

22 AGO 1953



PATENTE DE INVENCION

Case 4 - 8353/1+2

=====

Incl. Cl. 0075//A61K

# Memoria Descriptiva

sobre:

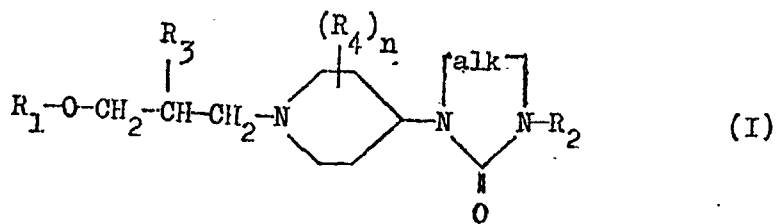
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS  
DERIVADOS DE PIPERIDINA

=====

*Solicitante:* CIBA-GEIGY A.G. entidad suiza, residente en Basilea,  
Suiza

=====

La invención se refiere a nuevas piperidinas de  
fórmula





en la que  $R_1$  significa un resto arilo, en caso dado sustituido,  $R_2$  significa hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, acilo o  $\alpha$ -arilalquilo inferior,  $R_3$  significa un grupo hidroxilo libre o sustituido, alk representa un resto alquilo inferior que separa los dos átomos de nitrógeno por 2 ó 3 átomos de carbono,  $R_4$  significa hidrógeno o alquilo inferior y n representa 1 a 4, y a sus sales, así como a procedimientos para su obtención.

Un resto arilo  $R_1$ , en caso dado sustituido, es por ejemplo, un resto fenilo o naftilo, sustituido una, dos o también varias veces, ó también un resto fenilo o naftilo insustituido, así como, además, por ejemplo, un resto 5,6,7,8-tetrahidro-1- ó 2-naftilo, en caso dado sustituido. Tiene preferencia un resto fenilo o naftilo sustituido una o dos veces, especialmente un resto fenilo o naftilo sustituido una vez y muy especialmente un resto fenilo sustituido en forma sencilla.

El resto arilo  $R_1$  está sustituido, por ejemplo, por restos hidrocarburo alifáticos, especialmente por restos hidrocarburo alifáticos inferiores, que también pueden estar sustituidos. Ejemplos de tales restos hidrocarburo alifáticos inferiores, en caso dado sustituidos, son los grupos de alquilo inferior, los grupos de alqueno inferior, los grupos de alquino inferior, los grupos de alcoxi inferior-alquilo inferior, los grupos de alquilo inferior-alquilo inferior, los grupos de hidroxialquilo inferior, los grupos de halógeno-alquilo inferior, los grupos de alcoxi inferior-carbonilamino-alquilo inferior y los grupos de acilamino-etenilo.

Un sustituyente de un resto arilo  $R_1$  puede ser también hidroxialquilo, en caso dado ulteriormente sustituido por un resto hidrocarburo alifático, especialmente por un res-



to hidrocarburo alifático inferior, que puede estar, a su vez, ulteriormente sustituido. Ejemplos de tales restos son los grupos de alcoxi inferior, grupos de alquenciloxi inferior, grupos de alquenciloxi inferior, grupos de alquenciloxi inferior-alcoxi inferior, grupos de alquenciloxi inferior-tioalcoxi inferior, grupos de arilalcoxi inferior, tales como grupos fenil-alcoxi inferior, por ejemplo, grupos benciloxi, así como grupos hidroxi.

El resto arilo  $R_1$  puede estar también, en caso dado, sustituido por los siguientes sustituyentes: grupos alcanilo, grupos alcaniloxi, grupos alquiltio inferior, grupos acilamino, átomos de halógeno, grupos ciano, amino y/o nitro.

Ulteriores sustituyentes del resto arilo  $R_1$  son los grupos carbamilo, en caso dado sustituidos, tales como por ejemplo, los grupos N-alquilo inferior-carbamilo, grupos N,N-dialquilo inferior-carbamilo ó grupos N,N-alquilen inferior-carbamilo.

