

371626



Case 4004/19

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS
OXADIAZÓLICOS", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA
ROCHE & CIE. S.A., residente en BASILEA (Suiza).

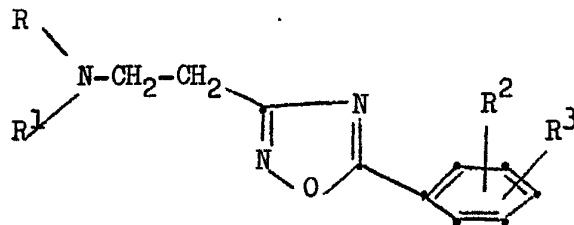
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a nuevos derivados oxadia-
zólicos.

Los derivados oxadiazólicos proporcionados por
este invento pueden formularse genéricamente así:

5.



I



5. donde R representa hidrógeno, un grupo de alquilo inferior o un grupo de alqueno inferior; R^1 representa un grupo de alceno inferior, halo-(alceno inferior), dihalo-(alceno inferior) o amino-carbonilo; y R^2 y R^3 representan cada uno hidrógeno, halógeno, nitro o un grupo de alquilo inferior, alcoilo inferior o di-(alquilo inferior)-amino.

10. Se apreciará que la expresión "alquilo inferior" se usa en esta descripción para significar los grupos alquílicos, lo mismo de cadena lineal que de cadena ramificada, que contienen un número relativamente bajo de átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y butilo terciario). La expresión "alqueno inferior" se usa de manera semejante para significar los grupos alquénicos, lo mismo de cadena lineal que de cadena ramificada, que contienen un número relativamente bajo de átomos de carbono (por ejemplo, alilo). La expresión "alceno inferior" se usa para significar grupos alcenoílicos derivados de ácidos alcenoicos de cadena lineal o ramificada que contienen un número relativamente bajo de átomos de carbono (por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo e isovaleroilo). La expresión "alcoilo inferior" significa los grupos alcoílicos, lo mismo de cadena lineal que de cadena ramificada, que contienen un número relativamente bajo de átomos de carbono (por ejemplo, metoxilo, etoxilo,

15.

20.

25.

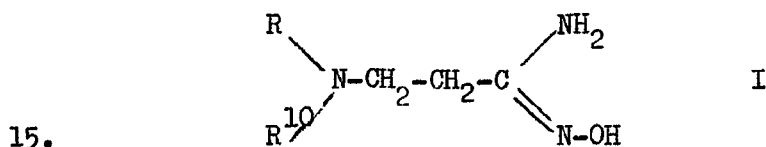


propoxilo, isopropoxilo y butoxilo).

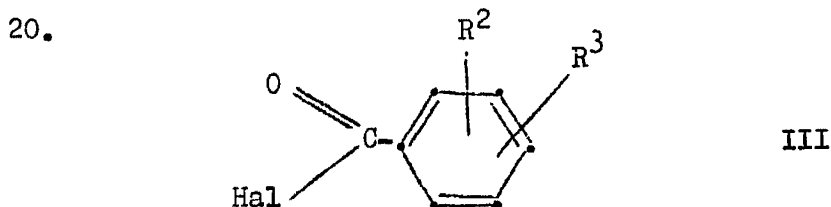
Una clase interesante de los derivados oxadiazó-
licos que proporciona este invento comprende aquellos en
los que R denota un grupo alquílico inferior (en particu-
lar, el grupo metílico o etílico), R² es hidrógeno y

5. R₃ denota hidrógeno o un átomo de halógeno (en particular,
un átomo de cloro). Un oxadiazol substituido especialmente
interesante que se engloba en esta clase es el 3-[2-(N-metil-
-acetamido)-etil]-5-(m-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol.

10. Según el procedimiento de este invento, los deri-
vados oxadiazólicos en cuestión se preparan haciendo reaccio-
nar una amidoxima de la fórmula general



donde R tiene el mismo significado que antes
y R¹⁰ representa un grupo alcancilo inferior,
con un haluro de ácido de la fórmula general

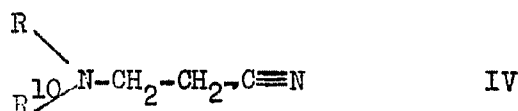




donde R^2 y R^3 tienen el mismo significado que antes, mientras que Hal representa un átomo de halógeno,

5. y, si se desea, hidrolizando el producto de la reacción y sometiendo el producto de la hidrólisis a halo-(alcanoilación inferior), dihalo-(alcanoilación inferior) o carbamoilación.

10. Los materiales de partida amidoxímicos de la fórmula II son compuestos nuevos. Se los puede preparar tratando un nitrilo de la fórmula general IV



15. donde R y R^{10} tienen el mismo significado que antes, con hidroxilamina.

