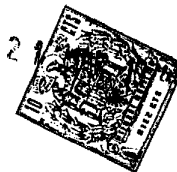


F.C. 27-VI-75

416561



PATENTE DE INVENCION

LP.479.

Int. Cl.: C07D/A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE
1,2,4-OXADIAZOL.

=====

Solicitante: GRUPPO LEPETIT S.p.A., entidad italiana, residente en
Via Durando, 38, 20158 MILAN, Italia.

=====

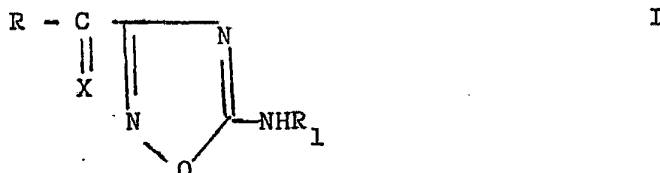
5 El presente invento se refiere a un
procedimiento para la obtención de nuevos compuestos
farmacológicamente activos y sus sales farmacológica-
mente aceptables. Más particularmente, las substancias
que forman el objeto del presente invento son derivados

416561



-2-

1,2,4-oxadiazol de la siguiente fórmula general I

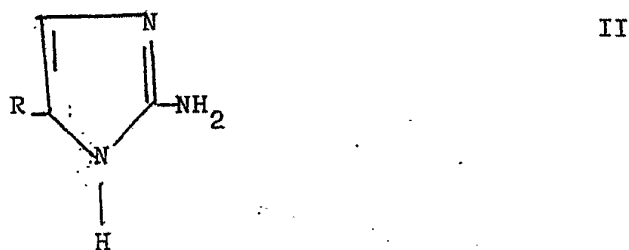


10 en que R es un miembro de la clase consistente en alquilo inferior, cicloalquilo y arilo, R₁ representa hidrógeno o acilo, X puede ser oxígeno, hidrazona, hidrazona sustituida, oximino, oximino sustituido o el grupo (H, OH). Según el empleo en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, el término "alquilo inferior" designa una mitad alquilo que

15 contiene entre 1 y 6 átomos de carbono, el término "cicloalquilo" identifica anillos alifáticos que tienen entre 3 y 6 átomos de carbono, y el término "arilo" se refiere a grupos naftilo, bifenililo, fenilo, fenilo sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, cicloalquilo, halógeno y nitro, en que el término "alcoxi inferior" representa un grupo

20 alcoxi que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Los sustituyentes en la mitad hidrazona son seleccionados entre fenilo, fenilo sustituido, guanilo, carbamilo y tiocarbamilo. Como grupo "oximino sustituido" se entiende un alquilo O-inferior o una hidroxilamina O-bencil sustituida.

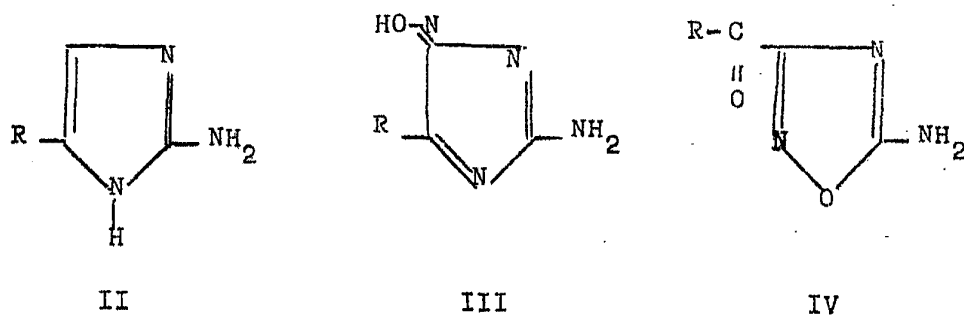
25 El procedimiento para preparar los compuestos según el presente invento arranca de un 4(5)-substituido-2-aminoimidazol que tiene la fórmula general II





o de una sal de ácido mineral del mismo, en que R tiene el significado significado, que está nitrosatado en la posición 5(4) de acuerdo con procedimientos conocidos; el intermedio obtenido 4(5)-substituído-2-(amino-5(4)-oximino-5(4)H-imidazol es luego convertido en el compuesto de la fórmula general IV por calentamiento.

