drażetek, kapsulek, czopków, roztworów, mieszanin, proszków, względnie preparatów do zastrzyków.

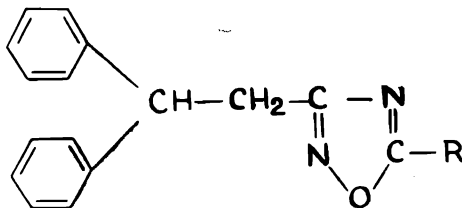
Przykład. 5,59 g 3-styrylo-5-metylo-1,2,4-oksadiazolu rozpuszcza się w 60 ml absolutnego benzenu i miesza z 15,96 g bezwodnego chlorku glinowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się, mieszając jednocześnie, do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, po czym wlewa do niej mieszaninę 92,3 ml stężonego kwasu solnego i 440 ml wody. Po oddzieleniu fazy organicznej i zateżeniu uzyskuje się 6,85 g pozostałości, którą destyluje się dalej pod próżnią. Główna frakcja przechodzi przy ciśnieniu 0,1 mm Hg w temperaturze 159—160°C. Temperatura topnienia otrzymanego 3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-metylo-1,2,4-oksadiazolu wynosi 79°C. Z 3-styrylo-5-metylo-1,2,4-oksadiazolem ustala się mieszany punkt

topnienia, który wykazuje znaczną depresję (52—58°C).

Analiza: % N = 10,39 (obliczono 10,60%).

Zastrzeżenia patentowe

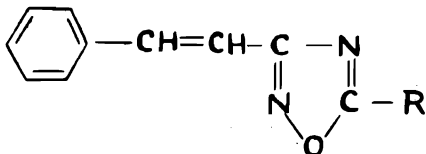
1. Sposób wytwarzania pochodnych oksadiazolu o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy, aralkilowy, aryłowy lub grupę o wzorze 2, w którym A oznacza grupę alkilenową lub pojedyncze wiązanie, a B oznacza grupę aminową, alkiloaminową, grupę heterocykliczną zawierającą azot, lub rodnik aromatyczny podstawiony grupą aminową, **znamienny tym**, że do związku o wzorze 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, przyłącza się benzen w obecności kwasu Lewisa.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako kwas Lewisa stosuje się chlorek glinowy.
3. Sposób według zastrz. 1—2, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności 3—6 moli chlorku glinowego.
4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 40—120°C.
5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności nadmiaru benzenu, stanowiącego równocześnie środowisko reakcji.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3