



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 06.XI.1963 (P 102 931)

Pierwszeństwo: 29.III.1963 dla zastrz. 1—4
15.VI.1963 dla zastrz. 5
Węgry

Opublikowano: 11.IV.1967

Kl. 12 p, 9

MKP C 07 d

UKD

15/52

Współtwórcy wynalazku: inż. dr Kalman Harsanyi, inż. Pal Kiss, inż. Dezső Korbonits, inż. Ilona Malyata, Ilona Erdélyi, dr László Tardos, dr György Leszkovszky

Właściciel patentu: Chinoin Gyógyszer — es Vegyészeti Termékek Gyára RT Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych oksadiazolu

1

Wiadomo z opisu patentowego NRF nr 1 097 998, że pewne 3-arylo-i 5-amino-alkilo- podstawione 1,2,4-oksadiazole są związkami cennymi pod względem terapeutycznym.

Według wynalazku wytwarza się pochodne oksadiazolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik aryłowy podstawiony grupą alkoksylową lub atomem chlorowca, albo grupę dwufenylometylową, która z kolei może być podstawiona chlorowcem lub grupą alkoksylową, A oznacza rodnik alkilenowy lub grupę benzylidenową, w przypadku gdy R jest rodnikiem aryłowym, albo oznacza pojedyncze wiązanie lub rodnik alkilenowy, jeśli R jest grupą dwufenylometylową, zaś R¹ oznacza grupę o wzorze ogólnym 2, w którym A¹ oznacza pojedyncze wiązanie lub rodnik alkilenowy, a B oznacza grupę aminową, alkiloaminową, heterocykliczną zawierającą azot lub aromatyczną podstawioną grupę aminową. Związki te przedstawiają dużą wartość jako środki rozkurczowe, miejscowo znieczulające, uśmierzające, przeciwzapalne, przeciwgorączkowe, przeciwkaszlowe lub wpływające na układ krążenia.

Stwierdzono, że związki o wzorze ogólnym 1 można wytwarzać poddając amidoksymy o wzorze ogólnym 3, w którym R i A mają znaczenie wyżej podane, reakcji z kwasami o wzorze ogólnym 4, w którym R² oznacza grupę R¹ lub grupę dającą się przeprowadzić w R¹ lub ich kwasowymi pochodnymi zdolnymi do acylowania. Otrzy-

2

muje się przy tym (a) acylowane pochodne związku o wzorze ogólnym 3, w których w danym przypadku grupę R² przeprowadza się w R¹ i następnie przez związanie wody lub pirolizę powoduje zamknięcie pierścienia oksadiazolowego, albo (b) wytwarza się związki o wzorze ogólnym 5, w którym R i R² mają znaczenie wyżej podane, grupę R² przeprowadza w grupę R¹, po czym tak otrzymane produkty przeprowadza się w ich sole albo też z soli wyodrębnia wolne zasady.

W procesie a) sposobu według wynalazku, amidoksymy o wzorze ogólnym 3 poddaje się reakcji z kwasami o wzorze ogólnym 4 względnie ich pochodnymi zdolnymi do acylowania, jak halogenek kwasowy lub bezwodnik kwasowy. W przypadku użycia halogenku kwasowego dodaje się środków wiążących kwas, na przykład kwaśnego węglanu metalu alkalicznego lub nadmiaru amidoksymu w celu związania uwalniającego się chlorowcowodoru.

Reakcję prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, na przykład w eterze, pochodnych węglowodorowych lub chlorowcowanych rozpuszczalnikach organicznych, jak chloroform, albo w acetonie. Przy użyciu kwaśnego węglanu metalu alkalicznego jako środka wiążącego kwas korzystnie jest stosować jako rozpuszczalnik zawierający wodę aceton. Środek acylujący korzystnie jest stosować w ilości równoważnikowej albo w niewielkim nadmiarze, przy czym reakcję

proceedzi się w niskiej temperaturze. Temperatura reakcji w przypadku kwasów aromatycznych lub ich pochodnych wynosi najwyżej 30°C, podczas gdy w przypadku kwasów alifatycznych lub ich pochodnych może sięgać co najwyżej 80°C.

