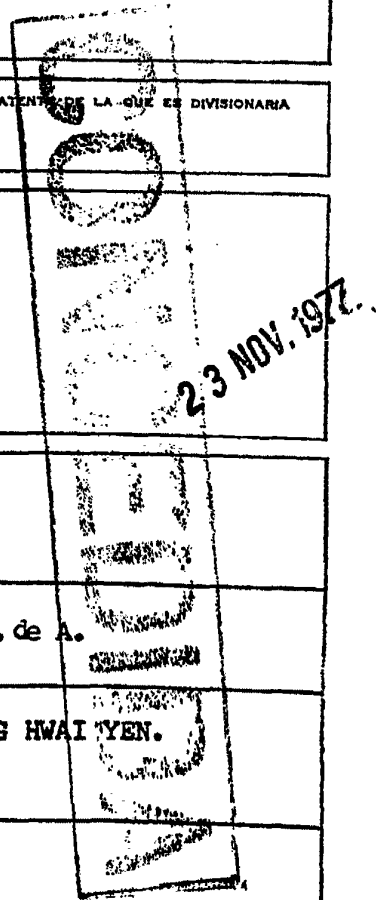




10 ES	11 NÚMERO <b>430687</b>	10 A 1
	22 FECHA DE PRESENTACION <b>1977</b>	

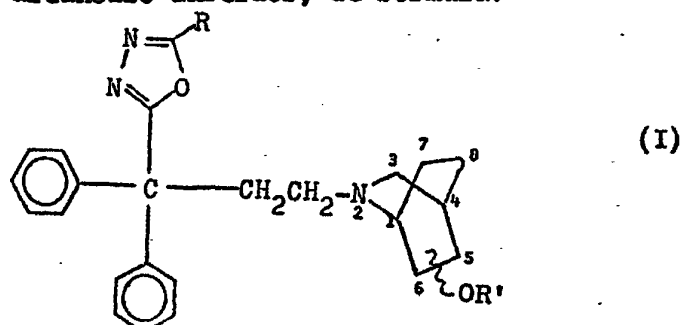
**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:		
31 NÚMERO	32 FECHA	33 PAIS
665.609	10 de marzo de 1.976	EE.UU. de A.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL <b>C07D/AG1K</b>	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION <b>Procedimiento para preparar oxadiazoles.</b>		
71 SOLICITANTE (S) <b>G.D. SEARLE &amp; CO.</b>		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE <b>P.O.Box 5110, Chicago, Illinois 60680, EE.UU. de A.</b>		
72 INVENTOR (ES) <b>GILBERT WILLIAM ADELSTEIN, AZIZ KARIM y CHUNG HWAI YEN.</b>		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE <b>GOMEZ-ACEBO.</b>		



La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar 5-[1,1-difenil-3-(5- ó 6-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)-propil]-2-alkil-1,3,4-oxadiazoles y sus derivados O-alcanoilo inferior, de fórmula:

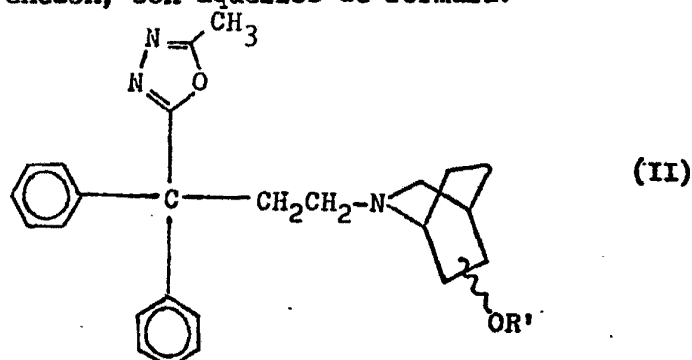
5



en la que R es alquilo inferior con 1 a 6 átomos de carbono; R' es hidrógeno o alcanoilo inferior con 2 a 7 átomos de carbono; y  $\sim$ OR' está unido a la posición 5 ó 6 según cualquiera de las configuraciones endo o exo.

