

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

10	ES	11	NUMERO	10	A 1
		21	436.044		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
456.755	1 de abril de 1.974	NORTEAMERICA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D//A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1,1-DIARIL-1-OKADIAZOL-ALQUILAMINAS		
71 SOLICITANTE (ES)		
G.D. SEARLE & CO.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE.UU. de A.		
72 INVENTOR (ES)		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. JAIME GOMEZ-ACEBO		

PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: Case 1868-Spain.

Memoria Descriptiva

sobre:

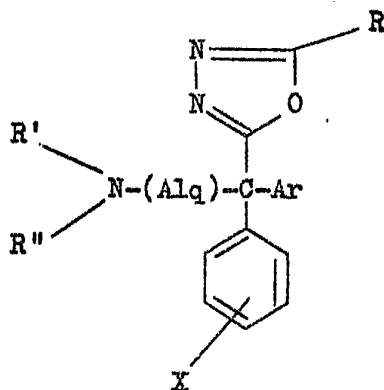
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1,1-DIARIL-1-OXADIAZOL--
-ALQUILAMINAS.

=====

Solicitante: G.D. SEARLE & CO., entidad norteamericana, resi-
dente en P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680,
EE.UU. de A.

=====

La presente invención se relaciona con
un procedimiento para preparar compuestos de fór-
mula general:



5

10

15

25

en la que Alq es un grupo alquileo de cadena recta o ramificada conteniendo 2-4 átomos de carbono; R es hidrógeno o un radical alquilo conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono; X es hidrógeno, halógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono; Ar es fenilo, piridilo o fenilo monosustituido, en donde el sustituyente es halógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono; R' y R'', junto con N es una estructura azabicycloalcano que contiene de 6 a 8 átomos de carbono y que contiene por lo menos 5 átomos en cada anillo de la estructura azabicycloalcano.

20

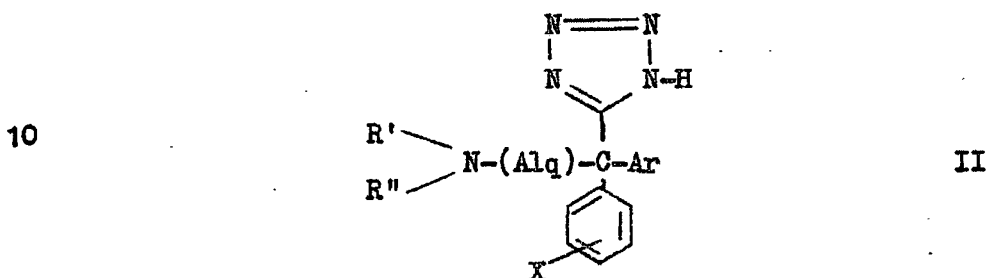
Los radicales alquileo abarcados por el término Alq bienen ejemplificados por etileno, propileno o trimetileno. El término "radical alquilo" se ejemplifica por metilo, etilo, propilo y butilo. El término "halógeno" se ejemplifica por fluor, cloro, bromo o yodo. R' y R'', junto con N, forman un azabicycloalcano que viene ejemplificado por 2-azabicyclo[2,2,2]octil-6-azabicyclo[3,2,1]octil-3-azabicyclo[3,2,2]nonilo y en una versión preferida por 7-azabicyclo[2,2,1]heptil-2-azabicyclo[2,2,2]octilo.

30

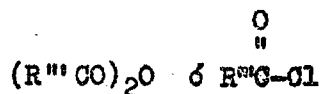
Las bases orgánicas de esta invención forman sales de adición de ácido no tóxicas con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales sales se forman con ácidos tales como

sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfámico, cítrico, láctico, maléico, málico, succínico, tartárico, cinnámico, acético, benzoico, glucónico, ascórbico y ácidos relacionados.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente haciendo reaccionar un tetrazol de fórmula general:

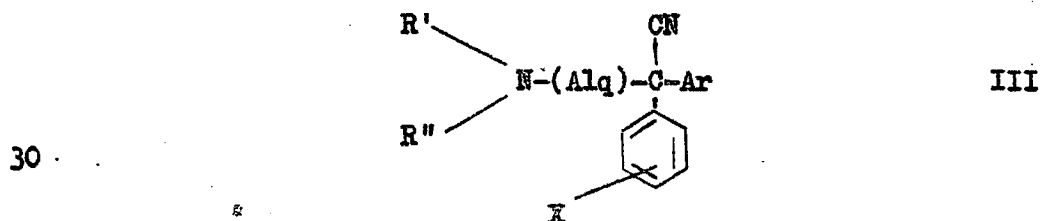


15 en la que Alq, Ar, X, R' y R'' se definen como anteriormente, con un compuesto acilante de fórmula general:



20 en la que R''' es un radical alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o un grupo fácilmente separado para dejar hidrógeno, tal como carboxi, en un disolvente adecuado, tal como piridina o cualquier disolvente inerte tal como tolueno, benceno, cloruro de metileno o ciclohexano, en presencia de un barrador de ácido, tal como trietilamino, piperidina o carbonato potásico, para dar el oxadiazol de fórmula I.

25 El material de partida de fórmula II puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general:



en la que Alq, Ar, X, R' y R" se definen como anteriormente, con un ión azida por métodos similares a los descritos por G. Moersch y D. Morrow, J. Med. Chem., 10, 149 (1.967).

5 Los compuestos de la presente invención poseen valiosas propiedades farmacológicas. Ellos son unos potentes agentes anti-diarreicos. Estos compuestos poseen también solo un grado de analgesia muy bajo.

10 Las propiedades anti-diarreicas y la actividad analgésica de los presentes compuestos, se ilustran específicamente por la actividad de la especie representativa 5-[1,1-difenil-3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-2-metil-1,3,4-oxadiazol en los siguientes procedimientos de ensayo.

15 La utilidad anti-diarreica de los presentes compuestos se evidencia por su capacidad para inhibir la motilidad gastrointestinal, tal y como se indican en los siguientes ensayos.

Ensayo de harina de carbón

20 El método usado en el presente estudio ha sido adaptado a partir de técnicas previamente descritas (Macht y Barba-Gose, 1931 y Janssen y Jageneau, 1957). Ratonos macho Charles River (20-25 g, n=6) que previamente habían permanecido sin recibir alimento alguno durante 24 horas, fueron pretratados con los compuestos del ensayo administrados oralmente como una solución en agua o suspendidos en 0,5 % de metilcelulosa. Se utilizó un volumen constante de 10 ml/kg. Treinta minutos después de la administración de los compuestos del ensayo, los animales fueron administrados con una sola dosis oral de carbón vegetal (0,2 ml por

25

30

ratón de 10 % de carbón vegetal suspendido en 1 % de metilcelulosa). Transcurridas 3 horas y media desde la administración de carbón vegetal, los animales fueron sacrificados y se examinó el fecum con respecto a la ausencia o presencia de carbón vegetal sobre una base de todo o nada.

La dosis eficaz media (ED_{50}) fue calculada para cada compuesto utilizando el método logístico de Berkson (1.953).

Diarrea en la rata inducida con aceite de ricino

Ratas macho adultas, Charles River, permanecieron sin recibir alimento alguno, en jaulas comunitarias, durante 24 horas antes del ensayo, con libre acceso a agua. El compuesto fue administrado intragastricamente (suspendido en 0,5 % de metilcelulosa) una hora antes de la administración de aceite de ricino, en una dosis de 1 ml/rata IG. Las ratas fueron observadas entonces con respecto a la presencia o ausencia de diarrea, a intervalos de una hora durante un periodo de hasta 8 horas después de la administración del aceite de ricino. Los valores de la dosis eficaz media, a cada intervalo de una hora, fueron calculados para el compuesto, utilizando el método de Berkson (1.953).

La evaluación del efecto analgésico del presente compuesto fue realizada en los ensayos de placa caliente con el ratón y del clip en el rabo.