W przypadku użycia halogenku kwasowego, z mieszaniny reakcyjnej może wytrącać się obok produktu acyloowania również sól amidoksymu. O-acyloamidoksym uwalnia się wówczas od soli amidoksymu przez przemycanie wodą, ponieważ sole amidoksymu są zwykle dobrze rozpuszczalne w wodzie. W innych przypadkach można otrzymać O-acyloamidoksym po zateżeniu roztworu.

W drugim etapie procesu a) korzystnie jest otrzymane estry amidoksymu poddać pirolizie w temperaturach wyższych od ich temperatur topnienia. Można jednak zastosować również bezwodnik octowy jako środek wiążący wodę w reakcji albo w celu usunięcia powstającej wody użyć odpowiedniego rozpuszczalnika na przykład toluenu. Przy acyloowaniu pochodnych amidoksymu o wzorze ogólnym 3 można ewentualnie grupę R² przeprowadzić w potrzebną grupę R¹ postępując zgodnie z metodami opisanymi poniżej przy przemianie związków o wzorze ogólnym 5, w którym A, R i R² mają znaczenie wyżej podane. Przeprowadzanie grupy R² w R¹ może odbywać się jednocześnie z zamknięciem pierścienia w acylowanym produkcie.

W procesie b) sposobu według wynalazku amidoksymy o wzorze ogólnym 3 poddaje się reakcji z kwasami o wzorze ogólnym 4, w którym R² ≠ R¹ i zawiera grupę nitrową, atom chlorowca, grupę karbonylową albo rodnik zawierający zestryfikowaną grupę sulfonową albo z pochodnymi tych kwasów w temperaturze powyżej 80°C w środowisku rozpuszczalnika lub bez rozpuszczalnika. Jako rozpuszczalnik można stosować toluen, ksylen, lub — korzystnie — nadmiar środka acylującego. Otrzymany produkt można wyodrębnić przez ochłodzenie roztworu lub odparowanie rozpuszczalnika.

W procesie b) sposobu według wynalazku korzystnie jest prowadzić reakcję estru o wzorze ogólnym 6, w którym R³ jest rodnikiem alkilowym, z amidoksymem o wzorze ogólnym 3, w obecności alkoholanów metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych. W reakcji tej jako rozpuszczalniki najodpowiedniejsze są alkohole, a prowadzi się ją ogólnie biorąc sposobem według węgierskiego opisu patentowego CI-437.

Grupa R¹ pożądana w produkcie końcowym może już znajdować się bezpośrednio w substancji wyjściowej, albo też można wprowadzić ją później na drodze dalszych reakcji chemicznych do pochodnej acylowej związków amidoksymowych, względnie do związków o wzorze ogólnym 5. Stosowana przy tym metoda chemiczna zależy od pożądanego podstawników względnie od tego, jaką początkowo grupę R² zawierał związek.

W celu utworzenia grupy aminowej, stosuje się podstawienie aminowe atomu chlorowca lub zestryfikowanej grupy sulfonowej. Można również otrzymać grupę aminową przez redukcję grupy nitrowej. Można również postępować w ten spo-

sób, że wychodzi się ze związków, w których R² zawiera grupę karbonylową, a grupę aminową tworzy się w tym przypadku na drodze redukującej kondensacji z aminami. Przy wytwarzaniu produktów, które zawierają grupę alkiloaminową, można również alkilować przy azocie pierwszorzędową grupę aminową, wprowadzoną bezpośrednio lub utworzoną później, przy czym stosuje się halogenki alkilowe, siarczany alkilowe itd.

Produkty o wzorze ogólnym 1 można dalej oczyszczać przez destylację, krystalizację albo poprzez wytworzenie soli z kwasami nieorganicznymi i organicznymi. W celu otrzymania soli można stosować z powodzeniem kwasy chlorowcowodorowe, siarkowy, fosforowy lub maleinowy, bursztynowy, cytrynowy itd. W celu wytwarzania biologicznie tolerowanych produktów można również przeprowadzać jedną sól w inną.

Spośród związków wytwarzanych sposobem według wynalazku mogą być stosowane na przykład dla celów leczniczych 3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-(beta-piperidynoetylo)-1, 2, 4-oksadiazol względnie jego chlorowoderek w tabletkach po 30 mg jako środek uśmierzający kaszel lub rozkurczowy.