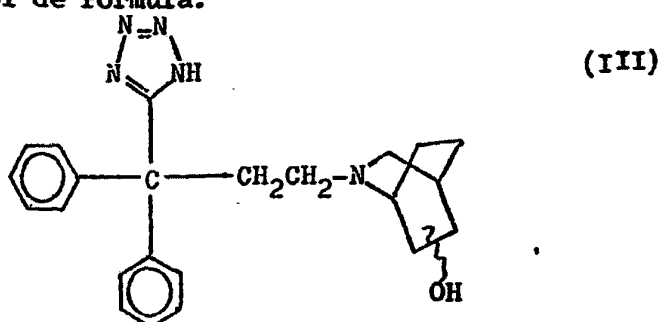
10

Compuestos particularmente preferidos y obtenidos por esta invención, son aquellos de fórmula:



15

El procedimiento de la invención para preparar los compuestos de fórmula (I) en la que R' es un radical alcanoilo que contiene de 2 a 7 átomos de carbono, comprende hacer reaccionar un tetrazol de fórmula:



con un agente acilante adecuado de fórmula:



5 en donde R se define como anteriormente, en un disolvente orgánico, siendo la piridina un disolvente particularmente preferido; seguido opcionalmente por hidrólisis alcalina para producir los compuestos de fórmula (I) en donde R' es hidrógeno.

Los materiales de partida necesarios para el procedimiento de la presente invención, pueden prepararse por los siguientes procedimientos:

10 La reducción catalítica de 2-hidroxi-4-aminobenzoato de metilo proporciona acetato de 2-cis-hidroxi-4-cis-aminocicloxano-carboxilato de metilo el cual se calienta entonces para dar exo-5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]octan-3-ona. La reducción de este compuesto con hidruro de litio-aluminio proporciona hidrocloreto de exo-2-azabicyclo[2,2,2]octan-5-ol el cual se hace reaccionar entonces con cloruro de bencilo para dar hidrocloreto de exo-2-bencil-2-azabicyclo[2,2,2]octan-5-ol. Este compuesto se oxida con reactivo de Jones para dar hidrocloreto de 2-bencil-2-azabicyclo[2,2,2]octan-5-ona. La 2-bencil-2-azabicyclo[2,2,2]octan-5-ona se basifica con hidróxido sódico y se reduce con hidruro de diisobutil-aluminio para dar una mezcla 6:4 de endo-2-bencil-2-azabicyclo[2,2,2]octan-5-ol y exo-2-bencil-2-azabicyclo[2,2,2]octan-5-ol. Esta mezcla se trata con ácido clorhídrico para formar la sal hidrocloreto la cual se cristaliza fraccionadamente en una mezcla 1:10 (v/v) de metanol-acetona para dar hidrocloreto de endo-2-bencil-2-azabicyclo[2,2,2]octan-5-ol con una pureza del 98 %. La debencilación de este compuesto proporciona hidrocloreto de endo-2-azabicyclo[2,2,2]octan-5-ol.

15

20

25

Se hace reaccionar 3-ciclohexeno-1-carboxilato con ácido m-cloroperbenzóico para dar una mezcla de 3,4-epoxiciclohexano-1-carboxilato de metilo cis y trans, que se hace reaccionar con bencilamina para dar endo-2-bencil-6-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]octan-3-ona. Este compuesto se reduce con hidruro de litio-aluminio para dar endo-2-bencil-2-azabicyclo[2,2,2]octan-6-ol el cual se debencila para dar endo-2-azabicyclo[2,2,2]octan-6-ol. La reacción de este compuesto con ácido clorhídrico proporciona el hidrocioruro de endo-2-bencil-2-azabicyclo[2,2,2]octan-6-ol el cual se puede hacer reaccionar con reactivo de Jones para dar 2-bencil-2-azabicyclo[2,2,2]octan-6-ona la cual se hace reaccionar con cloruro de hidrógeno para dar hidrocioruro de 2-bencil-2-azabicyclo[2,2,2]octan-6-ona el cual se puede reducir con borohidruro potásico para dar una mezcla de endo-2-bencil-2-azabicyclo[2,2,2]octan-6-ol y exo-2-bencil-2-azabicyclo[2,2,2]octan-6-ol. Esta mezcla se separa por cromatografía a baja presión, se separan in vacuo las fracciones combinadas adecuadas y el residuo se disuelve en éter y se hace reaccionar con cloruro de hidrógeno para dar hidrocioruro de exo-2-bencil-2-azabicyclo[2,2,2]octan-6-ol el cual se debencila para dar exo-2-azabicyclo[2,2,2]octan-6-ol.

