

PATENTE DE INVENCION

=====
Case 1868-Spain/1.
=====

Int. Cl. C07D//R61K 160

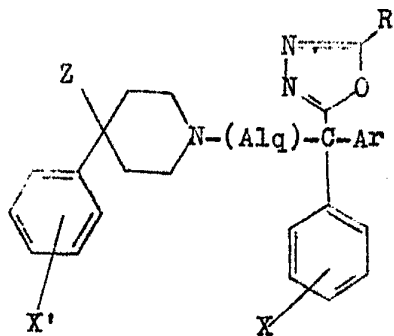
Memoria Descriptiva

sobre:

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

=====
Solicitante. G.D. SEARLE & CO, entidad norteamericana, residente en
P.O.Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE.UU. de A.

=====
La presente invención se relaciona con un proce-
dimiento para preparar compuestos de fórmula general:



I

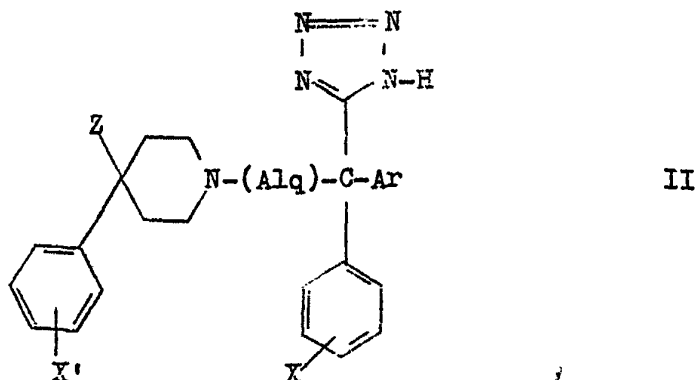


5 en la que Alq es alquileo de cadena recta o ramificada con-
teniendo de 2 a 4 átomos de carbono; R es un radical alquilo
que contiene de 1 a 7 átomos de carbono; Ar es fenilo o piridi-
lo; X y X' son hidrógeno o halógeno; Z es hidroxilo, alcanciloxi
inferior en donde el grupo alcancilo inferior contiene de 1
a 7 átomos de carbono, carboxi y alcoxycarbonilo inferior en
donde el grupo alcoxi inferior contiene de 1 a 7 átomos de
carbono.

10 Los radicales alquileo abarcados por el término
Alq están ejemplificados por etileno, propileno o trimetileno.
El término radical alquilo está ejemplificado por metilo,
etilo, propilo y butilo. El término halógeno está ejemplifi-
cado por fluor, cloro, bromo o yodo. El término alcanciloxi
está ejemplificado por acetoxi. El término alcoxycarbonilo
15 está ejemplificado por metoxycarbonilo y etoxycarbonilo. La
mitad amina está ejemplificada por 4-fenil-4-carboxipiperidino,
4-fenil-4-carbetoxipiperidino, 4-fenil-4-hidroxipiperidino y
4-fenil-4-acetoxipiperidino. En particular se prefiere 4-fenil-
-4-hidroxipiperidino.

20 Las bases orgánicas de esta invención forman sales de
adición de ácido no tóxicas con diversos ácidos orgánicos e
inorgánicos. Dichas sales se forman con ácidos tales como
sulfúrico, fosfórico, clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico,
sulfámico, cítrico, láctico, maleico, málico, succínico, tar-
25 tárico, cinámico, acético, benzoico, glucónico, ascórbico
y relacionados.

El procedimiento de la invención para preparar los
compuestos de fórmula I comprende hacer reaccionar un tetra-
zol de fórmula general



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



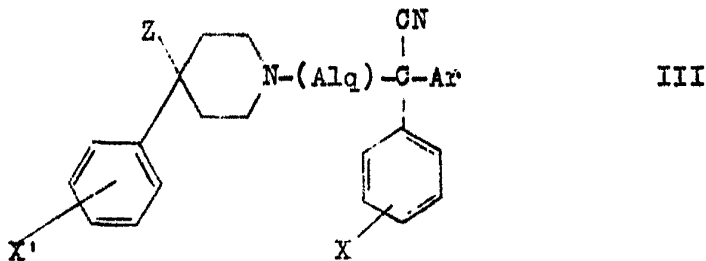
5 en donde R''' es un radical alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, en un disolvente adecuado, tal como piridina, o cualquier disolvente inerte tal como tolueno, benceno, cloruro de metileno o ciclohexano, en presencia de un aceptor de ácido tal como trietilamina, piperidina o carbonato potásico, para dar el oxadiazol de fórmula I.