Amidoksymy użyte jako substancje wyjściowe są nowymi związkami, które można wytworzyć na przykład z odpowiednich nitryli albo z odpowiednich tioamidów przez reakcję z hydroksylaminami. Korzystnie jest stosować w tej reakcji hydroksylaminę w ilości większej niż stechiometryczna, a samą reakcję prowadzić w obecności rozpuszczalnego w wodzie organicznego rozpuszczalnika, najlepiej w obecności alkoholu. Dalsze szczegóły sposobu według wynalazku zawierają poniższe przykłady.

Przykład I. 24,00 g beta, beta-dwufenylopropionylo-amidoksymu i 37,00 g estru etylowego kwasu beta-piperidynopropionowego rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego alkoholu etylowego, po czym gorący roztwór dodaje się do roztworu 2,30 g sodu w 75 ml bezwodnego alkoholu etylowego. Roztwór amidoksymu i estru splukuje się 25 ml bezwodnego alkoholu etylowego i mieszaninę reakcyjną gotuje pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin. Następnie rozpuszczalnik odpędza się, a pozostałość zadaje 200 ml wody i następnie 4,0 g wodorotlenku sodowego. Po wytrząsaniu przez pewien czas, oleistą pozostałość ekstrahuje się benzenem i otrzymany roztwór benzenowy zateża.

Pozostałość waży 35,63 g. Wskutek dodania 100 ml bezwodnego alkoholu etylowego zawierającego chlorowódor wytrąca się 29,22 g chlorowodoru 3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-(beta-piperidynoetylo)-1,2,4-oksadiazolu o temperaturze topnienia 192—193°C. Produkt można przekrystalizować z bezwodnego alkoholu etylowego z niewielkimi stratami. Skład elementarny: C% = 69,58; H% = 7,25; N% = 10,46 (skład obliczony: C% = 69,42; H% = 7,09; N% = 10,56).

Toksyczność produktu wynosi na myszach DL₅₀ = 35 mg/kg i. v. i 1025 mg/kg p.o. Na świnkach morskich obserwowano, że pobudzenie do kaszlu, wywołane wdychaniem rozpylonego 0,5 n

H₂SO₄, zostaje złagodzone przez podawanie podskórną dozy ED₅₀ = 20 mg/kg, a doustnie ED₅₀ = 40 mg/kg. Działanie trwa ponad 3 godziny.

Przy zastosowaniu metody Domenjosa obserwowano działanie trwające przez 5–6 minut przy podaniu dożylnym porcji 2–5 mg/kg (elektryczne podrażnienie nervus laryngeus superior u kotów poddanych narkozie przy pomocy 60 mg/kg Intranarconu). Dozy 100 mg/kg nie wpływają ani na częstotliwość ani na pojemność oddechu. Dozy 2–3 mg/kg i.v. powodują spadek ciśnienia krwi trwający około 1 minuty (koty). Efekt spazmolytyczny występuje przy stężeniach $7,6 \cdot 10^{-7}$ według metody Magnusa. U kotów poddanych narkozie chloralozo-uretanem perystaltyka zostaje wstrzymana na okres 2–3 minut przy dozach 1 mg/kg i.v.

Przykład II. W sposób podany w przykładzie I 24,00 g beta, beta-dwufenylopropionyloamidoksymu poddaje się reakcji z 34,20 g estru etylowego kwasu beta-pirolidynopropionowego. Produkt przeprowadza się przy pomocy 14,1 g kwasu maleinowego w mieszaninie 50 ml bezwodnego etanolu i 150 ml eteru, w 29,97 g kwaśnego maleinianu 3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-(beta-

-pirolidynoetylo)-1,2,4-oksadiazolu. Punkt topnienia 129–131°C. Skład elementarny: C% = 67,28; H% = 6,29 (skład obliczony: C% = 67,37; H% = 6,31). Przeszkadza działaniu karbanilocholiny w stężeniach od $1 \cdot 10^{-5}$ do $5 \cdot 10^{-5}$ (izolowane jeli to świnki morskiej) oraz obniża ciśnienie krwi o 20–30 mm Hg przy dozach 1–2 mg/kg i.v. (u kotów).