Los compuestos obtenidos por la presente invención son útiles en consecuencia de sus valiosas propiedades farmacológicas. Por ejemplo, dichos compuestos son potentes agentes anti-diarréicos tal y como se evidencia por su capacidad para inhibir la motilidad gastrointestinal como se indica en los siguientes ensayos:

Ensayo de harina de carbón vegetal

El método usado para este ensayo es una modificación de las técnicas anteriormente descritas por Macht y Barba-Gose,

J. Amer. Pharm. Ass., 20, 558 (1931), y Janssen y Jageneau, J. Pharm. Pharmacol., 9, 381 (1957). Los detalles son los siguientes:

5 Un grupo de seis ratones macho Charles River con un peso de 20-25 g, que previamente habían permanecido sin recibir alimento alguno durante 24 horas, se pre-trata 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  
10 administración de los compuestos del ensayo, los animales son administrados con una sola dosis oral de carbón vegetal que consiste en 0,2 ml por ratón de 10 % de carbón vegetal suspendido en 1 % de metilcelulosa. Transcurridas 3 horas y media desde la administración de carbón vegetal, los animales son sacrificados  
15 y se examinan las heces con respecto a la ausencia o presencia de carbón vegetal, teniendo en cuenta una base de todo o nada.

La dosis eficaz media ( $ED_{50}$ ) se calcula entonces para cada compuesto utilizando el método logístico de Berkson (1953).

20 Diarrea en la rata inducida con aceite de ricino

Se mantienen sin recibir alimento algunas ratas macho adultas Charles River, en jaulas comunitarias, durante 24 horas antes del ensayo, con libre acceso a agua. El compuesto del ensayo se administra entonces intragastricamente (suspendido en  
25 0,5 % de metilcelulosa) 1 hora antes de la administración intragástrica de una dosis de 1 mg de aceite de ricino por rata. Las ratas se observan entonces con respecto a la presencia o ausencia de diarrea a intervalos de horas durante un periodo de hasta 8 horas después de la administración de aceite de ricino.  
30 Utilizando el método de Berkson (1953), se calculan los valores

de la dosis eficaz media ( $ED_{50}$ ) a cada intervalo de 1 hora para el compuesto de ensayo. Además de su actividad anti-diarréica, los compuestos obtenidos por esta invención demuestran poca o ninguna actividad analgésica a las dosis del ensayo. La evaluación de esta actividad se efectúa por el siguiente ensayo:

Ensayo del Clip en el rabo

Se aplica un clip especial a la base del rabo de un ratón macho adulto que pesa 18-25 g y se mide el tiempo que tarda el animal en volverse a morder el clip. La sensibilidad de cada ratón se determina media hora antes de la administración de la droga y en el experimento solamente 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. Se considera una respuesta como positiva en el caso de que el animal necesite más de dos veces el tiempo de pre-droga para morder el clip en cualquiera de estos intervalos de tiempo. Un compuesto de ensayo se considera activo cuando el 50 % o más de los animales utilizados muestran una respuesta positiva. Un compuesto representativo de esta invención que resulta particularmente activo en el ensayo anti-diarréico con harina de carbón vegetal y que no posee actividad analgésica es 5-[1,1-difenil-3-(3oxo-5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)-propil]-2-metil-1,3,4-oxadiazol.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden combinar con varios vehículos farmacéuticos para proporcionar composiciones adecuadas para utilizarse en el tratamiento de la diarrea. La dosis de estos compuestos depende de diversos factores tales como compuestos utilizados y respuesta particular obtenida. Las dosis típicas para utilizarse como agente antidiarréico varían

entre 0,1 y 25 mg/kg por día, administrado oralmente.

Los siguientes ejemplos describen detalladamente la preparación de compuestos de la presente invención. Para los expertos en la técnica será evidente que pueden practicarse muchas modificaciones, tanto de materiales como de métodos, sin desviarse de la finalidad e intento de esta descripción. En estos ejemplos, las temperaturas se ofrecen en grados centígrados y las cantidades relativas en partes en peso, excepto cuando se indique lo contrario.