Ensayo de la placa caliente con el ratón

Se coloca un ratón (macho, adulto, con un peso de 18-25 g) en un cilindro de contención sobre una placa caliente, con la temperatura controlada en $55 \pm 0,3^{\circ}C$. El tiempo que tarda el ratón en reaccionar en lamerse una pata o en saltar se mide a los 60, 40 y 20 minutos antes y 30, 60, 90

y 120 minutos después de la administración del compuesto del ensayo. El tiempo de reacción "normal" se mide como la media de los tres tiempos de reacción de pretratamiento. Una respuesta positiva consiste en un tiempo de reacción superior al doble del tiempo normal en cualquiera de los tiempos de post-tratamiento. Una dosis (50 mg/kg, por vía intraperitoneal) del compuesto del ensayo, es considerada activa cuando el 50 % o más de los animales utilizados muestran una respuesta positiva.

5

10

Ensayo del clip en el rabo

Se aplica un clip especial a la base del rabo del ratón (macho, adulto, con un peso de 18-25 g) y se mide el tiempo que tarda el animal en volverse para morderlo. La sensibilidad de cada ratón se determina media hora antes de la administración de la droga. En el experimento solo se incluyen aquellos ratones que intentan morder el clip. El compuesto del ensayo se administra entonces intraperitonealmente y se determina la respuesta a la colocación del clip a los 30, 60, 90 y 120 minutos después del tratamiento. Una respuesta se considera positiva si el animal requiere más de dos veces el tiempo de pre-droga para morder en el clip en cualquiera de estos intervalos de tiempo. Un compuesto del ensayo es considerado activo cuando el 50 % o más de los animales utilizados, muestran una respuesta positiva.

15

20

25

Los siguientes ejemplos describen detalladamente los compuestos ilustrativos de la presente invención así como los métodos para su preparación. En todos los ejemplos a continuación expuestos, las temperaturas se ofrecen en grados centígrados y las cantidades relativas de materiales

30

se expresan en partes en peso, a menos que se diga lo contrario.

EJEMPLO 1

5 Se refluje durante 12 horas una mezcla de 26,3 partes de 2,2-difenil-4-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)butironitrilo, 9 partes de azida sódica, 7,4 partes de cloruro amónico y 0,12 partes de cloruro de litio en 60 partes en volumen de dimetilformamida. Se forma un sólido que se separa por filtración para dar 5-[1,1-difenil-3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-1H-tetrazol. Se disuelven 11,2 partes de este tetrazol y 13,04 partes de anhídrido acético en 50 partes en volumen de piridina y se refluje durante 2 horas. La solución se enfría y se filtra para separar material sólido extraño. Los filtrados se evaporan entonces hasta sequedad. El residuo resultante se suspende en carbonato potásico acuoso. Esta suspensión acuosa se extrae con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno se lavan con agua y se secan. La concentración de los extractos proporciona un material sólido que se recibe en 10 15 20 éter. Tras el reposo, la solución etérea proporciona un material cristalino consistente en 5-[1,1-difenil-3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-2-metil-1,3,4-oxadiazol, que funde a 100-102°C.

25 Sustituyendo el anhídrido acético antes empleado por 16,3 partes de cloruro de acetilo y repitiendo sustancialmente el procedimiento anterior, se obtiene el mismo producto, 5-[1,1-difenil-3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-2-metil-1,3,4-oxadiazol.

EJEMPLO 2

30 Se hacen reaccionar 11,2 partes de 5-[1,1-difenil-

5 -3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-yl)propyl-1H-tetrazol con
13,5 partes de anhídrido propiónico, por el método descrito
en el ejemplo 1, para proporcionar 5-[1,1-difenil-3-(2-
azabicyclo[2,2,2]oct-2-yl)propyl]-2-etil-1,3,4-oxadiazol
que funde a 96-98,5°C. Disolviendo 0,9 partes de este com-
puesto en 0,25 partes de ácido fosfórico al 85 % y 30 partes
en volumen de acetona y separando el disolvente por evapo-
ración, a presión reducida, se obtiene una lechada que tras
la recristalización en metanol proporciona fosfato de
10 5-[1,1-difenil-3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-yl)propyl]-2-etil
-1,3,4-oxadiazol que funde a 175-178°C.

EJEMPLO 3

15 En 50 partes en volumen de dimetilformamida, se
colocan 36 partes de 2,2-difenil-4-(3-azabicyclo[3,2,2]non-
3-yl)butironitrilo, 9,8 partes de azida sódica, 8,06 partes
de cloruro amónico y 0,15 partes de cloruro de litio y se
calienta a 125°C durante 12 horas. La solución se enfría y
se filtra un sólido blanco. El sólido se lava con dimetil-
formamida y agua y se seca luego. Este procedimiento propor-
ciona 5-[1,1-difenil-3-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-yl)propyl]-
20 1H-tetrazol que funde a 284-286°C.