Przykład III—XXXI. Według sposobów podanych w przykładach I lub II otrzymano produkty wymienione w poniższym zestawieniu. W zestawieniu tym w kolumnie I podano numer kolejnego przykładu, w kolumnie II amidoksymy zastosowane jako produkty wyjściowe (o wzorze ogólnym 3), w kolumnie III pochodne kwasowe zastosowane jako produkty wyjściowe (o wzorze ogólnym 4), w kolumnie IV otrzymany produkt (pochodne oksadiazolowe o wzorze ogólnym 1), a w kolumnie V temperaturę topnienia otrzymanego produktu, przy czym przed nazwą związku w kolumnie II i III podano jego ilość wprowadzoną do reakcji w gramach, a przed oznaczeniami produktu w kolumnie IV (w tych przypadkach gdy był możliwy pomiar) jego otrzymaną ilość w gramach.

I		II		III		IV	V
III	24,00	beta, beta-dwufenylopropionyloamidoksym	34,20	piperydynooctan etylu	32,22	chlorowodorek 3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-piperydynometylo-1,2,4-oksadiazolu	188—189
IV	12,00	beta, beta-dwufenylopropionyloamidoksym	17,20	beta-dwuetyloaminopropionian etylu	8,47	chlorowodorek 3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-(beta-dwuetyloaminoetylo)-1,2,4-oksadiazolu	181
V	10,35	O-gamma-chlorobutyrylo-beta, betadwufenylopropionyloamidoksym	6 ml	bezwodnik octowy	9,90	3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-(gamma-chloropropilo)-1,2,4-oksadiazol	
VI	12,00	beta, beta-dwufenylopropionyloamidoksym	16,52	p-aminobenzoesan etylu	16,27	3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-(4-aminofenylo)-1,2,4-oksadiazol	149
VII	12,00	beta, beta-dwufenylopropionyloamidoksym	15,10	ester etylowy kwasu izonikotynowego		3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-(4-pirydylo)-1,2,4-oksadiazol	158—159
VIII	12,00	beta, beta-dwufenylopropionyloamidoksym	15,10	ester etylowy kwasu nikotynowego		3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-(3-pirydylo)-1,2,4-oksadiazol	137
IX	12,00	beta, beta-dwufenylopropionyloamidoksym	15,10	ester etylowy kwasu pikolinowego		3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-(2-pirydylo)-1,2,4-oksadiazol	151—152
X	4,80	alfa, beta-dwufenylopropionyloamidoksym	6,84	piperydynooctan etylu	6,35	chlorowodorek 3-(alfa, beta-dwufenyloetylo)-5-piperydynometylo-1,2,4-oksadiazolu	185
XI	22,60	dwufenyloacetoamidoksym	34,00	piperydynooctan etylu	27,50	chlorowodorek 3-(dwufenylometylo)-5-(piperydynometylo)-1,2,4-oksadiazolu	161
XII	22,60	dwufenyloacetoamidoksym	18,50	beta-piperydynopropionian etylu	9,30	chlorowodorek 3-(dwufenylometylo)-5-(beta-piperydynometylo)-1,2,4-oksadiazolu	197