20. El tratamiento de un nitrilo de la fórmula IV con hidroxilamina se realiza preferentemente en condiciones anhidras, en presencia de un disolvente orgánico inerte (por ejemplo, un alcohol inferior, como el metanol). El tratamiento puede llevarse a cabo convenientemente a temperatura elevada, a ser posible a la temperatura de reflujo de la mezcla. En ciertas circunstancias puede ser conveniente y aún deseable formar la hidroxilamina in situ



añadiendo una solución de una sal de adición de ácido de la hidroxilamina (por ejemplo, el clorhidrato de hidroxilamina) en un disolvente orgánico inerte, para formar un nitrilo de la fórmula IV, y tratando la solución resultante con una base apropiada (por ejemplo, un alcóxido inferior de metal alcalino, como el metóxido sódico) que pueda disolverse en un disolvente orgánico inerte similar.

5. El nitrilo de la fórmula IV en que R es un grupo de alquilo inferior o alqueno inferior puede prepararse cianoetilando la amina alquílica inferior o alquénica inferior apropiada, por ejemplo con el uso de acrilonitrilo, e introduciendo en el 3-[N-(alquilo inferior o alqueno inferior)]-propionitrilo resultante el grupo alcanófico inferior R^1 deseado, por alcanoilación inferior. El nitrilo de la fórmula IV en que R es hidrógeno puede prepararse haciendo reaccionar una amida apropiada de ácido alcanoico inferior con acrilonitrilo, en presencia de una cantidad catalítica de un alcóxido inferior de metal alcalino (como el metóxido sódico).
- 10.
- 15.
- 20.

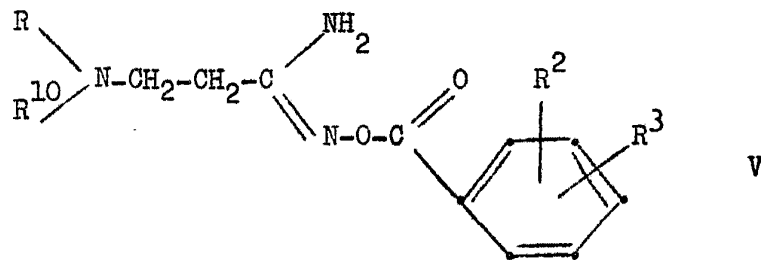
- La reacción de una amidoxima de la fórmula II con un haluro (por ejemplo, un cloruro) de ácido de la fórmula III se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base débil, que sirve para captar el haluro de hidrógeno que se desprende durante la reacción. Los heterociclos
- 25.



= 6 =

- básicos que contienen nitrógeno (como la piridina, las lutidinas, las colidinas, la quinolina y la isoquinolina) son bases débiles útiles y pueden usarse en cantidades suficientes para que sirvan también de medio en el que se realice la reacción. Como alternativa, puede disolverse una amidoxima y un haluro de ácido de la fórmula III en un disolvente orgánico inerte, como un hidrocarburo aromático (por ejemplo, el tolueno) y a la solución resultante puede añadirse una base débil, como una de las que se han mencionado antes. La reacción se efectúa apropiadamente a temperatura elevada, de preferencia a la temperatura de reflujo del medio reaccional o alrededor de ella. Se cree que la reacción se desarrolla pasando por un éster de la fórmula general

15.



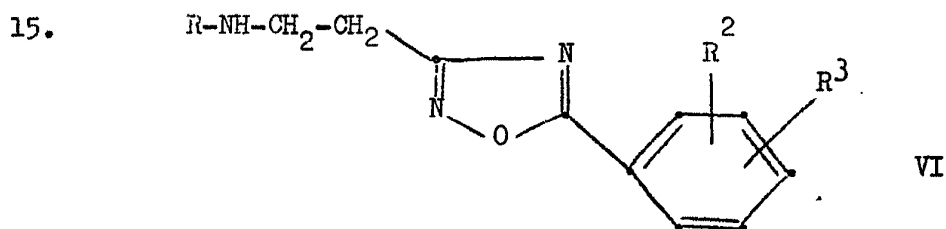
20.

donde R, R², R³ y R¹⁰ tienen el significado que se ha expuesto antes,



- el cual puede aislarse en ciertas circunstancias (por ejemplo, cuando la reacción se lleva a cabo en condiciones suaves). Estos ésteres pueden ciclizarse a los oxadiazoles substituidos deseados por calentamiento en presencia de un heterociclo básico que contenga nitrógeno, como uno de los que se han mencionado antes. Puede ser aconsejable añadir una pizca de un ácido mineral (como el ácido clorhídrico) a la mezcla durante el calentamiento.
- 5.

- La reacción de una amidoxima de la fórmula II con un haluro de ácido de la fórmula III da un oxadiazol substituido de la fórmula I en el que R^1 representa un grupo alcanoílico inferior. Este oxadiazol substituido puede ser hidrolizado para formar un compuesto de la fórmula general
- 10.