25 Se refluyen durante 1 hora, 10 partes de este
1H-tetrazol y 20,5 partes de anhídrido acético, en 100 par-
tes en volumen de piridina. La solución se enfría y la pi-
ridina se separa por evaporación a presión reducida. El re-
siduo se recibe en éter y la solución etérea se lava lue-
go con bicarbonato sódico diluido. El éter se separa enton-
ces por evaporación a presión reducida y el sólido residual
se recristaliza en una mezcla de éter y n-pentano, secándo-
se en vacío, para proporcionar 5-[1,1-difenil-3-(3-azabi

30

ciclo[3,2,2]non-3-il)propil]-2-metil-1,3,4-oxadiazol que funde a 137-140°C.

EJEMPLO 4

5 Cuando se repite el procedimiento del ejemplo 3 empleando cantidades equivalentes de los reactivos adecuados, de modo que el nitrilo adecuado se convierta al tetrazol y posteriormente al oxadiazol, se obtienen los siguientes productos:

10 5-[1-fenil-1-(2-piridil)-3-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)propil]-2-metil-1,3,4-oxadiazol que funde a unos 117,5-120°C.

5-[1-fenil-1-(2-piridil)-4-(3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)butil]-2-metil-1,3,4-oxadiazol.

15 5-[1,1-difenil-3-(8-azabicyclo[4,3,0]non-8-il)propil]-2-metil-1,3,4-oxadiazol.

EJEMPLO 5

Se condensan 15 partes de 2,2-difenil-4-bromobutironitrilo con 12,9 partes de 7-azabicyclo[2,2,1]heptano por reflujo en 100 partes en volumen de etilenglicolmonometiléter. La mezcla de reacción se enfría y extracta con ácido clorhídrico diluido. El extracto acuoso de ácido clorhídrico se basifica con una solución de hidróxido sódico y se extracta con éter. Los extractos etéreos se secan sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y separación del éter por evaporación a presión reducida, proporciona 20 2,2-difenil-4-(7-azabicyclo[2,2,1]hept-7-il)butironitrilo que funde a 79-81°C. En 50 partes en volumen de dimetilformamida, se colocan 4,9 partes de éste butironitrilo, 1,5 partes de azida sódica, 1,2 partes de cloruro amónico y 0,023 25 partes de cloruro de litio, y se calienta a 125°C durante 30

12 horas. La mezcla se enfría y el sólido se filtra de la dimetilformamida. El sólido se lava con dimetilformamida y agua. El sólido seco consiste en 5-[1,1-difenil-3-(7-azabicyclo[2,2,1]hept-7-il)propil]-1H-tetrazol, que funde a 284-286°C.

5

Se refluían 2,15 partes del tetrazol anterior y 4,9 partes de anhídrido acético en 20 partes en volumen de piridina, durante una hora. La mezcla de reacción se enfría. La piridina se separa por evaporación a presión reducida, para dejar un residuo que se recibe en éter. El éter se lava con una solución de bicarbonato sódico. El éter se retira entonces para proporcionar un producto en bruto que, tras la recristalización en pentano, proporciona 5-[1,1-difenil-3-(7-azabicyclo[2,2,1]hept-7-il)propil]-2-metil-1,3,4-oxadiazol que funde a 130-132°C.

10

15

EJEMPLO 6

Se hacen reaccionar 2 partes de 5-[1-fenil-1-(3-piridil)-3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-1H-tetrazol con 4 partes de anhídrido acético, por el método descrito en el ejemplo 1, para proporcionar 5-[1-fenil-1-(3-piridil)-3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-2-metil-1,3,4-oxadiazol.

20

25

Se combinan 0,54 partes del oxadiazol anterior con 0,215 partes de ácido oxálico en 6 partes de metanol, para dar una solución. Esta solución se diluye con 6 partes de éter para dar un precipitado blanco que se filtra de los licores. Este precipitado se lava con metanol-éter y éter y se seca luego en vacío para dar oxalato de 5-[1-fenil-1-(3-piridil)-3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-2-metil-1,3,4-oxadiazol que funde a 171-172°C.