I		II		III		IV	V
XIII	21,02	(3,4-dwumetoksyfenylo)-acetoamidoksym	37,40	beta-morfoli-nopropio-nian etylu	27,49	chlrowoderek 3-(3,4-dwumetoksybenzylo)-5-(beta-morfolino-etylo)-1,2,4-oksadia-zolu	181
XIV	21,02	(3,4-dwumetoksyfenylo)-acetoamidoksym	34,25	beta-pirrolidynopropionian etylu	24,70	chlrowoderek 3-(3,4-dwumetoksybenzylo)-5-(beta-pirolidyno-etylo)-1,2,4-oksadia-zolu	162
XV	15,50	(3,4-dwumetoksyfenylo)-acetoamidoksym	27,30	beta-piperydynopropio-nian etylu	18,25	chlrowoderek 3-(3,4-dwumetoksybenzylo)-5-(beta-piperydyno-etylo)-1,2,4-oksadia-zolu	177
XVI	21,02	(3,4-dwumetoksyfenylo)-acetoamidoksym	34,25	piperydyno-octan etylu	26,58	chlrowoderek 3-(3,4-dwumetoksybenzylo)-5-(piperydynometylo)-1,2,4-oksadiazolu	189
XVII	9,33	p-chlorofenyloaceto-amidoksym	18,50	beta-piperydynopropio-nian etylu		chlrowoderek 3-(p-chlorobenzyl)-5-(beta-piperydynoetylo)-1,2,4-oksadiazolu	183
XVIII	9,33	p-chlorofenyloaceto-amidoksym	18,70	beta-morfoli-nopropionian etylu	12,80	chlrowoderek 3-(p-chlorobenzyl)-5-(beta-morfolinoetylo)-1,2,4-oksadiazolu	179—180
XIX	9,33	p-chlorofenyloaceto-amidoksym	17,30	piperydyno-octan etylu		chlrowoderek 3-(p-chlorobenzyl)-5-(piperydynometylo)-1,2,4-oksadiazolu	157
XX	9,33	p-chlorofenyloaceto-amidoksym	17,30	beta-pirolidynopropionian etylu		chlrowoderek 3-(p-chlorobenzyl)-5-(beta-pirolidynoetylo)-1,2,4-oksadiazolu	155
XXI	6,18	beta, beta-bis-(4-chlorofenylo)-propionylo-amidoksym	6,84	piperydyno-octan etylu		kwaśny maleinian 3-[beta, beta-bis-(4-chlorofenylo)-etylo]-5-(piperydynometylo)-1,2,4-oksadiazolu	117
XXII	6,18	beta, beta-bis-(4-chlorofenylo)-propionylo-amidoksym	7,40	beta-piperydynopropion-nian etylu		kwaśny maleinian 3-[beta, beta-bis-(4-chlorofenylo)-etylo]-5-(beta-piperydyno-etylo)-1,2,4-oksadia-zolu	126
XXIII	17,32	dwu-(3,4-dwumetoksy-fenylo)-acetoamidok-sym	18,50	beta-piperydynopropio-nian etylu	16,72	3-[bis-(3,4-dwumeto-ksyfenylo)-metylo]-5-(beta-piperydynoetylo)-1,2,4-oksadiazol	94
XXIV	6,93	dwu-(3,4-dwumetoksy-fenylo)-acetoamidok-sym	7,48	beta-morfo-linopropio-nian etylu		3-bis-(3,4-dwumeto-ksyfenylo)-metylo-5-(beta-morfolinoetylo)-1,2,4-oksadiazol	112—113
XXV	7,20	alfa, beta-dwufenylo-propionyloamidoksym	11,10	beta-piperydynopropio-nian etylu	9,84	chlrowoderek 3-(alfa, beta-dwufenylo-etylo)-5-(beta-piperydynoetylo)-1,2,4-oksadia-zolu	186—187
XXVI	6,01	alfa, beta-dwufenylo-propionyloamidoksym	10,01	N-metylopi-perazynopro-pionian etylu	9,30	dwuchlorowoderek 3-(alfa, beta-dwufenylo-etylo)-5-[beta-(N-metylopi-perazyno)-etylo]-1,2,4-oksadia-zolu	189
XXVII	6,01	beta, beta-dwufenylo-propionyloamidoksym	10,01	N-metylopi-perazynopro-pionian etylu	9,80	dwuchlorowoderek 3-(beta, beta-dwufenylo-etylo)-5-[beta-(N-metylopi-perazyno)-etylo]-1,2,4-oksadia-zolu	203—204