El esquema de reacción puede representarse como sigue:



en que R tiene el significado arriba indicado.

De acuerdo con un modo preferido de llevar el procedimiento a la práctica, el hidrocloreto del 4(5)-substituído-2-aminoimidazol inicial de la fórmula II es tratado con una cantidad aproximadamente equimolecular de un agente nitrosante, por ejemplo, alquilo inferior o nitritos de metal alcalino en presencia de un medio ácido como son ácido acético diluído, o ácidos minerales acuosos. La temperatura durante el paso de adición se mantiene preferentemente entre -5 y 10°C. Luego la mezcla de reacción es enérgicamente agitada por aproximadamente una hora a aproximadamente 0°C y por 3-6 horas a temperatura ambiente. El isonitroso-aminoimidazol intermedio resultante de la fórmula general III es luego recuperado y purificado siguiendo procedimientos usuales en la química orgánica y es convertido en el com

20

25

30

416561



-4-

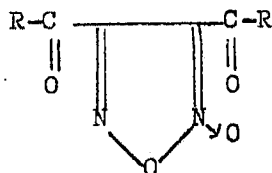
5 puesto de la fórmula general IV por disolución o suspensión
en un solvente polar, por ejemplo, agua o sus mezclas con
alcoholes inferiores, tetrahidrofurano, dioxano y similares,
y el reflujo de esta mezcla de reacción por un periodo de
tiempo que varía entre aproximadamente 10 minutos y aproxi-
madamente 2 horas. El precipitado que se forma es entonces
juntado, lavado, secado y purificado por recristalización
desde un apropiado solvente orgánico. Opcionalmente, la fun-
ción carbonilo de los compuestos de la fórmula IV puede some-
10 terse a otras transformaciones a fin de obtener los compues-
tos de la fórmula general I en que X es hidrazona, hidrazona
substituída, oximino, oximino substituído o el grupo (H, OH).
Estas reacciones se realizan según procedimientos convencio-
nales.

15 Así, por ejemplo, la reducción de 5-amino-
3-benzoil-1,2,4-oxadiazol por medio de un apropiado agente
reductor, como es borohidrido de sodio, proporciona en bue-
nos rendimientos el correspondiente 3-(alfa-hidroxibencil)-
5-amino,1,2,4-oxadiazol, mientras la reacción entre el mismo
20 compuesto carbonilo y las hidroxilaminas proporciona las co-
rrespondientes oximas. Las hidrazonas pueden ventajosamente
prepararse tratando un compuesto de la fórmula IV con hidra-
zina o una hidrazina substituída. Además, la función amínica
en la posición 5 puede acilarse por medio de los agentes aci-
25 lantes comunes, por ejemplo, anhídridos o cloruros de ácido.
Otros modos obvios para transformar la función carbonilo de
los compuestos de la fórmula IV en otra función que cuadran
en el significado general dado a X se consideran como compren-
didos por el alcance del presente invento. Otro método útil
30 para preparar los compuestos de la fórmula general IV, es



decir los compuestos de la fórmula I en que X es oxígeno comprenden la hidrólisis en un medio ligeramente alcalino de un derivado furazano-óxido de la fórmula V

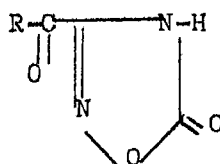
5



V

10

en que R tiene el mismo significado que arriba, para dar un derivado 1,2,4-oxadiazolin-5-ona de la fórmula VI