30

EJEMPLO 7

Se añaden 1,6 partes en volumen de cloroglixo-
lato de etilo a una suspensión agitada de 5- $\sqrt{1,1}$ -difenil-3-
(2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ oct-2-il)propil $\sqrt{1}$ -1H-tetrazol en piridi-
na. Una vez agitada la mezcla de reacción durante 15 minu-
tos a -6°C, se calienta con agitación a 60°C y se mantiene
a esta temperatura durante 2 horas aproximadamente. La
mezcla de reacción se enfría luego y se separa para dar
un residuo que se disuelve en agua. El tratamiento de la
solución con carbonato potásico en exceso en agua, pro-
porciona un sólido. Este sólido se disuelve en éter. La so-
lución etérea se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico,
se trata con carbón vegetal y se filtra. Los filtrados
se separan en vacío para dar una goma marrón. Esta goma se
disuelve en etanol y se trata con cloruro de hidrógeno en
exceso. El precipitado formado se filtra, se lava con una
mezcla de etanol y éter y se seca al aire. Este procedi-
miento proporciona el hidrocloreto de etil-5- $\sqrt{1,1}$ -difenil-
3-(2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ oct-2-il)propil $\sqrt{1,3,4}$ -oxadiazol-2-
carboxilato que funde a 198-200°C.

Se suspenden 8 partes del oxadiazol anterior en
200 partes en volumen de hidróxido sódico al 5%. Esta
suspensión se calienta a la temperatura de reflujo durante
5 minutos. Tras enfriar la solución a temperatura ambiente,
precipita una goma. Esta goma se disuelve en agua. La so-
lución resultante se extrae con éter. El ajuste de la
fase acuosa de la extracción a pH 6, proporciona una goma.
Esta goma se extrae varias veces con cloruro de metileno
y los extractos se combinan y se separan luego en vacío
para dar un sólido. Este sólido se recibe ahora en cloruro

de metileno. La solución resultante se filtra. Los filtrados se concentran a un volumen inferior. La dilución de estos filtrados con metanol causa la formación de un material sólido. Este material sólido se filtra, se lava
5 con una mezcla de éter/metanol y se seca para dar hidrato de ácido 5- $\sqrt{1}$,1-difenil-3-(2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ oct-2-11)-propil $\sqrt{1}$,3,4-oxadiazol-2-carboxílico, que funde a unos 128-129°C.

Se calientan 3,1 partes del oxadiazol anterior
10 en un baño de aceite durante 15 minutos, en cuyo tiempo el oxadiazol funde y proporciona un gas. El gas resultante de este procedimiento se extracta con éter. Los extractos se separan in vacuo. La goma obtenida se trata con cloruro de hidrógeno en exceso en 2-propanol y se enfría a
15 0°C. El precipitado formado se filtra, se lava con acetona y se seca en vacío para dar hidrocloruro de 5- $\sqrt{1}$,1-difenil-3-(2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ oct-2-11)propil $\sqrt{1}$,3,4 oxadiazol que funde a 233-234,5°C.

EJEMPLO 8

20 Se agita durante 12 horas, bajo nitrógeno, a 120°C, una mezcla de 5,69 partes de 2-fenil-2-(2-piridil)-4-(2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ oct-2-11)butironitrilo, 1,67 partes de azida sódica, 1,38 partes de cloruro amónico y
25 0,025 partes de cloruro de litio en 30 partes en volumen de dimetilformamida. Después de completarse el tiempo de reacción, el material se enfría y se filtra. El precipitado recogido se lava con metilformamida y agua. El precipitado se disuelve luego en 100 partes en volumen de hidróxido sódico 0,2N. La solución resultante se filtra.
30 El filtrado se neutraliza con ácido clorhídrico diluido.

El producto separado se recristaliza en etanol. El procedimiento proporciona 5-[1-fenil-1-(2-piridil)-3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-1H-tetrazol que funde a unos 253-254°C.