I		II		III		IV	V
XXVIII	6,79	dwufeniloacetoamido- ksym	12,01	N-metylopi- perazynopro- pionian etylu	8,28	dwuchlorowodorek 3- dwufenylometylo-5- -[beta-(N-metylopipe- razyno)-etylo]-1,2,4- oksadiazolu	196—197
XXIX	7,39	p-chlorofenyloaceto- amidoksym	16,02	N-metylopi- perazynopro- pionian etylu	13,67	dwuchlorowodorek 3-(p-chlorobenzylo)-5- -[beta-(N-metylopipe- razyno)-etylo]-1,2,4- oksadiazolu	188
XXX	8,66	czterometoksydwufeny- lo-acetoamidoksym	10,01	N-metylopi- perazynopro- pionian etylu	8,43	dwuchlorowodorek 3-[bis-(3,4-dwumeto- ksyfenylo)-metylo]-5- -[2-(N-metylopipe- razyno)-etylo]-1,2,4- oksadiazol	201—202
XXXI	8,41	dwumetoksyfenylo- aceto-amidoksym	16,02	N-metylopi- perazynopro- pionian etylu	11,71	dwuchlorowodorek 3-(3,4-dwumetoksy- benzylo)-5-[beta-(N- metylopi-perazyno)- etylo]-1,2,4-oksadia- zol	185—187

Przykład XXXII. 84 g beta, beta-dwufenylopropionylo-amidoksymu rozpuścić na gorąco w 1310 ml benzenu i następnie dodać roztwór 24,53 g chlorku kwasu gamma-chloromasłowego w 170 ml benzenu. Gorący roztwór pozostawia się w spokoju przez 24 godziny, po czym odsąca 97,20 g produktu, który zawiera także chlorowodorek beta, beta-dwufenylopropionyloamidoksymu. Produkt przeprowadza się w postaci zawiesiny w 1000 ml wody i po 24-godzinnym odstaniu sącza się. Otrzymuje się 44,59 g 0-(gamma-chlorobutyrylo)-beta, beta-dwufenylopropionyloamidoksymu. Punkt topnienia 139—140°C, a po przekrystalizowaniu 145°C. Z wodnego przesącza można przy pomocy roztworu węgla sodowego odzyskać 40,60 g beta, beta-dwufenylopropionyloamidoksymu.

Przykład XXXIII. 9,90 g 3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-(gamma-chloropropilo)-1,2,4-oksadiazolu rozpuszcza się w 45 ml toluenu i zadaje 8,90 ml pirydyny. Po 11 godzinach gotowania pod chłodnicą zwrotną odsąca się wydzielony chlorowodorek piperydyny. Po zagęszczeniu przesącza otrzymuje się 11,20 g surowego 3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-(gamma-piperydynopropilo)-1,2,4-oksadiazolu. Kwaśny maleinian (7,84 g) można otrzymać w roztworze mieszaniny alkoholu i octanu etylu. Punkt topnienia 146—147°C. Skład elementarny: C% = 68,62, H% = 6,81 (wyliczony: C% = 68,41, H% = 6,77).

Przykład XXXIV. 10,35 g 0-(gamma-chlorobutyrylo)-beta, beta-dwufenylopropionyloamidoksymu w 150 ml toluenu gotuje się z 8,90 ml piperydyny w ciągu 48 godzin. Dalsze postępowanie odbywa się według przykładu XXXV. Otrzymuje się kwaśny maleinian 3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-(gamma-piperydynopropilo)-1,2,4-oksadiazolu.

Przykład XXXV. 9,90 g 3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-(gamma-chloropropilo)-1,2,4-oksadiazolu w 45 ml toluenu gotuje się w ciągu 11 go-

25 dzin z 7,9 ml morfoliny, po czym sącza się, lu-
guje wodą i zagęszcza roztwór toluenowy. Otrzy-
muje się 9,95 g 3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-
-(gamma-morfolinopropilo)-1,2,4-oksadiazolu, któ-
ry w postaci kwaśnego maleinianu można wytrą-
30 cić z mieszaniny eteru i alkoholu. Punkt topnie-
nia 153°C. Skład elementarny: N% = 8,84 (wyli-
czony: N% = 8,51).

Przykład XXXVI. 2,4 g beta, beta-dwufe-
nylopropionylo-amidoksymu rozpuszcza się w 20
35 ml bezwodnej pirydyny i stosując chłodzenie lo-
dem, zadaje 1,97 g chlorowodoru chlorku beta-
piperydynopropionylu, przy czym nie należy
przekraczać temperatury 20°C. Roztwór gotuje
się na łaźni wodnej, pod chłodnicą zwrotną w cią-
40 gu 8 godzin, odparowuje pod próżnią, po czym
pozostałość rozpuszcza się w 10 ml 2 n roztworu
wodorotlenku sodowego. Roztwór ten poddaje się
ekstrakcji eterem, suszy i odparowuje. Otrzymany
olej rozpuszcza się w 3 ml bezwodnego etanolu
i zakwasza bezwodnym alkoholem zawierającym
45 chlorowódor. Mieszaninę reakcyjną pozostawia się
w lodówce, po czym otrzymuje się krystaliczny
chlorowodorek 3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-be-
ta-piperydynoetylo-1,2,4-oksadiazolu. Punkt top-
50 nienia 192—193°C.