Un grupo ureido, en caso dado sustituido, puede ser también un sustituyente del resto arilo  $R_1$ .

Sustituyentes especialmente adecuados del resto arilo  $R_1$  son los grupos carbamilo en caso dado sustituidos, los grupos alcoxi inferior-carbonilamino-alquilo inferior, los grupos alcoxi inferior-alcoxi inferior, los grupos acilamino-etenilo, los grupos alquiltio inferior-alcoxi inferior, el grupo hidroxilo y los grupos alcanilo, los grupos ciano y especialmente los grupos acilamino y muy especialmente los grupos de alcoxi inferior, los grupos de alquenciloxi inferior, los grupos de alquenciloxi inferior y los átomos de halógeno.

Restos inferiores son, en lo anterior y a continuación, aquellos restos que contienen hasta 7 átomos de carbono,



especialmente hasta 4 átomos de carbono.

Los restos de alquilo inferior son, por ejemplo, metilo, etilo, propilo ó isopropilo, o butilo, pentilo o hexilo de cadena recta o ramificada, que pueden estar enlazados en posición arbitraria.

5

Los restos de alcoxi inferior son, especialmente, aquellos que en la parte alquilo inferior tienen preferentemente hasta 7 átomos de carbono, especialmente hasta 4 átomos de carbono, teniendo el alquilo inferior el significado arriba indicado. Por ejemplo, restos de alcoxi inferior de estos son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, n-amiloxi. Dos restos de alcoxi inferior, especialmente dos adyacentes, pueden estar también enlazados, tales como alquilendioxi inferior, por ejemplo, metilendioxi.

10

15

Restos de alqueno inferior son, por ejemplo, vinilo, alilo, ó metililo. Restos de alquenilo inferior son, por ejemplo, aliloxi, metililoxi o propeniloxi.

20

Los restos de alcoxi inferior-alquilo inferior son por ejemplo, aquellos que en la parte alquilo inferior contienen en cada caso hasta 7 átomos de carbono, preferentemente hasta 4 átomos de carbono, por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, n-propoximetilo, n-butoximetilo, 2-(n-butoxi)-etilo, 3-(n-propoxi)-propilo ó, especialmente 2-metoxietilo.

25

Los restos de alcoxi inferior-alcoxi inferior son, por ejemplo, aquellos que en la parte alquilo inferior tienen en cada caso hasta 7 átomos de carbono, preferentemente hasta 4 átomos de carbono, teniendo la parte alquilo inferior el significado arriba indicado. Ejemplos de tales restos son, por ejemplo, metoxi-metoxi, etoximetoxi, 1-metoxietoxi, 4-metoxi-n-butoxi, 3-metoxi-n-butoxi y, especialmente, 3-metoxi-n-pro-

30



poxi, 2-metoxietoxi y 2-etoxietoxi.

Los restos de alquinilo inferior son especialmente los restos de propargilo; los restos de alquiniloxi inferior son especialmente los restos propargiloxi.

5           Como restos alcanoilos sean mencionados ante todo los restos de alcanoilos inferior, tales como los restos propionilo o butirilo, ante todo, sin embargo, el resto acetilo; los restos alcanoiloxi son, por ejemplo, aquellos en los cuales la parte alcanoilos tiene el significado de arriba.

10           Los grupos de alquilo inferior-mercapto son, por ejemplo, aquellos grupos en los cuales la parte de alquilo inferior es como arriba se ha definido. Ejemplos de tales grupos son etilmercapto, isopropilmercapto, n-butilmercapto y especialmente metilmercapto.

15           Los grupos alquiltio inferior-alquilo inferior tienen, por ejemplo, hasta 7 átomos de carbono, preferentemente hasta 4 átomos de carbono en cada parte de alquilo inferior y son por lo tanto, por ejemplo, metiltiometilo, 2-etiltioetilo, 3-metiltio-n-propilo y, especialmente, 2-metiltioetilo.