VI

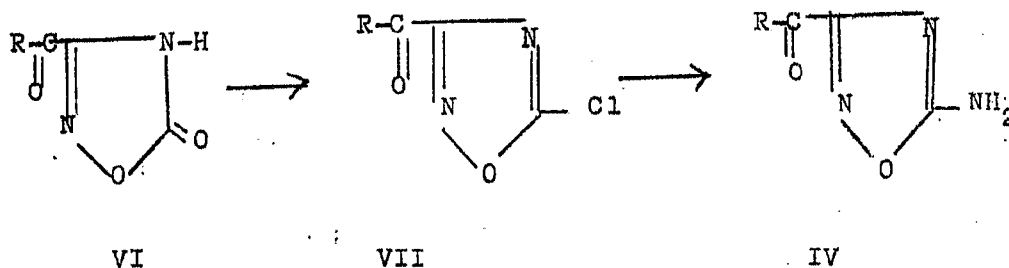
15

que es subsiguientemente tratado con un agente de halogenación, por ejemplo, un halogenuro de fósforo, en presencia de una base orgánica de nitrógeno como aceptor de haluro de hidrógeno que se selecciona ventajosamente entre aminas terciarias, piridina y picolinas. El resultante 5-halogeno-1,2,4-oxadiazol es convertido en el deseado producto final por reacción con amoníaco en presencia de un solvente orgánico inerte anhidro.

25

El siguiente esquema ilustra los dos últimos pasos de reacción:

30



416561



-6-

Los compuestos iniciales de la fórmula V en que R es arilo pueden prepararse según el método descrito por Meloye y Shirley en Jour. Org. Chem., 32, 1255-56 (1967), mientras los compuestos iniciales de la fórmula V en que R es un cicloalquilo o grupo alquilo inferior, pueden prepararse siguiendo el procedimiento descrito por W.S. Miles en Chem. News, 88, 228 (1903) o por Ungnade y Kissinger en Jour. Org. Chem. 24, 666 (1959).

El paso de hidrólisis es llevado a efecto según el procedimiento descrito por Ponzio, Gazz. Chim. Ital. 56, 490 (1926). Un modo preferido para llevar a la práctica los dos últimos pasos de reacción comprende el tratamiento por aproximadamente 6 a 8 horas a una temperatura de aproximadamente 120°C - 140°C una mezcla de compuesto VI con oxocloruro de fósforo y piridina como aceptor de haluro de hidrógeno. El residuo aceitoso que se obtiene después de trabajar la mezcla de reacción se disuelve en benceno anhidro, saturado con amoníaco y se deja reposar a temperatura ambiente por aproximadamente dos días. El precipitado que se forma, después de la recristalización desde un solvente apropiado es el compuesto de la fórmula I en que X es oxígeno.

Los compuestos según el presente invento resultaron ser activos en el sistema nervioso central, como se revela por su efecto sobre la respuesta de evitación condicionada secundaria, que fue evaluada investigando el comportamiento de ratas en el "ensayo de evitar trepar por un palo". Este ensayo fue realizado de acuerdo con el procedimiento de Cook y Weidley, Annals N.Y. Acad. Sci. 66, 740 (1957), modificado según se describe por Maffii en J. Pharm. Pharmacol. 11, 129 (1959). La propiedad única de estos compuestos es que



al tiempo de desplegar un alto grado de actividad en este ensayo, son prácticamente inactivos en los parámetros que se relacionan con actividad hipnótica y miorrelajante. En experimentos representativos los compuestos de los ejemplos 1, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 17, 23 resultaron susceptibles de desplegar un muy buen efecto aliviador de la angustia sin afectar el conocimiento y tono muscular: esto permite la clasificación de estos nuevos compuestos como sustancias tranquilizadoras.

Los siguientes ejemplos no limitadores describe en detalle compuestos ilustrativos según el presente invento y métodos para su preparación.

Ejemplo 1

5-Amino-3-benzoil-1,2,4-oxadiazol

A una solución de 8.4 g (0.043 mol) de hidrocloreuro de 2-amino-4(5)-fenil-imidazol en 175 ml de agua y 250 ml de ácido acético glacial, se agregó por gotas 5.9 ml (0.044 mol) de nitrito de isoamilo durante 15 minutos, manteniéndose la temperatura entre 0 y 5°C.

La solución fue agitada por una hora a 0°C luego por 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue concentrada en el vacío para dar un sólido que fue filtrado, lavado con ácido acético glacial y con éter etílico, y luego recristalizada desde una mezcla de etanol y éter dietílico para dar 8.5 gramos de hidrocloreuro de 2-amino-5(4)-oximino-4(5)-fenil-5(4)H-imidazol, punto de fusión 178-179°C.