5 Se refluyen durante 2,5 horas, 4,62 partes del tetrazol anterior, 40 partes en volumen de piridina y 14 partes en volumen de anhídrido acético. La solución se enfría y se descompone por la adición de agua. El disolvente se separa y el residuo resultante se recibe en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y éter. Esta solución
10 acuosa se extrae varias veces con éter. Los extractos etéreos se lavan hasta neutralidad con agua y se secan luego sobre sulfato sódico. Los extractos se filtran entonces y los filtrados se evaporan. El residuo se recibe en éter y se filtra. La adición de cloruro de hidrógeno en exceso, en isopropanol, a esta solución, provoca la formación de un precipitado. El precipitado se recoge, se disuelve en agua y se lava con éter. La solución acuosa se alcaliniza entonces. El producto se extrae luego con éter. Los extractos etéreos se lavan hasta neutralidad, se secan sobre
15 sulfato sódico, se filtran y se evaporan. La evaporación del disolvente proporciona un producto cristalino consistente en 5-[1-fenil-1-(2-piridil)-3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-2-metil-1,3,4-oxadiazol, que funde a 109-110°C.

25

EJEMPLO 9

30

Se calientan con agitación a 110°C, durante 13 horas, 4,08 partes de 2-(4-clorofenil)-2-fenil-4-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)butironitrilo, 50 partes en volumen de dimetilformamida, 1,09 partes de azida sódica, 0,90 partes de cloruro amónico y 0,030 partes de cloruro de litio. El

5 producto, que se aísla como en el ejemplo 8, es 5-[1-(4-clorofenil)-1-fenil-3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-1H-tetrazol que funde a 277-278°C aproximadamente. El tetrazol resultante del procedimiento anterior, 25 partes en volumen de piridina y 5 partes en volumen de anhídrido acético, se refluén conjuntamente durante 2,5 horas. Una vez terminado el tiempo de reacción, la solución se enfría y la mezcla se hidroliza por adición de agua. La mezcla de reacción se separa del disolvente y el residuo resultante se recibe en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y éter. Se separa la capa de éter y se evapora el disolvente para dejar un residuo que cristaliza para dar 5-[1-(4-clorofenil)-1-fenil-3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-2-metil-1,3,4-oxadiazol que funde a 97-102°C.

15

EJEMPLO 10

20

Se combinan y agitan bajo nitrógeno, a 100°C, durante la noche, 7,32 partes de 2,2-bis-(4-clorofenil)-4-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)butironitrilo 1,77 partes de azida sódica, 1,45 partes de cloruro amónico, 0,02 partes de cloruro de litio y 60 partes en volumen de dimetilformamida. El enfriamiento de esta mezcla de reacción proporciona un material sólido que se filtra. El sólido se lava con agua y se seca para dar 5-[1,1-bis-(4-clorofenil)-3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]tetrazol, que funde a 263-264°C.

25

30

Se combinan y refluén, durante 2,5 horas, 5,44 partes del tetrazol anterior, 50 partes en volumen de piridina y 10 partes en volumen de anhídrido acético. La mezcla de reacción se descompone con agua y se evapora el disolvente. El residuo se mezcla con una solución acuosa saturada de

bicarbonato sódico y éter. El disolvente etéreo se evapora y el residuo se redissuelve en éter y se trata con cloruro de hidrógeno en exceso en 2-propanol. El sólido formado se separa para dar el hemihidrato de hidrocioruro de 5-[1,1-bis-(4-clorofenil)-3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-2-metil-1,3,4-oxadiazol que funde a 165-175°C aproximadamente.

5

EJEMPLO 11

Utilizando cantidades equivalentes y siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se convierte 1-fenil-1-(3-tolil)-4-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)butironitrilo en 5-[1-fenil-1-(3-tolil)-3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-1H-tetrazol y este tetrazol se convierte a 5-[1-fenil-1-(3-tolil)-3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-2-metil-1,3,4-oxadiazol.

10

15

EJEMPLO 12

Siguiendo el procedimiento del ejemplo 1, se hacen reaccionar 27,3 partes de 2-(2-piridil)-2-(3-tolil)-4-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)butironitrilo con 7,95 partes de cloruro amónico, 9,75 partes de azida sódica y 0,15 partes de cloruro de litio en 75 partes en volumen de dimetilformamida, para proporcionar 5-[1-(2-piridil)-1-(3-tolil)-3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-1H-tetrazol. Siguiendo también el procedimiento del ejemplo 1, se hace reaccionar 1,1 partes del tetrazol anterior con 1,15 partes de cloruro de acetilo en 10 partes en volumen de piridina, para proporcionar 5-[1-(2-piridil)-1-(3-tolil)-3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-2-metil-1,3,4-oxadiazol.