20           Los grupos de alquilo inferior-alcoxi inferior son por ejemplo, aquellos grupos que en la parte alquilo inferior tienen en cada caso hasta 7 átomos de carbono, preferentemente hasta 4 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos son metiltiometoxi, 2-etiltioetoxi, 3-metiltio-n-propoxi y, especialmen  
25           te 2-metiltioetoxi.

Los grupos hidroxialquilo inferior son, ante todo, aquellos con un máximo de 7 átomos de carbono, preferentemente con un máximo de 4 átomos de carbono, en los cuales la parte alquilo inferior tiene el significado de arriba, tales como,  
30           por ejemplo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxi-n-propilo y, especial-



mente hidroximetilo.

Como átomos de halógeno entran en consideración, especialmente, los átomos de fluor o de bromo, especialmente de cloro; los grupos de halógeno-alquilo inferior son, por ejemplo, aquellos grupos en los cuales la parte alquilo inferior tiene el significado de arriba, por ejemplo, clorometilo, 2-cloroetilo, diclorometilo y, especialmente, trifluormetilo.

Los grupos N-alquilo inferior-carbamoilo contienen, como parte de alquilo inferior, especialmente los restos arriba destacados. Los grupos N,N-dialquilo inferior-carbamoilo contienen, como parte de alquilo inferior, por ejemplo, los restos arriba descritos. El N,N-alquilo inferior-carbamoilo contiene, como parte de alquilo inferior, especialmente butileno-1,4 ó pentileno-1,5. Ejemplos de tales restos son N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, pirrolidino-carbonilo y piperidino-carbonilo.

Un resto ureido, en caso dado sustituido, es uno en el que el grupo amino libre puede estar, en caso dado, sustituido por grupos de alquilo inferior, teniendo el alquilo inferior el significado de arriba, tal como, por ejemplo, un grupo N',N'-dimetilureido ó un grupo N',N'-dietilureido. Cuando el grupo ureido está sustituido por restos bivalentes, estos restos, que en caso dado pueden estar interrumpidos por heteroátomos o sustituidos, son preferentemente restos de alquilo inferior, que pueden ser rectos o de cadena ramificada y llevar, ante todo 4 - 6 átomos de carbono de cadena, con la cadena de carbono sin interrumpir, o bien 4 ó 5 átomos de carbono cuando la cadena de carbonos está interrumpida por heteroátomos. Como heteroátomos entran especialmente en consideración el oxígeno, azufre y nitrógeno. Ejemplos de tales res-



tos son butileno-(1,4), pentileno-(1,5), hexileno-(1,5), hexileno-(2,5), hexileno-(1,6), heptileno-(1,6), 3-oxapentileno-(1,5), 3-oxahexileno-(1,6), 3-tia-pentileno-(1,5), 2,4-dimetil-3-tia-pentileno-(1,5), 3-aza-pentileno-(1,5), 3-alquilo inferior-3-aza-pentileno-(1,5), tal como 3-metil-3-aza-pentileno-(1,5) ó 3-aza-hexileno-(1,5). Ureido adecuado es también N'-alquilo inferior-ureido, tal como N'-metilureido, así como el N',N'-dialquilo inferior-ureido de arriba.

Bajo grupos de alcoxi inferior-carbonilamino-alquilo inferior se entienden aquellos restos cuya parte alquilo inferior, tanto en la parte alcoxi inferior como también en la parte alquilo inferior misma, muestra hasta 7 átomos de carbono, preferentemente hasta 4 átomos de carbono. Tales grupos son, por ejemplo, metoxicarbonilaminometilo, etoxicarbonilaminometilo, 4-metoxicarbonilamino-n-butilo, 2-etoxicarbonilamino etilo, 3-etoxicarbonilamino-n-propilo y, especialmente, 2-metoxicarbonilamino-etilo y 3-metoxicarbonilamino-n-propilo.