EJEMPLO 1

A una solución de 2,46 partes de hidrocioruro de exo-2-azabicyclo[2,2,2]octan-5-ol en 10 partes de agua, se añaden 3,32 partes de carbonato de potasio y 2,25 partes de yoduro sódico. A continuación, se añaden 4,80 partes de 2,2-difenil-4-bromobutironitrilo y 120 partes de metilisobutilcetona y la mezcla se calienta a reflujo con agitación. Después de refluir durante 18 horas, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y los disolventes se separan in vacuo. El residuo se distribuye entre éter etílico e hidróxido sódico diluido. La capa etérea se separa y se extracta con ácido clorhídrico diluido. Esto se traduce en la formación de un precipitado sólido. La capa etérea y el precipitado sólido se extractan con agua y este extracto de agua se combina con el extracto de ácido clorhídrico diluido. Los extractos combinados se basifican con hidróxido sódico acuoso para liberar un aceite. El aceite se extracta en una capa etérea la cual se lava entonces tres veces con agua, se seca sucesivamente sobre sulfato sódico anhidro y carbonato potásico anhidro y se trata con un exceso de cloruro de hidrógeno en solución en isopropanol. El precipitado resultante se filtra, se seca con aire y se recrystaliza en una

mezcla de etanol y éter para dar hidrocioruro de 2,2-difenil-4-(exo-5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)-butironitrilo. Este compuesto funde a unos 245-247°C.

5 El tratamiento de la anterior sal hidrocioruro con hidróxido sódico acuoso, seguido por extracción en éter etílico y separación de los disolventes in vacuo, proporciona la base libre, 2,2-difenil-4-(exo-5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)-butironitrilo.

#### EJEMPLO 2

10 Una solución de 2 partes de 2,2-difenil-4-(exo-5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)butironitrilo, 0,51 partes de azida sódica, 0,42 partes de cloruro amónico, 0,01 partes de cloruro de litio y 9,5 partes de dimetilformamida, se calienta con agitación a 163°C aproximadamente (temperatura del baño de aceite) durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y el precipitado sólido resultante se filtra, se lava y se seca con aire para dar 5-[1,1-difenil-3-(exo-5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-1H-tetrazol. Este compuesto funde a unos 285-286°C con desprendimiento de gas.

15

20

#### EJEMPLO 3

Se suspenden 0,53 partes de 5-[1,1-difenil-3-(exo-5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-1H-tetrazol en una solución de 2,3 partes en volumen de anhídrido acético en 5 partes de piridina seca y la suspensión se refluxa durante aproximadamente 2 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, los disolventes se separan in vacuo. La goma residual se disuelve en agua, se basifica fuertemente con carbonato potásico acuoso, se satura con cloruro sódico y se extracta cuatro veces con porciones de éter etílico. Los extractos etéreos se

25

30

combinan, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se separan in vacuo para proporcionar, como una goma marrón, 5- $\sqrt{1,1}$ -difetil-3-(exo-5-acetoxi-2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ /oct-2-il)propil/-2-metil-1,3,4-oxadiazol.

5 La sustitución de 3 partes de cloruro de acetilo por el anhídrido acético utilizado anteriormente y repitiendo sustancialmente el procedimiento anterior, se traduce en la obtención del mismo producto, 5- $\sqrt{1,1}$ -difetil-3-(exo-5-acetoxi-2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ /oct-2-il)propil/-2-metil-1,3,4-oxadiazol.

10 EJEMPLO 4

Se disuelven 0,57 partes de 5- $\sqrt{1,1}$ -difetil-3-(exo-5-acetoxi-2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ /oct-2-il)propil/-2-metil-1,3,4-oxadiazol en 15 partes de metanol, se diluye con 8 partes en volumen de una solución de hidróxido sódico al 20 % y se enfría durante 48 horas. Los disolventes se separan luego in vacuo y la goma resultante se distribuye entre agua y éter cinco veces. Los extractos etéreos se combinan, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se reduce en volumen in vacuo a unos 30 ml. El enfriamiento de esta solución se traduce en un precipitado cristalino blanco el cual se filtra, se lava con éter etílico y se seca para dar 5- $\sqrt{1,1}$ -difetil-3-(exo-5-hidroxi-2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ /oct-2-il)propil/-2-metil-1,3,4-oxadiazol. Este compuesto funde a 123-125°C aproximadamente.