20. donde R , R^2 y R^3 tienen el mismo significado que se ha expuesto antes,



= 8 =

o una sal de ácido respectiva, que luego puede someterse a halo-(alcanoilación inferior), dihalo-(alcanoilación inferior) o carbamoilación, para formar un derivado oxadiazólico de la fórmula I en el que R^1 representa un grupo de halo-

5. -(alcanoilo inferior), dihalo-(alcanoilo inferior) o aminocarbonilo.

La hidrólisis de un derivado oxadiazólico de la fórmula I en que R^1 representa un grupo alcanólico inferior puede efectuarse de acuerdo con los métodos convencionales (por ejemplo, utilizando un ácido mineral diluido, como ácido clorhídrico diluido). La hidrólisis se desarrolla particularmente bien cuando se la realiza a temperatura elevada (por ejemplo, a temperatura de unos 100°C).

10.

La halo-(alcanoilación inferior) o dihalo-(alcanoilación inferior) de un compuesto de la fórmula VI o una sal de adición de ácido respectiva (por ejemplo, una sal con un ácido inorgánico como el ácido clorhídrico) puede efectuarse de acuerdo con los métodos de acilación convencionales, utilizando un agente apropiado de halo-(alcanoilación inferior) o dihalo-(alcanoilación inferior), como, por ejemplo, el cloruro de dicloro-acetilo, el cloruro de 3-cloro-propionilo, etc.

15.

20.

La carbamoilación de un compuesto de la fórmula VI o una sal de adición de ácido respectiva puede efectuarse de acuerdo con métodos ya de si conocidos. Así, por ejemplo,

25.



plo, la carbamoilación puede efectuarse calentando una sal de adición de ácido de un compuesto de la fórmula VI con un cianato de metal alcalino (por ejemplo, cianato potásico) o haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula VI con

5. fosgeno, a ser posible en presencia de una base (como, por ejemplo, piridina), y tratando el cloro-carbonato resultante con amoníaco, a ser posible en presencia de un disolvente orgánico inerte (como el éter).

Naturalmente, se apreciará que puede reintroducirse en un compuesto de la fórmula VI un grupo alcanóilico inferior por los métodos convencionales de acilación y que este procedimiento forma también parte de invento.

10.

Una modalidad interesante del procedimiento que aquí se ha descrito es la que conduce a la interesante

15. clase de derivados oxadiazólicos mencionada antes e implica hacer reaccionar un material de partida amidoxímico de la fórmula II en que R representa un grupo alquílico inferior (en particular, el grupo metílico o etílico) con un haluro de ácido de la fórmula III en que R² se ahidrógeno y R³

20. represente hidrógeno o un átomo de halógeno (en particular, un átomo de cloro). Una modalidad especialmente interesante del procedimiento consiste en hacer reaccionar 3-(N-metil-acetamido)-propionamidoxima con cloruro de m-cloro-benzoilo.

Los nuevos derivados oxa-

25. diazólicos que suministra este invento tienen actividad



- anticonvulsivante y son útiles como agentes anticonvulsivantes. Por ejemplo, el 3-[2-(N-metil-acetamido)-etil]-5-(m-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, que tiene una DL_{50} de 1230 mg/kg per os en los ratones, manifiesta actividad
5. anticonvulsivante en la prueba del antimetrazol con una DE_{50} de 165 mg/kg per os en los ratones, en el ensayo del electrochoque máximo con una DP_{50} de 45 mg/kg per os en los ratones, en el ensayo del electrochoque mínimo con una DP_{50} de 40 mg/kg per os en los ratones y, en otra prueba
 10. de electrochoque, con una DE_{50} de 34 mg/kg per os en los gatos. La 5,5-difenil-hidantoína, anticonvulsivante bien conocido que tiene una DL_{50} de 580 mg/kg per os en los ratones, presenta una DE_{50} de más de 150 mg/kg per os en los ratones en la prueba del antimetrazol, una DP_{50} de 5 mg/kg
 15. per os en los ratones en el ensayo del electrochoque máximo, una DP_{50} de 7 mg/kg per os en los ratones en el ensayo del electrochoque mínimo y una DE_{50} de 15 mg/kg per os en los gatos en la otra prueba de electrochoque. La prueba del antimetrazol mencionada antes implica administrar per os
 20. la substancia particular en examen, en diferentes dosis, a grupos de animales de experimentación e inyectarles 4 horas más tarde por vía intraperitoneal metrazol (1,5-pentametilen-tetrazol) en dosis que cause convulsiones fatales en todos los animales de experimentación no tratados; la
 25. DE_{50} de la substancia en examen (o sea la dosis que protege al 50% de los animales de las convulsiones fatales inducidas