20

25

EJEMPLO 13

Se combinan y refluyen durante 12 horas, 1,90 partes de 2,2-difenil-4-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il) va-

30

laronitrilo, 1,13 partes de azida sódica, 0,93 partes de cloruro amónico, 0,17 partes de cloruro de litio y 20 partes en volumen de dimetilformamida. Tras el reflujo se separa un sólido consistente en 5-[1,1-difenil-3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)butil]1H-tetrazol.

5

Se disuelven 0,8 partes de este tetrazol intermediario y 1,6 partes de anhídrido acético en 8 partes en volumen de piridina y se refluja durante 2 horas. El disolvente se separa y el residuo se extrae con éter. Los extractos etéreos se lavan con agua y se secan sobre sulfato sódico. La concentración de los extractos proporciona un material sólido que se recristaliza en una mezcla de éter/n-pentano. Este procedimiento proporciona 5-[1,1-difenil-3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)butil]2-metil-1,3,4-oxadiazol que funde a 128-133°C.

10

15

Sustituyendo el 2-2-difenil-4-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il) valeronitrilo utilizado anteriormente por una cantidad sustancial de 2-2-difenil-4-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il) 3-metilbutironitrilo y repitiendo sustancialmente el procedimiento anterior, se obtiene 5-[1,1-difenil-3-(2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)-2-metilpropil]2-metil-1,3,4-oxadiazol.