Una suspensión de 5.4 g (0.021 mol) de hidrocloreuro de 2-amino-5(4)-oximino-4(5)-fenil-5(4)H-imidazol en 60 ml de agua fue calentada sobre baño de vapor. Después de unos pocos minutos, el sólido se disolvió y se formó



un precipitado. Luego la mezcla fue reflujaada por una hora, enfriada, el producto que se formó fue juntado sobre el filtro, lavado con agua y secado para dar, previa recristalización desde una mezcla de agua y etanol, 3.8 gramos de 5-amino-3-benzoil-1,2,4-oxadiazol, punto de fusión 193°C.

Ejemplos 2-11

Los siguientes compuestos de la fórmula I que antecede en que X es oxígeno y R₁ es hidrógeno fueron preparados según el mismo procedimiento descrito en ejemplo 1, arrancando del apropiado derivado 2-aminoimidazol.

2. 5-Amino-3-(p-fenilbenzoil)-1,2,4-oxadiazol, de hidrocloreuro de 2-amino-4(5)-bifenilil-imidazol, punto de fusión 217-18°C (desde dimetilformamida y agua).

3. 5-Amino-3-(p-toluil)-1,2,4-oxadiazol, de hidrocloreuro de 2-amino-4(5)-(p-tolil)-imidazol. Punto de fusión 205-207°C (desde etanol).

4. 5-Amino-3-(p-metoxibenzoil)-1,2,4-oxadiazol, de hidrocloreuro de 2-amino-4(5)-(p-metoxifenil)-imidazol. Punto de fusión 207-209°C (desde etanol absoluto).

5. 5-Amino-3-(p-clorobenzoil)-1,2,4-oxadiazol de hidrocloreuro de 2-amino-4(5)-(p-clorofenil)-imidazol. Punto de fusión 236-237°C (desde etanol absoluto).

6. 5-Amino-3-(p-fluorobenzoil)-1,2,4-oxadiazol, de hidrocloreuro de 2-amino-4(5)-(p-fluorofenil)-imidazol. Punto de fusión 212-213°C (desde etanol).

7. 5-Amino-3-(3,4-diclorobenzoil)-1,2,4-oxadiazol, de hidrocloreuro de 2-amino-4(5)-(3,4-diclorofenil)-imidazol. Punto de fusión 239-240°C (desde etanol).

8. 5-Amino-3-(p-bromobenzoil)-1,2,4-oxadiazol, de hidrocloreuro de 2-amino-4(5)-(p-bromofenil)-imidazol. Punto de fusión



242°C. (desde etanol).

9. 5-Amino-3-(p-nitrobenzoil)-1,2,4-oxadiazol de hidrocloreto de 2-amino-4(5)-(p-nitrofenil)-imidazol. Punto de fusión 210-211°C (desde isopropanol).

5 10. 3-Acetil-5-amino-1,2,4-oxadiazol de hidrocloreto de 2-amino-4(5)-metil-imidazol. Punto de fusión 210-211°C (desde metanol).

10 11. 5-Amino-3-butiril-1,2,4-oxadiazol, de hidrocloreto de 2-amino-4(5)-propil-imidazol. Punto de fusión 174-175°C (desde isopropanol).

Ejemplo 12

5-Amino-3-benzoil-1,2,4-oxadiazol

15 Una mezcla de 1.4 g (0.0073 mol) de 3-benzoil-1,2,4-oxadiazolin-5-ona preparada según la descripción por Ponzio en Gazz. Chim. Ital. 56, 490 (1926) arrancando de 20 dibenzoilfurazano-N-óxido, 6.7 ml de oxicloruro de fósforo y 0.25 ml de piridina fue calentada a 130° por siete horas. Después de enfriar, la solución fue vertida en agua helada y extraída con cloroformo. El extracto fue lavado con agua, se- 20 cado sobre sulfato de sodio y concentrado bajo presión reducida. Se obtuvo 1.4 gramos de un residuo aceitoso que fue disuelto en benceno anhidro, saturado con amoníaco y dejado en reposo a temperatura ambiente por dos días.

25 El precipitado que se formó fue separado por filtración y la solución fue evaporada hasta la sequedad, obteniéndose un producto crudo que fue triturado con agua, filtrado y recristalizado desde agua y etano. Rendimiento 0,65 g, punto de fusión 193°C.