- por el metrazol) se determina por el número de supervivientes en cada grupo de animales de experimentación. El ensayo de electrochoque máximo mencionado antes implica aplicar una corriente alterna (50 ciclos por segundo, máximo de 400 voltios) de 10 miliamperios a los animales de experimentación, durante 0,2 segundos, por medio de electrodos corneales, repetir el experimento al cabo de 48 horas, excluir a los animales en que no se induzca choque inequívoco, dividir el resto en grupos y, 48 horas más tarde, repetir el experimento, pero en este caso administrando per os la substancia particular en examen, en diversas dosis, una hora antes de aplicar la corriente; la DP_{50} de la substancia en examen (o sea la dosis que protege del electrochoque al 50% de los animales de experimentación) se determina por el número de animales protegidos del electrochoque en cada grupo. El ensayo del electrochoque mínimo mencionado antes es idéntico al ensayo del electrochoque máximo antes descrito, salvo que se utiliza una corriente alterna de 5,5 miliamperios. La otra prueba de electrochoque se ha mencionado antes implica determinar qué dosis de la substancia particular en examen que, cuando se administra per os 4 horas antes de efectuar el experimento, es necesaria para aumentar en 50% la corriente alterna aplicada bicornealmente al animal de experimentación durante 2 segundos, se requiere para inducir una convulsión máxima que supere la duración del estímulo, y expresar dichas dosis como DE_{50} .



- Los derivados oxadiazólicos proporcionalizados por este invento pueden usarse como medicamentos en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en asociación con un vehículo farmacéutico compatible. Los preparados farmacéuticos pueden componerse en forma apropiada para administración entérica (por ejemplo, oral) o parentérica. Los preparados sólidos para administración oral incluyen las pastillas, las píldoras, los polvos, las cápsulas
5. y los granulados, y el vehículo es inorgánico (por ejemplo, talco) u orgánico (por ejemplo, lactosa o almidón de maíz). Pueden hallarse también presentes aditivos tales como el estearato de magnesio (un lubricante). Las preparaciones líquidas para administración oral incluyen las emulsiones,
10. las soluciones y las suspensiones, y en tales preparados pueden hallarse presentes los diluentes que se usan de ordinario en farmacia (por ejemplo, agua y jalea de petróleo). Las preparaciones líquidas pueden asumir la forma de
15. soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, acuosas o no acuosas. Los polioxietilenglicoles y los aceites vegetales son medios útiles de suspensión. Asimismo pueden hallarse presentes agentes emulgentes, agentes dispersantes y otros coadyuvantes.

La frecuencia con que se administre a un paciente



- cualquiera de las formas de dosificaciones mencionadas antes dependerá de la cantidad que contengan de oxadiazol sustituido activo y de las necesidades y requerimientos del paciente en tratamiento. No obstante, en circunstancias ordinarias pueden administrarse diariamente, en una o varias dosis, de 50 mg a 200 mg.
- 5.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento proporcionado por este invento.



EJEMPLO 1

- A 0°-5°C (enfriando con un baño de hielo y sal), se trató con 225 g de cloruro de m-cloro-benzoilo una solución agitada de 477 g de 3-(N-metil-acetamido)-propionamido-
5. xima en 1500 cc de piridina seca. Se dejó calentar hasta la temperatura ambiente la mezcla resultante y luego se la calentó en reflujo por 2.1/2 horas y se la virtió en 3 litros de agua. Se evaporó bajo presión reducida la mezcla resultante, hasta que se hubo eliminado toda la piridina, y se
10. extrajo el residuo (alrededor de 1,5 litros) con una porción de 500 cc y dos porciones de 250 cc de cloroformo. Los extractos, combinados, se lavaron con 250 cc de ácido clorhídrico acuoso 2-n y 500 cc de solución acuosa 1-n de carbonato sódico, se secaron sobre sulfato magnésico y se
15. evaporaron bajo presión reducida. Se dejó cristalizar despacio el aceite residual a partir de una mezcla caliente y agitada de 2 litros de benceno y 2 litros de petróleo ligero (intervalo de ebullición = 60 a 80°C). Secando en vacío a 30°-35°C las dos cosechas de cristales recogidas se obtuvo
20. un total de 600 g de 3-[2-(N-metil-acetamido)-etil]-5-(m-clorofenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 80-81°C. Después de recristalización en benceno/(petróleo ligero de intervalo de ebullición 60-80°C), con adición de carbón, se halló el punto de fusión de 82°-83,5° C.
25. La 3-(N-metil-acetamido)-propionamidoxima utiliza-



da como material de partida puede prepararse así:

- Se añadieron 99 g de 3-(N-metil-acetamido)-
-propionitrilo a una solución de 69,5 g de clorhidrato de
hidroxilamina en 800 cc de metano seco. Se trató la solu-
5. ción límpida resultante con una solución de metóxido sódico
obtenida a base de 23 g de sodio y 800 cc de metanol seco
y luego se sometió la mezcla a agitación y calentamiento en
reflujo por 16 horas. Después del enfriamiento, se filtró
la suspensión obtenida y se evaporó el filtrado. Se disol-
10. vió el residuo en 500 cc de metanol caliente, se filtró la
solución obtenida, se la evaporó bajo presión reducida,
hasta pequeño volumen, y se la dejó cristalizar. Por adi-
ción cautelosa de benceno a las aguas madres se obtuvieron
cosechas complementarias de cristales. En total se obtuvie-
15. ron 107 g de 3-(N-metil-acetamido)-propionamidoxima, de
punto de fusión 115-118°C.