20 EJEMPLO 5

25 La repetición del procedimiento detallado en el primer párrafo del ejemplo 1, utilizando una cantidad equivalente de hidrocioruro de endo-2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ /octan-5-ol en lugar del hidrocioruro de exo-2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ /octan-5-ol, proporciona hidrocioruro de 2,2-difetil-4-(endo-5-hidroxi-2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ /oct-2-il)butironitrilo, como un sólido de color

30

canela que funde a 200-203°C aproximadamente.

La base libre de este compuesto, es decir, 2,2-difenil-4-(endo-5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)butironitrilo, se obtiene del mismo modo que se detalla en el segundo párrafo del ejemplo 1.

#### EJEMPLO 6

Utilizando una cantidad equivalente de 2,2-difenil-4-(endo-5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)butironitrilo, se repite el procedimiento del ejemplo 2 para proporcionar 5- $\gamma$ ,1-difenil-3-(endo-5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil-1H-tetrazol, que funde a 294-295°C aproximadamente con desprendimiento de gas.

#### EJEMPLO 7

Cuando se emplea una cantidad equivalente de 5- $\gamma$ ,1-difenil-3-(endo-5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil-1H-tetrazol en lugar de 5- $\gamma$ ,1-difenil-3-(exo-5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil-1H-tetrazol del ejemplo 3 y cuando se repite practicamente el procedimiento allí detallado, se obtiene 5- $\gamma$ ,1-difenil-3-(endo-5-acetoxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil-2-metil-1,3,4-oxadiazol que funde a 147-149°C aproximadamente después de la recristalización en éter etílico.

#### EJEMPLO 8

Se disuelven 0,18 partes de 5- $\gamma$ ,1-difenil-3-(endo-5-acetoxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil-2-metil-1,3,4-oxadiazol en 5 partes de metanol hirviendo. Después de enfriar en un baño de hielo, se añaden 2,1 partes en volumen de una solución de hidróxido sódico al 20 % y la mezcla se deja reposar durante 15,5 horas a temperatura ambiente. Los cristales resultante se filtran, se lavan con metanol y se secan in vacuo para proporcionar agujas blancas. La recristalización en éter etílico

co proporciona 5-[1,1-difenil-3-(endo-5-hidroxi-2-azabicyclo-  
[2,2,2]oct-2-il)propil]-2-metil-1,3,4-oxadiazol, que funde a  
105,5-108°C. aproximadamente.

EJEMPLO 9

5 Una solución de 21 partes de 2,2-difenil-4-bromobuti-  
ronitrilo y 8,9 partes de endo-2-azabicyclo[2,2,2]oct-6-ol en 55  
partes de dimetilsulfóxido, se calienta en un baño de vapor de  
agua durante 16 horas aproximadamente. A continuación, la solu-  
ción se enfría, se vierte en hielo y agua, se basifica fuerte-  
10 mente con hidróxido sódico acuoso y se extracta con cloruro de  
metileno. El extracto de cloruro de metileno se seca sobre sul-  
fato sódico anhidro y se separa in vacuo para dar una goma de  
color marrón. La goma se disuelve en éter y el material insoluble  
se separa por filtración. El filtrado se trata luego con  
15 una solución de cloruro de hidrógeno en isopropanol. El precipi-  
tado resultante se filtra, se lava y se seca con aire para dar  
un sólido de color blanco mate. La recristalización de este sólido  
en una mezcla de etanol-éter proporciona semihidrato de hi-  
drocloruro de 2,2-difenil-4-(endo-6-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]-  
20 oct-2-il)butironitrilo. Este compuesto funde a 181-184°C aproxi-  
madamente.

El tratamiento de la anterior sal hidrocioruro con  
hidróxido sódico acuoso, seguido por extracción en éter etílico  
y separación de los disolventes in vacuo, proporciona la base  
25 libre, 2,2-difenil-4-(endo-6-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-  
il)butironitrilo.