Los grupos acilamino son especialmente aquellos que como restos acilo contienen restos acilo cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos y, ante todo, alifáticos.

Los restos de acilo alifáticos de fórmula R-CO- son especialmente aquellos en los cuales R es un resto de alquilo inferior. Los restos de alquilo inferior son, por ejemplo, aquellos con un máximo de 7 átomos de carbono, tales como el resto metilo, etilo, iso- y n-propilo y los restos butilo, pentilo y hexilo, rectos o ramificados, enlazados en posición arbitraria.

Los restos de acilo cicloalifáticos de fórmula R'-CO- son especialmente aquellos en los cuales R' significa un resto cicloalquilo inferior, en caso dado con alquilo in-



ferior, ante todo uno con 3-7, especialmente 5-7 miembros de anillo, tal como, por ejemplo, el resto ciclopropilo, ciclo-pentilo y cicloheptilo.

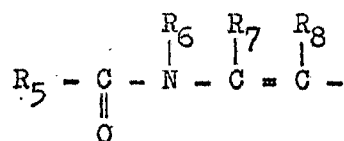
5 Como restos acilo aromáticos, o bien aralifáticos, sean mencionados, por ejemplo, los restos benzoilo y naftoilo o bien los restos de penil-alcanoilo inferior, tales como fenilacetilo,  $\alpha$ - y  $\beta$ -fenilpropionilo.

Los mencionados restos de acilo pueden estar ulteriormente sustituidos.

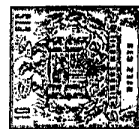
10 Como sustituyentes para los restos de acilo aromáticos y aralifáticos - encontrándose los sustituyentes preferentemente en los anillos - sean mencionados, por ejemplo: los restos de alquilo inferior, tales como los arriba mencionados, átomos de halógeno, tales como fluor, bromo y yodo y 15 especialmente cloro, el pseudohalógeno trifluormetilo y los grupos de alcoxi inferior. La sustitución puede ser aquí sencilla, doble o múltiple.

Restos de acilo preferentes son el benzoilo y, especialmente, el acetilo.

20 Los grupos acilamino-etileno son especialmente restos de fórmula



25 donde  $R_5$  significa un grupo alquilo inferior con el significado arriba señalado, un grupo alcoxi inferior, con el significado arriba señalado, un grupo amino, es decir, los grupos amino primarios, secundarios y terciarios, preferentemente alquilo inferior-amino ó dialquilo inferior-amino, teniendo la parte alquilo inferior, en cada caso, el significado arriba seña



lado;  $R_6$  significa hidrógeno o un grupo alquilo inferior con el significado de arriba;  $R_7$  significa hidrógeno, un grupo alquilo inferior con el significado de arriba, carboxilo o alcoxi inferior-carbonilo, donde la parte de alcoxi inferior tie  
5 ne el significado arriba señalado;  $R_8$  significa hidrógeno o un grupo alquilo inferior con el significado de arriba.

Los grupos alquilo inferior, o bién alquenilo inferior  $R_2$  son especialmente los arriba indicados y los grupos alquilo inferior, o bién alquenilo inferior definidos con más  
10 detalle como sustituyentes para el resto arilo  $R_1$ . Los restos acilo  $R_2$  son, por ejemplo, aquellos restos cuya parte acilo tiene el significado indicado para los grupos acilamino, ante todo un resto alcancilo inferior, tal como un grupo acetilo ó  
arilo, por ejemplo, benzoilo, en caso dado sustituido, siendo  
15 sustituyentes adecuados, por ejemplo, alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno y/o trifluormétilo, y donde es de destacar el mismo resto benzoilo.

Un resto  $\alpha$ -arilalquilo inferior es, por ejemplo, un resto fenilalquilo o naftilalquilo, en caso dado sustitui  
20 do, así como un resto 5,6,7,8-tetrahidro-1- ó -2-naftilalquilo, en caso dado sustituido. Preferentemente es un resto fenilalquilo inferior, en caso dado sustituido y muy especialmente el resto bencilo. Sustituyentes adecuados para la parte  
arilo del resto  $\alpha$ -arilalquilo inferior son, ante todo, los  
25 restos de alquilo inferior, los átomos de halógeno o también los sustituyentes indicados bajo la definición de  $R_1$  igual a arilo.