EJEMPLO 2

- Se hizo reaccionar 3-(N-metil-acetamido)-propionami-
doxima (obtenida tal como se ha descrito en el Ejemplo 1) con
20. cloruro de benzoilo, de manera analógica a la descrita en el
Ejemplo 1, para formar 3-[2-(N-metilacetamido)-etil]-5-fenil-
-1,2,4-oxadiazol, de punto de ebullición 147°C/0,02 mm y
punto de fusión 78-79°C.



- Se agitó a 100°C por 16 horas una suspensión de 12,25 g del 3-[2-(N-metil-acetamido)-etil]-5-fenil-1,2,4-oxadiazol en 100 cc de ácido clorhídrico acuoso 3-n, se evaporó luego hasta sequedad, bajo presión reducida, y a continuación se volvió a evaporar por dos veces con 50 cc de etanol cada vez. Se suspendió en 100 cc de acetato de etilo el residuo obtenido, se le separó por filtración, se le lavó con acetato de etilo y se le cristalizó en etanol, lo que dio clorhidrato de 3-(2-metilamino-etil)-5-fenil-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 168-171°C.
- 5.
- 10.
- Se calentaron a 100°C, en cubeta abierta, 6,0 g de clorhidrato de 3-(2-metilamino-etil)-5-fenil-1,2,4-oxadiazol y 2,025 g de cianato potásico en 10 cc de agua. La solución, al principio límpida, se volvió pronto turbia y se separó un aceite. Se prosiguió el calentamiento, con agitación de cuando en cuando, hasta que se hubo evaporado todo el agua. Se extrajo el residuo por tres veces con etanol hirviente, en condiciones de reflujo y por 1/2 hora, utilizando cada vez 100 cc de etanol. Se evaporaron los extractos combinados, se suspendió el residuo sólido en éter, se le separó por filtración, se le lavó con éter y se le secó, lo que dio 6,0 g de 3-[2-(N-carbamoil-N-metilamino)-etil]-5-fenil-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 121-124°C. La recristalización en agua o en benceno/etanol dio rombohedros incoloros, de punto de fusión 123-125°C.
- 15.
- 20.
- 25.



EJEMPLO 3

- A 0°-5°C, se trataron con cloruro de propionilo 12,0 g de clorhidrato de 3-(2-metilamino-etil)-5-fenil-1,2,4-oxadiazol (obtenido tal como se ha descrito en el Ejemplo 2) en 100 cc de 1,2-dicloro-etano y 100 cc de solución acuosa 1-n de hidróxido sódico. Se sometió la mezcla resultante a agitación, dejándola calentar hasta la temperatura ambiente, y luego se prosiguió la agitación por 1.1/2 horas todavía. A continuación se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con tres porciones de 50 cc de cloroformo. Se secaron las capas orgánicas combinadas y se evaporaron bajo presión reducida. Destilando en vacío el residuo oleoso, se obtuvieron 11,9 g de 3-[2-(N-metil-propionamido)-etil]-5-fenil-1,2,4-oxadiazol, de punto de ebullición 147°-148°C/0,15 mm y punto de fusión 57°-59° C.

- De manera análoga a la descrita antes en este Ejemplo, se trató clorhidrato de 3-(2-metilamino-etil)-5-fenil-1,2,4-oxadiazol con cloruro de 2,2-dicloro-acetilo, para obtener 3-[2-(2,2-dicloro-N-metil-acetamido)-etil]-5-fenil-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 101-103°C; y con cloruro de 3-cloro-propionilo, para obtener 3-[2-(3-cloro-N-metil-propionamido)-etil]-5-fenil-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 77-78°C.



EJEMPLO 4

Se hizo reaccionar con cloruro de p-nitro-benzoilo 3-(N-metil-acetamido)-propionamidoxima (obtenida tal como se ha descrito en el Ejemplo 1), de manera análoga a la que se ha descrito en el Ejemplo 1, para obtener 3-[2-(N-metil-acetamido)-etil]-5-(p-nitro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 105-109°C.

Se trató el 3-[2-(N-metil-acetamido)-etil]-5-(p-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol con ácido clorhídrico, de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 2, lo que dió clorhidrato de 3-(2-metilamino-etil)-5-(p-nitro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, con punto de fusión de 235-239°C.

11,4 g del clorhidrato de 3-(2-metilamino-etil)-5-(p-nitro-fenil)-1,2,4-oxadiazol en 100 cc de 1,2-dicloro-etano y 80 cc de solución acuosa 1-n de hidróxido sódico se trataron con 3,9 cc de cloruro de 2,2-dicloro-acetilo, de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 3. Elaborando de la manera que se ha descrito en el Ejemplo 3 la mezcla resultante y recristalizando el producto bruto en benceno/petróleo ligero de intervalo de ebullición 60 a 80°C, se obtuvieron 11,9 g de 3-[2-(2,2-dicloro-N-metil-acetamido)-etil]-5-(p-nitro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, con punto de fusión de 103-105°C.