10

Quando Z es alcanoiloxi inferior, el procedimiento anterior se puede seguir por la hidrólisis, para proporcionar el correspondiente compuesto hidroxí. Este procedimiento se utiliza para preparar los compuestos hidroxí debido a que, durante la reacción del tetrazol con el agente acilante, cualquier grupo hidroxí libre se convierte al correspondiente ester.

15

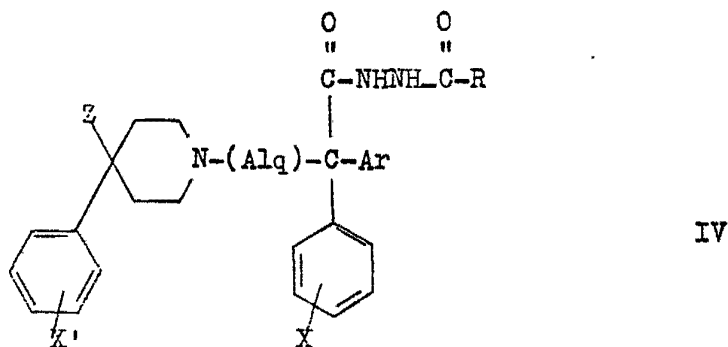
El material de partida de fórmula II puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula general





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

Según otro proceso para la preparación de los compuestos de fórmula I, una hidrazida de fórmula



10 en la que Ar, Alq, R, X, X' y Z se definen como anteriormente, se hace reaccionar con un agente deshidratante, tal como cloruro de tionilo o cloruro de fosforilo, en un disolvente inerte adecuado, tal como tolueno, benceno, cloruro de metileno o ciclohexano, para dar el oxadiazol de fórmula I.

15 Las propiedades anti-diarreicas de los presentes compuestos se ilustran específicamente por la actividad de la especie representativa 5- $\sqrt{1,1}$ -difenil-3-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)propil/-2-metil-1,3,4-oxadiazol.

La utilidad anti-diarreica de los presentes compuestos se evidencia por su capacidad para inhibir la motilidad gastrointestinal, tal y como se indica en el siguiente ensayo.

20 ENSAYO DE HARINA DE CARBON VEGETAL

El método usado en el presente estudio ha sido adaptado a partir de técnicas previamente descritas (Macht y Barba-Gose, 1.931 y Janssen y Jageneau, 1.957). Ratones macho Charles River (20-25 g, n=6) que previamente han permanecido



sin recibir alimento alguno durante 24 horas, se pretratan con los compuestos del ensayo administrados oralmente como una solución en agua o suspendidos en metilcelulosa al 0,5 %. Se utiliza un volumen constante de 10 ml/kg. Transcurridos 30 minutos desde la administración de los compuestos del ensayo, se administran a los animales una sola dosis oral de carbón vegetal (0,2 ml por ratón de 10 % de carbón vegetal suspendido en 1 % de metilcelulosa). Transcurridas 3½ horas desde la administración de carbón vegetal, los animales son sacrificados y se examina el cecum con respecto a la ausencia o presencia de carbón vegetal sobre una base de todo o nada. La dosis eficaz media (ED₅₀) se calcula para cada compuesto utilizando el método logístico de Berkson (1.953).

Además de su actividad anti-diarreica, los compuestos de la presente invención poseen también una fuerte actividad analgésica. La evaluación de esta actividad se lleva a cabo por el ensayo del clip en el rabo.

ENSAYO DEL CLIP EN EL RABO

Se aplica un clip especial a la base del rabo del ratón (ratón adulto con un peso de 18-25 gramos) y se mide el tiempo que tarda el animal en volverse para morder el clip. La sensibilidad de cada ratón se determina media hora antes de la administración de la droga. En el experimento solamente se incluyen aquellos ratones que intentan morder el clip.

Se administra entonces intraperitonealmente el compuesto del ensayo y se determina la respuesta a la colocación del clip, 30, 60, 90 y 120 minutos después del tratamiento. Una respuesta es considerada positiva si el animales necesita más de dos veces el tiempo de pre-droga para morder el clip en cualquiera de estos intervalos de tiempo. Un compuesto del ensayo



es considerado activo cuando el 50 % ó más de los animales usados muestra una respuesta positiva.