Przykład XXXVII. 27,6 g beta, beta-dwu-
fenylopropionyloamidoksymu i 9,86 g kwaśnego
węgla sodowego przeprowadza się w stan za-
wiesiny w 14 ml bezwodnego acetonu i w tem-
peraturze 0—5°C ciągle mieszając, zadaje po kro-
pli acetonowym roztworem 14,35 g chlorku beta-
chloropropionylu.

Mieszaninę reakcyjną miesza się przez 7 go-
dzin, następnie wytrząsa z 1100 ml wody, po
60 czym krystaliczny osad odsąca się i przemywa.
Otrzymuje się 0-(beta, beta-chloropropionylo)-be-
ta, beta-dwufenylopropionyloamidoksym. Produkt
można przekrystalizować z benzenu lub bezwod-
nego alkoholu etylowego. Punkt topnienia 116—
65 117°C.

Przykład XXXVIII. 4,55 g 0-(beta, beta-chloropropionylo)-beta, beta-dwufenylopropionyloamidoksymu rozpuszcza się — stosując ogrzewanie — w 25 ml toluenu absolutnego i po kropli zadaje 3 ml piperydyny. Mieszaninę reakcyjną gorącej się w ciągu 7 godzin pod chłodnicą zwrotną, wytrącony chlorowodorek piperydyny rozpuszcza w 20 ml wody i oddestylowuje toluen. Pozostałość zadaje się bezwodnym etanolem zawierającym chlorowodór. Wytrąconym produktem jest chlorowodorek 3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-(beta-piperydinoetylo)-1,2,4-oksadiazolu, który otrzymuje się w ilości 2,15 g. Produkt można przekrystalizować z alkoholu absolutnego. Punkt topnienia 192°C.

Przykład XXXIX. 24 g beta, beta-dwufenylopropionylo-amidoksymu rozpuszcza się w 150 ml acetonu absolutnego i zadaje 8,6 g kwaśnego węglanu sodowego. Otrzymany roztwór zadaje się 11,3 g chlorkiem chloroacetylu stosując ciągłe mieszanie i chłodzenie, po czym mieszaninę reakcyjną odstawia się na 12 godzin, a następnie wylewa do 1000 ml wody. Otrzymuje się 28,47 g początkowo oleistego, szybko krystalizującego 0-chloroacetylo-beta, beta-dwufenylopropionyloamidoksymu. Produkt suszy się w eksykatorze i przekrystalizowuje. Punkt topnienia 118—119°C. Skład elementarny: N% = 8,70, Cl% = 10,98 (skład obliczony: N% = 8,84, Cl% = 11,19).

Przykład XL. Otrzymany według przykładu XXXIX 0-chloroacetylo-beta, beta-dwufenylopropionyloamidoksym ogrzewa się na łaźni olejowej w temperaturze 100—110°C, pod próżnią, w ciągu 10—15 minut. Otrzymuje się 3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-chlorometylo-1,2,4-oksadiazol, który można następnie przekrystalizować z metanolu. Punkt topnienia 73—74°C. Skład elementarny: N% = 9,36, Cl% = 11,60 (skład obliczony: N% = 9,38, Cl% = 11,87).

Przykład XLI. 8,97 g 3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-chlorometylo-1,2,4-oksadiazolu, 6 ml piperydyny i 20 ml toluenu ogrzewa się w ciągu 7 godzin. Wytrącony chlorowodorek piperydyny rozpuszcza się po dodaniu 20 ml wody. Toluenu oddestylowuje się, pozostałość zadaje bezwodnym etanolem zawierającym chlorowodór, po czym wytrąconą substancję odsącza się i przemywa. Otrzymuje się 9,25 g chlorowodoru 3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-piperydynometylo-1,2,4-oksadiazolu. Punkt topnienia 187—189°C. Produkt można przekrystalizować z metanolu.