EJEMPLO 5

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar con cloruro de p-cloro-benzoilo 3-(N-metil-acetamido)-propionamidoxima (obtenida tal como se ha descrito en el Ejemplo 1), para obtener 3-[2-(N-metil-acetamido)-etil]-5-(p-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de ebullición 140-142°C/5,2 x 10⁻⁵ mm y punto de fusión de 52-56°C.

- 5.
10. Se trató el 3-[2-(N-metil-acetamido)-etil]-5-(p-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol con ácido clorhídrico de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 2, para obtener clorhidrato de 3-(2-metilamino-etil)-5-(p-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 223-225°C, que se trató con cianato potásico de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 2, para formar 3-[2-(N-carbamoyl-N-metil-amino)-etil]-5-(p-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 136-138°C.
- 15.

EJEMPLO 6

20. De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar 3-(N-metil-acetamido)-propionamidoxima (obtenida tal como se ha descrito en el Ejemplo 1) con cloruro de m-nitrobenzoilo, para obtener 3-[2-(N-metil-acetami-



do)-etil]-5-(m-nitro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 98-99°C;

con cloruro de p-dimetilamino-benzoilo, para obtener 3-[2-(N-metil-acetamido)-etil]-5-(p-dimetila-

5. minofenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 142-144°C;

con cloruro de p-fluoro-benzoilo, para obtener 3-[2-(N-metilacetamido)-etil]-5-(p-fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 89-92°C;

10. con cloruro de o-clorobenzoilo, para obtener 3-[2-(N-metil-acetamido)-etil]-5-(o-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de ebullición 162-163°C/0,1 mm y punto de fusión 38-43°C;

15. con cloruro de o,p-dicloro-benzoilo, para obtener 3-[2-(N-metil-acetamido)-etil]-5-(o,p-diclorofenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de ebullición 162°C/10⁻³ mm y punto de fusión de 84-86°C;

con cloruro de m,p-diclorobenzoilo, para obtener 3-[2-(N-metil-acetamido)-etil]-5-(m,p-dicloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 111-113°C;

20. con cloruro de p-metoxi-benzoilo, para obtener 3-[2-(N-metil-acetamido)-etil]-5-(p-metoxifenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de ebullición 160°C/0,007 mm y punto de fusión 62-64°C; y

25. con cloruro de m,p-dimetoxi-benzoilo, para obtener 3-[2-(N-metil-acetamido)-etil]-5-(m,p-dimetoxi-fenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 89-92°C.



EJEMPLO 7

Se preparó 3-acetamido-propionamidoxima a partir de 3-acetamido-propionitrilo, de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, y se la hizo reaccionar con cloruro de benzoilo de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1. El 3-(2-acetamido-etil)-5-fenil-1,2,4-oxadiazol así obtenido presentó un punto de fusión de 121-122°C.

Se trató el 3-(2-acetamido-etil)-5-fenil-1,2,4-oxadiazol con ácido clorhídrico de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 2 y el clorhidrato de 3-(2-amino-etil)-5-fenil-1,2,4-oxadiazol resultante se trató con cianato potásico de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 2, para obtener 3-(2-ureido-etil)-5-fenil-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 154-155°C.

15. EJEMPLO 8

Se preparó 3-acetamido-propionamidoxima a partir de 3-acetamido-propionitrilo de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1 y se la hizo reaccionar con cloruro de p-cloro-benzoilo de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1. El 3-(2-acetamido-etil)-5-(p-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol así obtenido presentó un punto de fusión de 141-142°C.



- Se trató el 3-(2-acetamido-etil)-5-(p-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol con ácido clorhídrico de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 2. Se obtuvo clorhidrato de 3-(2-amino-etil)-5-(p-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 244-247°C.
- 5.

- Se trató el clorhidrato de 3-(2-amino-etil)-5-(p-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol con cianato potásico de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 2, y se obtuvo 3-(2-uréido-etil)-5-(p-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 152-154°C.
- 10.

EJEMPLO 9

- Se trató clorhidrato de 3-(2-amino-etil)-5-(p-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol (obtenido tal como se ha descrito en el Ejemplo 8) con cloruro de 3-cloro-propionilo, de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 3, y se obtuvo 3-[2-(3-cloro-propionamida)-etil]-5-(p-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 109-111°C.
- 15.

EJEMPLO 10

- Se preparó a partir de 3-acetamido-propionitrilo, de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, 3-acetamido-propionamidoxima y, de manera análoga a la descrita en el
- 20.