Ejemplo 13

30 5-Amino-3-(alfa-hidroxibencil)-1,2,4-oxadiazol

416561



-10-

5 A una solución de 1.89 gramos de 5-amino-3-benzoil-1,2,4-oxadiazol (0.01 mol) en 100 ml de metanol anhidro se agregó bajo agitación una solución de 0.4 g (0.01 mol) de borohidrido de sodio en 40 ml de metanol anhidro. La temperatura fue mantenida cerca de la temperatura ambiente mediante la circulación de agua fría. La mezcla de reacción se dejó reposar por aproximadamente 90 minutos a 15-20°C y después de 0.1 ml de ácido acético glacial, la misma fue concentrada hasta la sequedad. El residuo fue triturado con agua,
10 juntado y recristalizado desde agua. Rendimiento 1.12 g, punto de fusión 144-145°C.

Ejemplos 14-18

15 Los siguientes compuestos de la fórmula I que antecede en que X es el grupo (H, OH) y R₁ es hidrógeno fueron preparados de acuerdo con el mismo procedimiento descrito en el ejemplo 13, arrancando del apropiado 3-acil-5-amino-1,2,4-oxadiazol.

20 14) 5-Amino-3-(p-tolil-hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol, desde 5-amino-3-(p-toluil)-1,2,4-oxadiazol. Punto de fusión 192-193°C (desde agua y etanol).

15) 5-Amino-3-(p-clorofenil-hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol, desde 5-amino-3-(p-clorobenzoil)-1,2,4-oxadiazol. Punto de fusión 172-173°C (desde isopropanol).

25 16) 5-Amino-3-(3,4-diclorofenil-hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol, desde 5-amino-3-(3,4-diclorobenzoil)-1,2,4-oxadiazol. Punto de fusión 160-161°C (desde metanol y agua).

17. 5-Amino-3-(p-nitrofenil-hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol, desde 5-amino-3-(p-nitrobenzoil)-1,2,4-oxadiazol. Punto de fusión 146-148°C (desde agua y metanol).

30 18. 5-Amino-3-(o-bromofenil-hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol,



desde 5-amino-3-(p-bromobenzoil)-1,2,4-oxadiazol. Punto de fusión 168-170°C (desde agua y etanol).

Ejemplos 19-28

Los siguientes compuestos de la fórmula I que antecede en que R_1 es hidrógeno y X puede representar los grupos hidrazona, hidrazona sustituida, oximino o oximino sustituido fueron preparados de acuerdo con los métodos conocidos descritos por Vogel, Practical Organic Chemistry, páginas 685-6, 705, para la preparación de oximas e hidrazonas arrancando de los correspondientes compuestos carbonilo y el seleccionado derivado de hidroxilamina o hidrazina.

19. 3-Acetil-5-amino-1,2,4-oxadiazol-oxima, desde 3-acetil-5-amino-1,2,4-oxadiazol e hidroxilamina. Punto de fusión 210°C (desde agua).

20) 3-Acetil-5-amino-1,2,4-oxadiazol-2,4-dinitrofenil-hidrazona, desde 3-acetil-5-amino-1,2,4-oxadiazol y 2,4-dinitrofenil-hidrazona. Punto de fusión 242-244°C (desde acetato de etilo).

21) 3-Acetil-5-amino-1,2,4-oxadiazol-tiosemicarbazona, desde 3-acetil-5-amino-1,2,4-oxadiazol y tiosemicarbacida. Punto de fusión 200°C (desde etanol y agua).

22. 5-Amino-3-butirril-1,2,4-oxadiazol-2,4-dinitrofenil hidrazona, desde 5-amino-3-butirril-1,2,4-oxadiazol y 2,4-dinitrofenil hidrazina. Punto de fusión 204-206°C (desde acetato de etilo).

23. 5-Amino-3-benzoil-1,2,4-oxadiazol-oxima, desde 5-amino-3-benzoil-1,2,4-oxadiazol e hidroxilamina. Punto de fusión 209-210°C (desde agua y etanol).

24. 5-Amino-3-benzoil-1,2,4-oxadiazol 2,4-dinitrofenil-hidrazona, desde 5-amino-3-benzoil-1,2,4-oxadiazol y 2,4-dini-

416561



-12-

trofenil-hidrazona. Punto de fusión 212-213°C (desde etanol).