Un grupo hidroxilo  $R_3$  sustituido es, por ejemplo, un grupo hidroxilo eterado o, preferentemente, un grupo hi  
30 droxilo esterizado.



Bajo un grupo hidroxilo eterado se entiende, ante todo, un grupo hidroxilo eterado con un grupo alquilo inferior en el cual la parte alquilo inferior tiene el significado arriba señalado. Ejemplos de tales restos son los grupos n-propoxi, etoxi y, especialmente, metoxi.

Un grupo hidroxilo esterizado es, por ejemplo, un grupo aciloxi, cuya parte acilo tiene especialmente el significado indicado más arriba para los grupos acilamino. De especial interés son aquí los grupos hidroxilo esterizados por restos acilo alifáticos de fórmula R-CO-, donde R es especialmente un resto alquilo inferior, esto es, restos de alcanoiloxi inferior. Ejemplos de tales restos son propioniloxi, butiriloxi y, especialmente, acetoxi.

Los grupos de alquilo inferior  $R_4$  son especialmente los arriba indicados, por ejemplo, metilo, n-propilo, isopropilo y, especialmente, metilo.

Un resto alquileno inferior alk es, especialmente, un resto alquileno inferior recto o ramificado que lleva 2 ó 3 átomos de carbono de cadena, en total, sin embargo, hasta por ejemplo 7, pero especialmente 4 átomos de carbono. Preferentemente es alk un resto dimetileno o trimetileno, en caso dado con alquilo inferior, especialmente el resto dimetileno ó trimetileno, en caso dado monosustituido por alquilo inferior con el significado arriba indicado y muy especialmente un resto dimetileno o trimetileno insustituido.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestran un efecto reductor de la presión sanguínea, tal y como se puede demostrar en el ensayo con animales, por ejemplo, en una administración i.v. en dosis de unos 1 - 100 mk/kg en el gato narcotizado. Adicionalmente, los



nuevos compuestos producen una antitaquicardia y  $\alpha$ -simpaticólisis, lo que asimismo se puede demostrar en ensayos con animales, por ejemplo, en ensayos in vitro en concentraciones de 3 - 100  $\gamma$ /cc en la cobaya (Preparado de Langendorff) o bien  
5 en ensayos in vitro en concentraciones de 0,1 a 100  $\gamma$ /cc en la rata (arteria mesenteral perfundada aislada). Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como antihipertensivos, antitaquicardios y  $\alpha$ -simpaticolíticos.

Además, las nuevas piperidinas pueden servir como  
10 productos de partida o productos intermedios para la obtención de otros compuestos, especialmente de eficacia terapéutica.

Son de mencionar especialmente los compuestos Ib de la fórmula I, donde  $R_1$  es un resto fenilo, en caso dado sustituido en la posición o, m y/o p,  $R_2$  significa hidrógeno,  
15 alquilo inferior, alquenilo inferior, acilo o bencilo,  $R_3$  significa un grupo hidroxilo libre, eterado ó esterizado,  $R_4$  significa hidrógeno o alquilo inferior y n es 1 - 4 y alk es un resto dimetileno o trimetileno, en caso dado con alquilo  
20 inferior.