- Ejemplo 1, se la hizo reaccionar con cloruro de m-nitro-benzoilo, para obtener 3-(2-acetamido-etil)-5-(m-nitro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 151-152°C;
- con cloruro de p-nitro-benzoilo, para obtener
5. 3-(2-acetamido-etil)-5-(p-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 159-160°C;
- con cloruro de p-fluoro-benzoilo, para obtener
- 3-(2-acetamido-etil)-5-(p-fluoro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 117-118°C;
10. con cloruro de m-cloro-benzoilo, para obtener
- 3-(2-acetamido-etil)-5-(m-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 109-110°C; y
- con cloruro de p-metoxi-benzoilo, para obtener
- 3-(2-acetamido-etil)-5-(p-metoxi-fenil)-1,2,4-oxadiazol,
15. de punto de fusión 137-138°C.

EJEMPLO 11

- De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se obtuvo a partir, de 3-(N-etil-acetamido)propionitrilo, 3-(N-etil-acetamido)-propionamidoxima, de punto
20. de fusión 111-113°C.

33,6 g de la 3-(N-etil-acetamido)-propionamidoxima se hicieron reaccionar con 37,1 g de cloruro de m-nitro-benzoilo en 100 cc de piridina seca, de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1. La cristalización del



producto de/^{la}reacción en benceno/petróleo ligero de intervalo de ebullición 60-80°C dio 16 g de 3-[2-(N-etil-acetamido)-etil]-5-(m-nitro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 77-78°C.

5. De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar también la 3-(N-etil-acetamido)-propionamida con cloruro de benzoilo, para obtener 3-[2-(N-etil-acetamido)-etil]-5-fenil-1,2,4-oxadiazol, de punto de ebullición 159°C/0,1 mm y punto de fusión 42-44°C;
10. con cloruro de p-nitro-benzoilo, para obtener 3-[2-(N-etil-acetamido)-etil]-5-(p-nitro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 90-92°C;
- con cloruro de m-cloro-benzoilo, para obtener 3-[2-(N-etil-acetamido)-etil]-5-(m-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de ebullición 140°C/10⁻⁴ mm;
15. con cloruro de p-cloro-benzoilo, para obtener 3-[2-(N-etil-acetamido)-etil]-5-(p-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 74-77°C; y
- con cloruro de p-metoxi-benzoilo, para obtener
20. 3-[2-(N-etil-acetamido)-etil]-5-(p-metoxi-fenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de fusión 70-72°C.



EJEMPLO 12

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se obtuvo, a partir de 3-(N-propil-acetamido)-propionitrilo, 3-(N-propil-acetamido)-propionamidoxima, de punto de fusión 91-92°C.

5.

Se hizo reaccionar la 3-(N-propil-acetamido)-propionamidoxima, de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, con cloruro de benzoilo, para obtener 3-[2-(N-propil-acetamido)-etil]-5-fenil-1,2,4-oxadiazol, de punto de ebullición 164°C/0,15 mm y punto de fusión 44-49°C; y

10.

con cloruro de p-cloro-benzoilo, para obtener 3-[2-(N-propil-acetamido)-etil]-5-(p-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, de punto de ebullición 154-158°C/10⁻³-10⁻⁴mm y punto de fusión 59-61°C.

15. EJEMPLO 13

De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se obtuvo, a partir de 3-(N-isopropil-acetamido)-propionitrilo, 3-(N-isopropil-acetamido)-propionamidoxima, de punto de fusión 91-94°C.

20.

Se hizo reaccionar la 3-(N-isopropil-aceta-



mido)-propionamidoxima, de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, con cloruro de benzoilo para obtener 3-[2-(N-isopropil-acetamido)-etil]-5-fenil-1,2,4-oxadiazol, de punto de ebullición 149-150°C/0,1 mm; y

5. con cloruro de p-cloro-benzoilo, para obtener 3-[2-(N-isopropil-acetamido)-etil]-5-(p-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol.

EJEMPLO 14

10. De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se obtuvo, a partir de 3-(N-alil-acetamido)-propionitrilo, 3-(N-alil-acetamido)-propionamidoxima, de punto de fusión 81-82°C.

15. Se hicieron reaccionar 37,0 g de la 3-(N-alil-acetamido)-propionamidoxima con 18,28 cc de cloruro de benzoilo en 100 cc de piridina seca, de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1. La destilación en vacío del producto de la reacción dio 28,1 g de 3-[2-(N-alil-acetamido)-etil]-5-fenil-1,2,4-oxadiazol, de punto de ebullición 180°C/0,2 mm y punto de fusión 41-42°C.

20. De manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar también la 3-(N-alil-acetamido)-propionamidoxima con cloruro de p-cloro-benzoilo, para obtener 3-[2-(N-alil-acetamido)-etil]-5-(p-cloro-fenil)-1,2,4-



= 27 =

-oxadiazol, de punto de fusión 55,5-56,5°C.