EJEMPLO 10

El empleo de una cantidad equivalente de 2,2-dife-  
nil-4-(endo-6-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)butironitrilo  
30 en el procedimiento del ejemplo 2, proporciona 5-[1,1-difenil-  
3-(endo-6-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-1H-tetra-

zol. Este compuesto funde a 277-288°C aproximadamente con desprendimiento de gas.

EJEMPLO 11

5 Cuando se utiliza una cantidad equivalente de  
5- $\sqrt{1,1}$ -difeníl-3-(endo-6-hidroxi-2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ /oct-2-il)  
propil-1H-tetrazol en lugar de 5- $\sqrt{1,1}$ -difeníl-3-(exo-5-hidroxi-  
2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ /oct-2-il)propil-1H-tetrazol del ejemplo 3  
y cuando se repite sustancialmente el procedimiento allí des-  
crito, se obtiene, en forma de una goma, 5- $\sqrt{1,1}$ -difeníl-3-  
10 (endo-6-acetoxi-2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ /oct-2-il)propil-2-metil-  
1,3,4-oxadiazol.

EJEMPLO 12

15 Se disuelven 0,10 partes de 5- $\sqrt{1,1}$ -difeníl-3-(endo-  
6-acetoxi-2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ /oct-2-il)propil-2-metil-1,3,4-oxa-  
diazol en 5 partes de metanol y se trata con 1,5 partes en volú-  
men de una solución de hidróxido sódico al 20 %. Después de re-  
posar durante 11 días, la solución se neutraliza con ácido acé-  
tico y se separa in vacuo. El residuo se suspende entonces en  
hidróxido sódico diluído y se extracta en éter etílico. El ex-  
tracto etéreo se seca sobre sulfato sódico anhidro y se separa  
20 in vacuo para proporcionar, en forma de una goma, 5- $\sqrt{1,1}$ -difeníl-  
3-(endo-6-hidroxi-2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ /oct-2-il)propil-2-metil-  
1,3,4-oxadiazol.

EJEMPLO 13

25 La repetición del procedimiento detallado en el pri-  
mer párrafo del ejemplo 9, utilizando una cantidad equivalente  
de exo-2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ /octan-6-ol en lugar de endo-2-azabi-  
ciclo $\sqrt{2,2,2}$ /oct-6-ol, proporciona hidrocioruro de 2,2-difeníl-4-  
(exo-6-hidroxi-2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ /oct-2-il)butironitrilo.

30 La base libre de este compuesto se obtiene del mismo

modo que en el segundo párrafo del ejemplo 9.

EJEMPLO 14

Utilizando una cantidad equivalente de 2,2-difenil-4-(exo-6-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)butironitrilo y repitiendo el procedimiento del ejemplo 2, se obtiene 5-[1,1-difenil-3-(exo-6-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-1H-tetrazol.

EJEMPLO 15

Cuando se utiliza una cantidad equivalente de 5-[1,1-difenil-3-(exo-6-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)-propil]-1H-tetrazol en lugar de 5-[1,1-difenil-3-(exo-5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-1H-tetrazol del ejemplo 3, y cuando se repite sustancialmente el procedimiento allí descrito, se obtiene 5-[1,1-difenil-3-(exo-6-acetoxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-2-metil-1,3,4-oxadiazol.

EJEMPLO 16

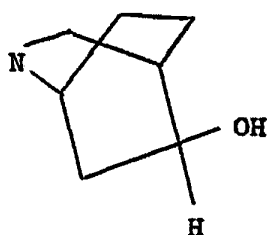
La repetición del procedimiento del ejemplo 2 empleando 5-[1,1-difenil-3-(exo-6-acetoxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-2-metil-1,3,4-oxadiazol, proporciona 5-[1,1-difenil-3-(exo-6-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-2-metil-1,3,4-oxadiazol.