Los siguientes ejemplos describen detalladamente los compuestos ilustrativos de la presente invención y el método para su obtención. En todos los ejemplos indicados, las temperaturas se ofrecen en grados centígrados y las cantidades relativas de materiales se indican en partes en peso, excepto si se indica lo contrario.

EJEMPLO 1

Una mezcla de 15 partes de 2,2-difenil-4-bromobutirónitrilo, 8,9 partes de 4-hidroxi-4-fenilpiperidina y 400 partes en volumen de etilenglicolmonometiléter, se calientan conjuntamente a reflujo, durante 18 horas, bajo nitrógeno. La solución se enfría y se reduce el volumen a 50 %, a 60°C, bajo presión. La mezcla concentrada se diluye con 1.200 partes de agua, se basifica con hidróxido sódico y se extracta con éter. La solución eterea se extracta luego con ácido clorhídrico diluido. El sólido gomoso formado se separa por filtración, se lava con agua y luego con éter y se seca al aire. El producto así obtenido es 2,2-difenil-4-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)butirónitrilo, que funde a 221-223°C.

Se combinan y calientan a 125°C durante 12 horas, 8 partes de este nitrilo, 2 partes de azida sódica, 1,6 partes de cloruro amónico, 0,03 partes de cloruro de litio y 20 partes en volumen de dimetilformamida. La mezcla se enfría entonces y el sólido se filtra de la dimetilformamida. El sólido se lava luego con dimetilformamida y agua. El sólido seco es 5-[1,1-difenil-3-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)propil]-1H-tetrazol.

Se refluén 3,16 partes de este 1H-tetrazol y 7,1



partes de anhídrido acético en 36 partes en volumen de piridina, durante una hora. La mezcla de reacción se enfría luego. La piridina se separa por evaporación a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se recibe en éter.

5 La solución eterea se lava con una solución de bicarbonato sódico. Después de lavar con una base, se separa el éter para dejar un producto en bruto. Este producto se recristaliza en pentano para dar 5- $\sqrt{1,1}$ -difeníl-3-(4-acetoxi-4-fenilpiperidino)propil/-2-metil-1,3,4-oxadiazol, que funde a 157,5-160°C.

10 Sustituyendo en anhídrido acético utilizado anteriormente por cloruro de acetilo y repitiendo sustancialmente el procedimiento anterior, se obtiene el mismo producto 5- $\sqrt{1,1}$ -difeníl-3-(4-acetoxi-4-fenilpiperidino)propil/-2-metil-1,3,4-oxadiazol.

15 Sustituyendo la 4-hidroxi-4-fenilpiperidina usada anteriormente por 4-hidroxi-4-(4-clorofenil)piperidina y repitiendo sustancialmente el procedimiento anterior, se obtiene 5-{1,1-difeníl-3- $\sqrt{4}$ -acetoxi-4-(4-clorofenil)piperidino/-propil}-2-metil-1,3,4-oxadiazol, que funde a 155-158°C.

20 EJEMPLO 2

Se convierte una parte del 5- $\sqrt{1,1}$ -difeníl-3-(4-acetoxi-4-fenilpiperidino)propil/-2-metil-1,3,4-oxadiazol anterior al compuesto 4-hidroxi por hidrólisis en 55 partes de metanol y 15 partes de hidróxido sódico al 20 %. El producto se
25 aísla por evaporación del metal a presión reducida, dilución con agua, adición de hidróxido sódico y posterior extracción del producto en cloruro de metileno. Después de separar el cloruro de metileno, se recristaliza el producto en éter para proporcionar 5- $\sqrt{1,1}$ -difeníl-3-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)-
30 propil/-2-metil-1,3,4-oxadiazol, que funde a 160°C-162°C.



EJEMPLO 3

Utilizando cantidades equivalentes y siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 1, se convierte 2,2-difenil-4-(4-carbetoxi-4-fenilpiperidino)butironitrilo a 5- $\sqrt{1}$,1-difenil-3-(4-carbetoxi-4-fenilpiperidino)propil-1H-tetrazol. Igualmente, y según el ejemplo 1, y utilizando cantidades equivalentes, se convierte el 1H-tetrazol a 5- $\sqrt{1}$,1-difenil-3-(4-carbetoxi-4-fenilpiperidino)propil-2-metil-1,3,4-oxadiazol.