EJEMPLO 15

Se obtuvieron pastillas, que conteniam cada una 50 mg de 3-[2-(N-metil-acetamido)-etil]-5-(m-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, 125 mg de almidón de maíz, 270 mg de fosfato cálcico y 1 mg de estearato magnésico y que tenían cada una un peso total de 446 mg, mezclando perfectamente los ingredientes, comprimiendo la mezcla en trociscos, fragmentando los trociscos en gránulos y comprimiendo los gránulos en pastillas de 50 mg de ingrediente activo cada una; estas pastillas pueden estar entalladas si se desea.

EJEMPLO 16

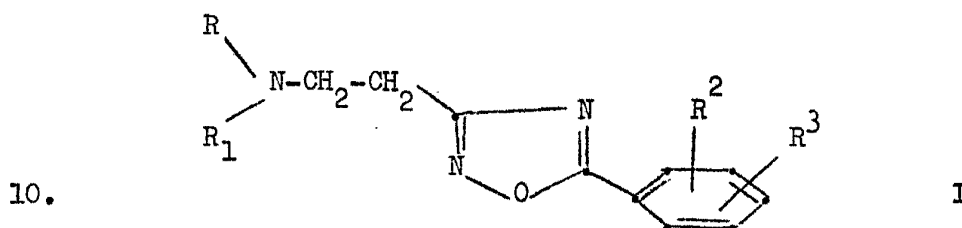
Se obtuvieron cápsulas, que contenian cada .25 mg de 3-[2-(N-metil-acetamido)-etil]-5-(m-cloro-fenil)-1,2,4-oxadiazol, 155 mg de lactosa, 30 mg de almidón de maíz y 5 mg de talco y que tenían cada una un peso total neto de 215 mg, combinado perfectamente los ingredientes y envasando el polvo homogeneizado resultante en cápsulas de gelatina dura apropiadas, de dos piezas, en una máquina encapsuladora.



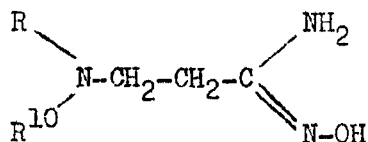
REIVINDICACIONES

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención, las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente británica nº44525 del 19 de Septiembre de 1968.

5. 1. Procedimiento para la preparación de derivados oxadiazólicos de la fórmula general

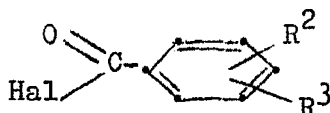


15. donde R representa hidrógeno, un grupo alquílico inferior o un grupo alquénico inferior; R¹ representa un grupo alcanoílico inferior, halo-(alcanoílico inferior), dihalo-(alcanoílico inferior) o aminocarbonílico; y R² y R³ representan cada uno hidrógeno, halógeno, nitro o un grupo alquílico inferior, alcoílico inferior o di-(alquilo inferior)-amínico,
20. caracterizado por hacerse reaccionar una amidoxima de la fórmula general



II

5. donde R tiene el mismo significado que antes y R¹⁰ representa un grupo alcanoílico inferior, con un haluro de ácido de la fórmula general



III

10. donde R² y R³ tienen el mismo significado que antes, mientras que Hal representa un átomo de halógeno,
- y, si se desea, hidrolizarse el producto de la reacción y so meterse el producto de la hidrólisis a halo-(alcanoilación inferior), dihalo-(alcanoilación inferior) o carbamoilación.
- 15.

2. Procedimiento como se define en la reivindicación 1, caracterizado por utilizarse un material de partida amidoxímicos en el que R representa un grupo alquí-lico inferior.

20. 3. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por utilizarse un material de



partida amidoxímico en el que R representa un grupo metílico o etílico.

5. 4. Procedimiento como se define en las reivindicaciones 1, 2 o 3, caracterizado por utilizarse un haluro de ácido en el que R^2 es hidrógeno y R^3 es hidrógeno o un átomo de halógeno.
5. 5. Procedimiento como se define en la reivindicación 4, caracterizado en que dicho átomo de halógeno es un átomo de cloro.
10. 6. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que la reacción de la amidoxima con el haluro de ácido se efectúa en presencia de una base débil.
15. 7. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por hacerse reaccionar 3-(N-metil-acetamido)-propionamidoxima con cloruro de m-clorobenzoilo.
20. 8. Procedimiento como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, siempre que el producto obtenido por la reacción de una amidoxima con un haluro de ácido se hidrolice y el producto de la hidrólisis se someta a alcooilación inferior.

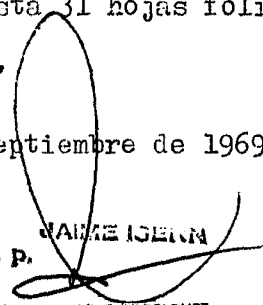


9. Procedimiento para la preparación de derivados oxadiazólicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta 31 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 18 de Septiembre de 1969

p.a.

P. P. 
NAIWE ISEIWA

firmado: JOSÉ RODRIGUEZ