EJEMPLO 16

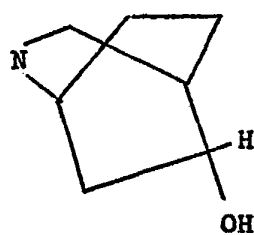
Se hacen reaccionar 1,1 partes de 5-[1,1-difenil-3-(exo-5-hidroxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-1H-tetrazol con 2 partes de anhídrido propiónico por el método descrito en el ejemplo 3, para proporcionar 5-[1,1-difenil-3-(exo-5-propioniloxi-2-azabicyclo[2,2,2]oct-2-il)propil]-2-etil-1,3,4-oxadiazol. Este compuesto exhibe un espectro de resonancia magnética nuclear en  $CDCl_3$  con señales en  $\delta=7,3, 4,8$  (d,t), 2,6 (q), 2,3 (q), 1,3 (t), y 1,1(t).

según el sistema de nomenclatura utilizado en la presente solicitud, el sustituyente 5 ó 6 del sistema azabicíclico se describe como exo o endo en el caso de que la estructura sea como sigue:

5



endo-hidroxi



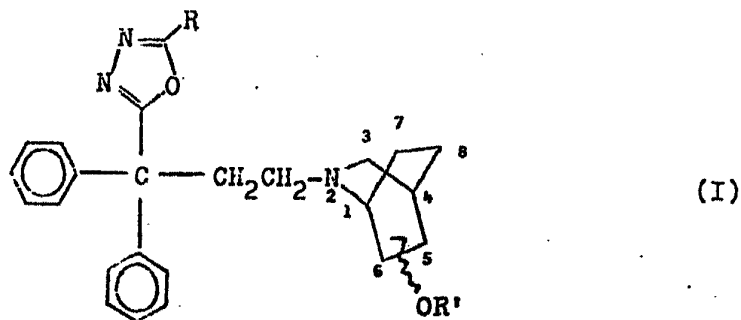
exo-hidroxi

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.

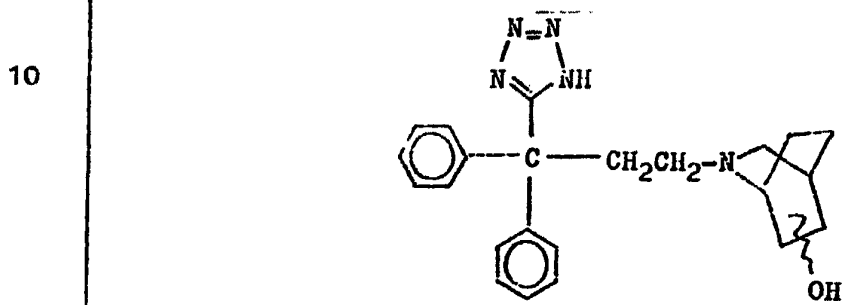
10

REIVINDICACIONES

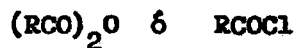
1.- Procedimiento para preparar oxadiazoles, de fórmula general:



5 en la que R es alquilo con 1 a 6 átomos de carbono; R' es hidrógeno o alcanilo con 2 a 7 átomos de carbono; y  $\sim\sim\sim$ OR' está unido a la posición 5 ó 6 según la configuración endo o exo; caracterizado porque comprende hacer reaccionar un tetrazol de fórmula:



con un agente acilante adecuado de fórmula:



15 en donde R se define como anteriormente; seguido opcionalmente por hidrólisis alcalina para producir los compuestos de fórmula (I) en donde R' es hidrógeno.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque comprende hacer reaccionar 5- $\sqrt{1}$ ,1-difenil-3-(exo-5-hidroxi-2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ oct-2-il)propil-1H-tetrazol con anhídrido acético.

5 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 5- $\sqrt{1}$ ,1-difenil-3-(endo-5-hidroxi-2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ oct-2-il)propil-1H-tetrazol con anhídrido acético.

10 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 5- $\sqrt{1}$ ,1-difenil-3-(endo-6-hidroxi-2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ oct-2-il)propil-1H-tetrazol con anhídrido acético.

15 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace reaccionar 5- $\sqrt{1}$ ,1-difenil-3-(exo-6-hidroxi-2-azabicyclo $\sqrt{2,2,2}$ oct-2-il)propil-1H-tetrazol con anhídrido acético.

6.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado porque cualquiera de los productos allí obtenidos se somete a hidrólisis alcalina.

20 7.- Procedimiento para preparar oxadiazoles, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 9 MAR. 1977  
G.D. SEARLE & CO.

SOMER AGENS Y MODEI

a. s. Firmador L. Gash F. García