5 25. 5-Amino-3-(p-fenilbenzoil)-1,2,4-oxadiazol 2,4-dinitro-fenil-hidrazona, desde 4-amino-3-(p-fenilbenzoil)-1,2,4-oxa-diadiazol y 2,4-dinitrofenil hidrazina. Punto de fusión 224-226°C (desde acetato de etilo).

26. 5-Amino-3-(3,4-diclorobenzoil)-1,2,4-oxadiazol 2,4-dini-trofenil hidrazona, desde 5-amino-3-(3,4-diclorobenzoil)-1,2,4-oxadiazol y 2,4-dinitrofenil hidrazona. Punto de fusión 252-255°C (desde acetato de etilo).

10 27. 5-Amino-3-(p-flouorobenzoil)-1,2,4-oxadiazol 2,4-dinitro-fenil hidrazona, desde 5-amino-3-(p-fluorobenzoil)-1,2,4-oxa-diazol y 2,4-dinitrofenil hidrazona. Punto de fusión 210-212°C (desde acetato de etilo).

15 28. 5-Amino-3-butirril-1,2,4-oxadiazol-oxima, desde 5-amino-3-butirril-1,2,4-oxadiazol e hidroxilamina. Punto de fusión 182-183°C (desde agua).

Ejemplo 29

5-Acetamido-3-benzoil-1,2,4-oxadiazol

20 Una mezcla de 4.6 gramos de 5-amino-3-ben-zoil-1,2,4-oxadiazol y 30 ml de anhídrido acético fue reflujada por dos horas. Después del enfriamiento se separó el compuesto indicado en el título, que fue filtrado, lavado con éter diisopropílico y fue recrystalizado desde éter diisopro-pílico. Rendimiento 3.7. g. Punto de Fusión 180°C.

25 Ejemplo 30

5-Acetamido-3-(alfa-hidroxibencil)-1,2,4-oxadiazol

30 A una solución de 1.4. gramos del compuesto del ejemplo precedente en 70 ml de metanol se agregó una so-lución de 0.25 g de borohidrido de sodio en 20 ml de metanol bajo agitación a temperatura ambiente. La agitación fue pro-



5. longada por tres horas a temperatura ambiente, luego la mezcla de reacción fue concentrada bajo vacío a una temperatura no más elevada que 50°C. El residuo fue triturado con una pequeña cantidad de agua, filtrado y recristalizado desde éter diisopropílico. Rendimiento 0.67 g. Punto de fusión 178-180°C.

10. La tabla que sigue informa de las características físicas de las 4(5)-substituido-2-aminoimidazoles iniciales de los compuestos de los ejemplos 2-9, que fueron preparados siguiendo substancialmente los mismos procedimientos descritos por Lancini y Lazzari en la patente británica 1.132.013 y fueron aislados y empleados para los pasos de reacción subsiguientes en forma de sus hidroccloruros.

Compuesto inicial de ejemplo	Denominación	Punto de fusión °C
2	hidroccloruro de 2-amino-4(5)-bifenilil-imidazol	239-240
3	hidroccloruro de 2-amino-4(5)-(p-tolil)-imidazol	173-4
4	hidroccloruro de 2-amino-4(5)-(p-metoxifenil)-imidazol	220-222
5	hidroccloruro de 2-amino-4(5)-(p-clorofenil)-imidazol	202-204
6	hidroccloruro de 2-amino-4(5)-(p-fluorofenil)-imidazol	162-163
7	hidroccloruro de 2-amino-4(5)-(3,4-diclorofenil)-imidazol	254-255
8	hidroccloruro de 2-amino-4(5)-(p-bromofenil)-imidazol	222-224
9	hidroccloruro de 2-amino-4(5)-(p-nitrofenil)-imidazol	258-260

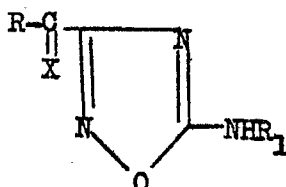


5. Hidrocloruro de 2-amino-4(5)-fenil-imidazol e hidrocloruro de 2-amino-4(5)-metil-imidazol, es decir, los compuestos iniciales de los ejemplos 1 y 10, respectivamente, fueron anteriormente descritos por Lancini et al. en Journal Het. Chem. 3. 152, 1966; Hidrocloruro de 2-amino-4(5)-propil-imidazol, es decir el compuesto inicial del ejemplo 11 fue anteriormente descrito por Lancini et al. en Journal of Antibiotics, 21, 387, 1968.