La hidrólisis de una parte de este éster en 50 partes de metanol conteniendo 15 partes de hidróxido sódico acuoso al 20 % y el aislamiento, proporciona 5- $\sqrt{1}$,1-difenil-3-(4-carboxi-4-fenilpiperidino)propil-2-metil-1,3,4-oxadiazol.

EJEMPLO 4

Utilizando cantidades equivalentes y siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, se convierte 2,2-difenil-4-(4-hidroxi-4-fenilpiperidinobutironitrilo a 5- $\sqrt{1}$,1-difenil-3-(4-hidroxi-4-fenilpiperidino)propil-1H-tetrazol. La sustitución del anhídrido acético del ejemplo 1 por anhídrido propiónico y la repetición sustancial del procedimiento del ejemplo 1, convierte el 1H-tetrazol a 5- $\sqrt{1}$,1-difenil-3-(4-propioniloxi-4-fenilpiperidino)propil-2-etil-1,3,4-oxadiazol.

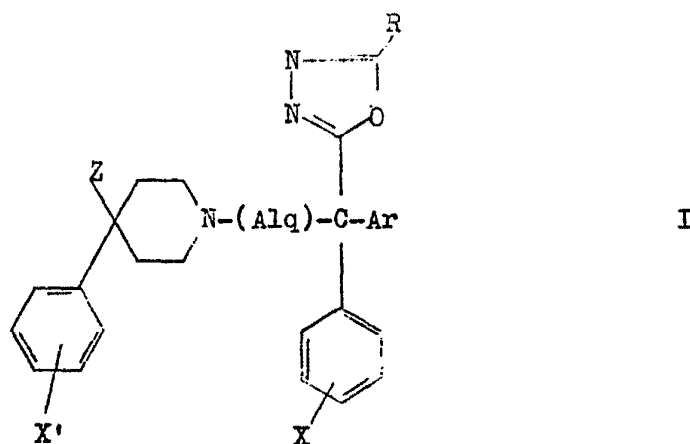
N O T A

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. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en



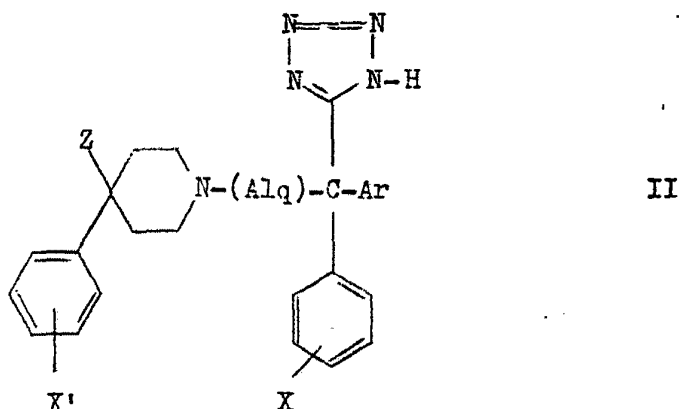
Norteamérica con el nº Ser. 456.755 de 1 de abril de 1.974; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, por lo que se solicita patente de invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 1,1-DIARIL-1-OXADIAZOL-ALQUILAMINAS; caracterizándose por lo siguiente:

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

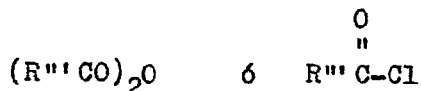


en la que Alq es alquileo de cadena recta o ramificada conteniendo de 2 a 4 átomos de carbono; R es un radical alquilo que contiene de 1 a 7 átomos de carbono; Ar es fenilo o piridilo; X y X' son hidrógeno o halógeno; Z es hidroxilo, alcanciloxi inferior en donde el grupo alcanciloxi inferior contiene de 1 a 7 átomos de carbono, carboxi y alcocarbonilo inferior en donde el grupo alcoxi inferior contiene de 1 a 7 átomos de carbono; caracterizado porque se hace reaccionar un compuesto de fórmula general:

31 MAR. 1975



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



5 en la que R''' es un radical alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y, cuando Z es alcaniloxi, se hidroliza el compuesto resultante para dar el correspondiente compuesto hidroxilo.

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

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

Esta Memoria consta de 10 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 31 MAR. 1975

G.D. SEARLE & CO

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY

p. p. Firmado: J. Suárez Díaz

Jesús Suárez