Przykład XLII. Poniższy preparat farmaceutyczny przygotowuje się w znany sposób w postaci tabletek w celu podawania doustnego. Posiada on następujący skład:

chlorowodorek 3-(beta, beta-dwufenyloetylo)-5-(piperydinoetylo)-1,2,4-oksadiazolu	0,0300 g
cukier mlekowy	0,1290 g
żelatyna	0,0030 g
amylum solani	0,0300 g
talk	0,0060 g
stearynian magnezowy	0,0020 g
	0,2000 g

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych oksadiazolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik arylowy podstawiony grupą alkoksylową lub atomem chlorowca, albo grupę dwufenyloetylową, która z kolei może być podstawiona atomem chlorowca lub grupą alkoksylową, a A oznacza rodnik alkilenowy lub grupę benzylidenową, gdy R jest rodnikiem arylowym, albo oznacza pojedyncze wiązanie lub rodnik alkilenowy, jeśli R jest grupą dwufenyloetylową, zaś R¹ oznacza grupę o wzorze ogólnym 2, w którym A¹ oznacza pojedyncze wiązanie lub rodnik alkilenowy, a B oznacza grupę aminową, alkiloaminową, heterocykliczną zawierającą azot lub aromatyczną podstawioną grupę aminową, **znamienny tym**, że amidoksymy o wzorze ogólnym 3, w którym R i A mają znaczenie wyżej podane poddaje się reakcji z kwasami o wzorze ogólnym 4, w którym R² oznacza grupę R¹ lub grupę dającą się przeprowadzić w R¹ lub z pochodnymi tych kwasów zdolnymi do acylowania, przy czym w temperaturze nie przewyższającej 80°C otrzymuje się acylowane pochodne związków o wzorze ogólnym 3, w których, w przypadku gdy R² ≠ R¹, grupę R² przeprowadza się w grupę R¹ i przez wiązanie wody albo pirolizę powoduje zamknięcie pierścienia oksadiazolowego, albo też z wyżej wymienionych amidoksymów i kwasów lub ich pochodnych wytwarza się przez prowadzenie reakcji w temperaturze powyżej 80°C, najkorzystniej powyżej 100°C związki o wzorze ogólnym 5, w którym A, R i R² mają znaczenie wyżej podane i w przypadku, gdy R² ≠ R¹, grupę R² przeprowadza się w grupę R¹, po czym tak otrzymane produkty przeprowadza się w sole z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi albo z soli wyodrębnia wolne zasady.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że amidoksymy o wzorze ogólnym 3 poddaje się reakcji ze związkami o wzorze ogólnym 4, w którym R² ≠ R¹ i zawiera grupę nitrową, atom chlorowca, grupę karbonylową albo rodnik zawierający zestryfikowaną grupę sulfonową, po czym grupę R² przeprowadza się w grupę R¹ na drodze redukcji, gdy R² zawiera grupę nitrową, albo przez podstawienie aminą, gdy R² zawiera atom chlorowca lub zestryfikowaną grupę sulfonową, albo na drodze redukującej kondensacji z aminą, gdy R² zawiera grupę karbonylową albo też na drodze alkilowania, gdy R² zawiera pierwszorzędową grupę aminową.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że amidoksymy o wzorze ogólnym 3, poddaje się reakcji z estrami o wzorze ogólnym 6, w którym R³ oznacza rodnik alkilowy, a R² ma znaczenie wyżej podane, w obecności alkoholanów metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych.
4. Sposób według zastrz. 1—3, **znamienny tym**, że jako substancje wyjściowe o wzorze 4 sto-

suje się związki, w których grupa R^2 oznacza grupę piperydinoalkilową, pirolidynoalkilową, morfolinoalkilową, dwualkiloaminoalkilową, aminofenyłową, pirydylową, chlorowcowalkilową, nitroaryłową lub tozyloksyalkilową.

5. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że amidoksyminy o wzorze ogólnym 3 poddaje się reakcji z estrem etylowym kwasu N-metylopi-perazyriopropionowego.