N O T A

10. Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar
15. que el invento corresponde a una solicitud de Patente presentada en Italia, bajo el número 26568 A/72, de fecha de 4 de julio de 1972, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que
20. se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 1,2,4-OXADIAZOL; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de 1,2,4-oxadiazol, de fórmula

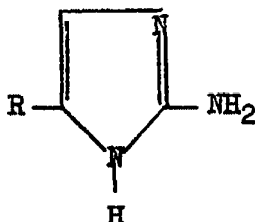


I



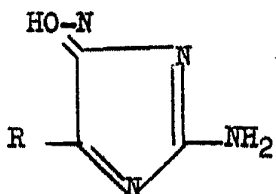
5.

en que R es un miembro de la clase consistente en alquilo inferior, cicloalquilo y arilo, R₁ representa hidrógeno o acilo, X puede ser oxígeno, hidrazono, hidrazono sustituido, oximino, oximino sustituido y el grupo (H, OH), caracterizado porque comprende la nitrosación de un 4(5)-sustituido-2-aminoimidazol, de fórmula



10.

en que R tiene el significado arriba indicado, y el calentamiento del 4(5)-sustituido-2-amino-5(4)-oximino-5(4)H-imidazol de la fórmula



15.

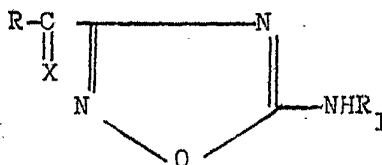
en que R tiene el significado arriba indicado, por lo cual se obtiene un compuesto de la fórmula general I en que X es oxígeno, y opcionalmente la transformación del grupo carbonilo en los otros grupos comprendidos en el significado general dado para X mediante procedimientos conocidos.

2º.- Procedimiento para la preparación de derivados de 1,2,4-oxadiazol, de fórmula

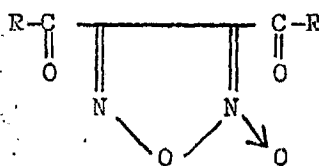
416561



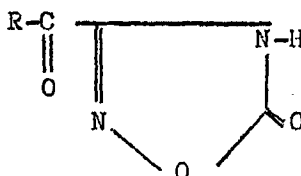
-16-



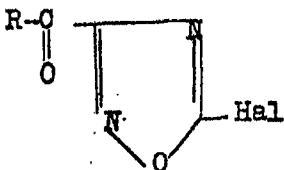
5 en que R es un miembro de la clase consistente en alquilo inferior, cicloalquilo y arilo, R₁ representa hidrógeno o ácido, X puede ser oxígeno, hidrazono, hidrazono sustituido, oximino, oximino sustituido y el grupo (H, OH), caracterizado por que comprende calentar en un medio levemente alcalino un compuesto de la fórmula



en que R tiene el mismo significado que se indica arriba, tratar la 3-acil-1,2,4-oxadiazolin-5-ona obtenida, de fórmula



10 en que R tiene la misma significancia que arriba, con un halógeno de fósforo, y reaccionar el del 3-acil-5-halogeno-1,2,4-oxadiazol, formado de la fórmula



5.

en que R mantiene el significado arriba indicado y Hal representa un átomo de halógeno, con amoniaco en presencia de un solvente orgánico inerte, con lo cual se obtiene un compuesto de la fórmula general I en que X es oxígeno, y opcionalmente la transformación del grupo carbonilo en los otros grupos comprendidos en el significado general dado para X mediante procedimientos conocidos.

10.

3º.- Procedimiento para la preparación de derivados de 1,2,4-oxadiazol, tal y como queda sustancialmente - descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de diecisiete hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 21 MAR. 1974

GRUPPO LEPETIT S.p.A.

J. GOMEZ ACEDO Y MADRY

P. p. Firmado: L. Garcia Fernández