20

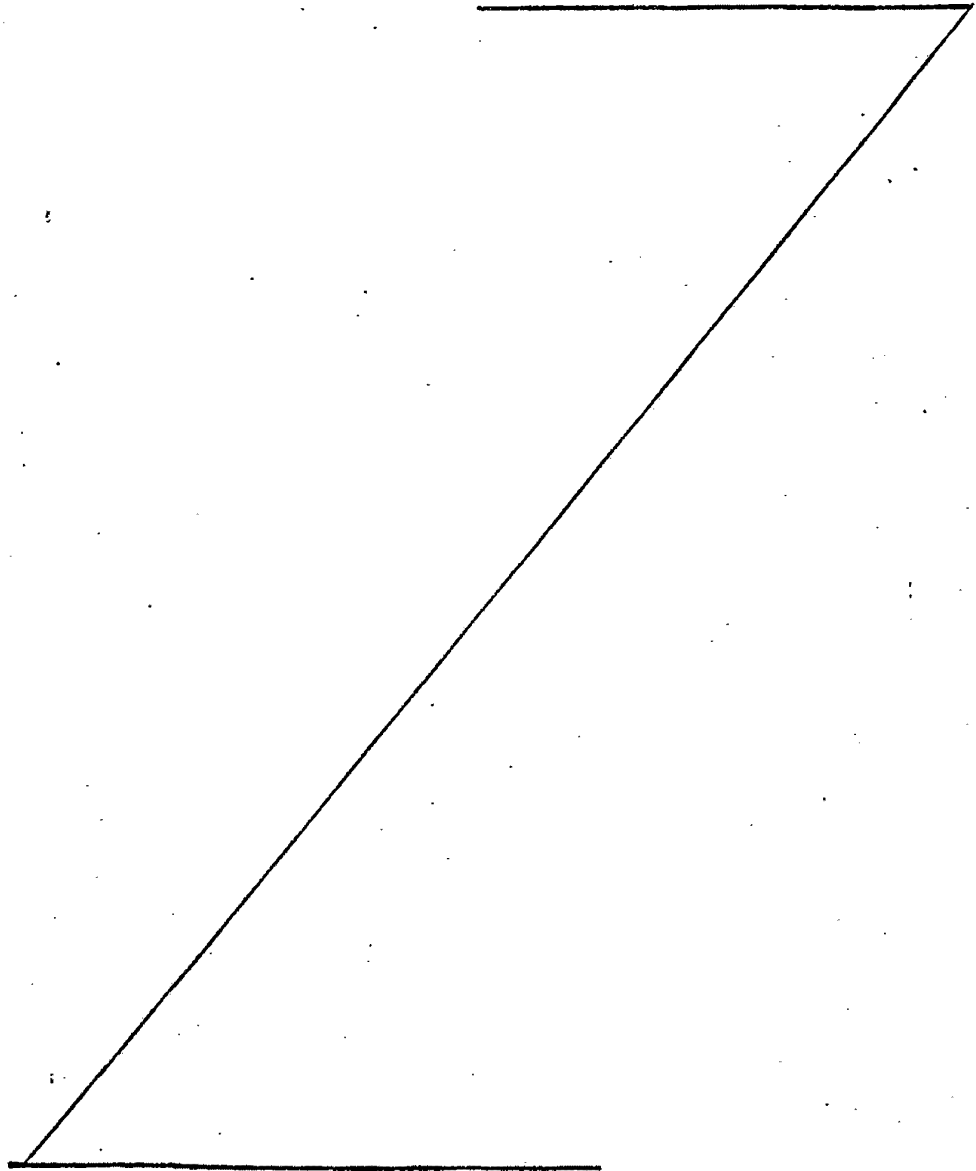
EJEMPLO 14

Se hacen reaccionar 2,6 partes de 5-[1,1-difenil-3(6-azabicyclo[3,2,1]oct-6-il)propil]1H-tetrazol con 10 partes de anhídrido acético, por el método descrito en el ejemplo 1, para proporcionar 5-[1,1-difenil-3-(6-azabicyclo[3,2,1]oct-6-il)propil]2-metil-1,3,4-oxadiazol que funde a 98-101°C.

25

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

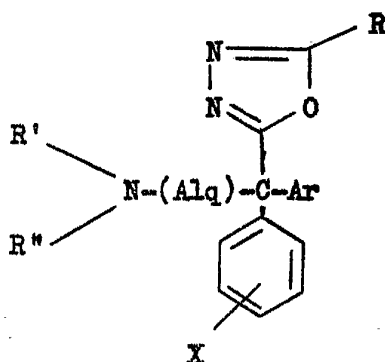
5



REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para preparar 1,1-diaril-1-oxadiazol-alquilaminas, de fórmula general:

5



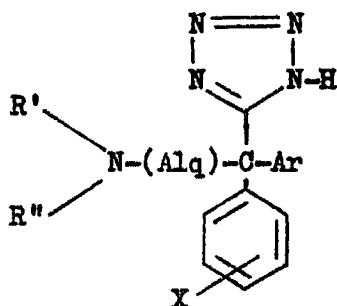
10

en la que Alq es un grupo alquileo de cadena recta o ramificada conteniendo 2-4 átomos de carbono; R es hidrógeno o un radical alquilo conteniendo de 1 a 7 átomos de carbono; X es hidrógeno, halógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono; Ar es fenilo, piridilo o fenilo monosustituido, en donde el sustituyente es halógeno o un radical alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono; R' y R'', junto con N es una estructura azabicycloalcano que contiene de 6 a 8 átomos de carbono y que contiene por lo menos 5 átomos en cada anillo de la estructura azabicycloalcano; caracterizado porque comprende hacer reaccionar: un compuesto de fórmula general:

15

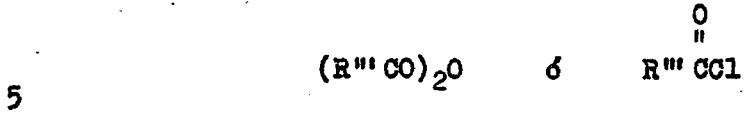
20

25



30

en la que Alq, Ar, X, R' y R" se definen como anteriormente, con un compuesto de fórmula:



en la que R''' es un radical alquilo de 1 a 7 átomos de carbono o un grupo fácilmente separable para dejar hidrógeno.

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el anhídrido usado es anhídrido acético.

10

3^a.- Procedimiento para preparar 1,1-diaril-1-oxadiazol-alquilaminas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 19 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid 16 NOV. 1976

G.D. SEARLE & CO.

GOMEZ ACEBS Y MUÑOZ
S. A. Filiales L. Costa Formosa