Son de destacar, además, los compuestos Ic de la fórmula I, donde  $R_1$  es un resto fenilo sustituido una o dos veces por alquilo inferior, alcoxi inferior, alquenilo inferior,  
alquenilo inferior, alquilo inferior, alquilo inferior, un  
25 resto carbamilo en caso dado sustituido por grupos alquilo inferior, alcoxi inferior-carbonilamino-alquilo inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, acilamino-etenilo, alquilo inferior-tioalcoxi inferior, hidroxilo inferior, alcancilo inferior, alcoxialquilo inferior, alquilo inferior, alquilo inferior-tio  
30 alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcanciloxi infe-



rior, alquiltio inferior, acilamino, ciano, amino, nitro, urei  
do en caso dado sustituido y/o alquiniloxi inferior,  $R_2$  es hi-  
drógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior ó alcanoilo in-  
ferior,  $R_3$  es un grupo hidroxilo libre, un grupo alcanoiloxi  
5 inferior o un grupo alcoxi inferior,  $R_4$  es hidrógeno o alqui-  
lo inferior, siendo  $n = 1$  y alk representa un resto dimetile-  
no o trimetileno, en caso dado mono-alquilado. Además,  $R_1$  puede  
ser también fenilo insustituido o naftilo y los otros susti-  
tuyentes tener el significado indicado para el grupo de los  
10 compuestos Id.

Son de destacar especialmente los compuestos Id de  
fórmula I, donde  $R_1$  es un fenilo sustituido en forma sen-  
cilla por alquilo inferior, alcoxi inferior, alquenilo infe-  
rior, alqueniloxi inferior, halógeno, carbamoilo en caso dado  
15 sustituido por grupos alquilo inferior, alcoxi inferior-car-  
bonilaminoalquilo inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior,  
alcanoilo inferior-aminoetenilo, alquilo inferior-tioalcoxi  
inferior, hidroxilo o alcanoilo inferior,  $R_2$  es hidrógeno, al-  
quilo inferior, alquenilo inferior o alcanoilo inferior,  $R_3$   
20 es hidroxilo libre o alcanoiloxi inferior,  $R_4$  es hidrógeno o  
alquilo inferior, y  $n$  es 1 y alk representa un resto dimetile-  
no o trimetileno en caso dado con mono-alquilo inferior.

Muy especialmente de mencionar son los compuestos  
Ie de fórmula I, donde  $R_1$  es un resto fenilo sustituido en  
25 forma sencilla por alquilo inferior, alcoxi inferior, alqueni-  
lo inferior, alqueniloxi inferior, alcanoilo inferior, alca-  
noilo inferior-amino, hidroxilo, N-alquilo inferior-carbamoilo  
o halógeno,  $R_2$  es hidrógeno o alquilo inferior,  $R_3$  es hidroxilo  
y alk representa dimetileno.

30 Son de destacar, muy especialmente, las piridinas If



de fórmula I, donde  $R_1$  es un fenilo sustituido en forma sencilla por metilo, metoxi, alilo, aliloxi, hidroxilo, acetilamino, propionilo, N-metilcarbamoilo o cloro,  $R_2$  es hidrógeno o metilo,  $R_3$  es hidroxilo,  $R_4$  es hidrógeno y alk es dimetileno.

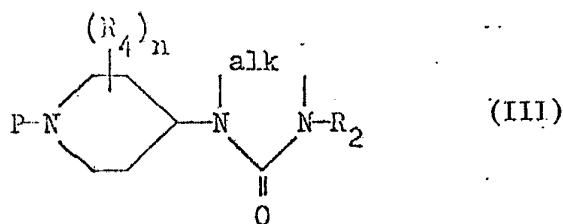
5 Son de destacar especialmente la 1-{1- $\bar{3}$ -(m-metoxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(p-aliloxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(p-acetamido-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(p-hidroxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(o-alilfenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(o-clorofenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(p-metoxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-3-metilimidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{2}$ -(o,p-dimetoxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(2-metoxi-4-dietilcarbamoilfenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(2-cloro-4-acetaminofenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(2,4-diclorofenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(p-N-metilcarbamoil-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(o-metil-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) y, especialmente, la 1-{1- $\bar{3}$ -(o-metoxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2).

Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en si conocidos.

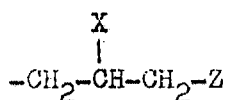
30 Por ejemplo, se puede reaccionar un compuesto de fórmula II



con un compuesto de fórmula

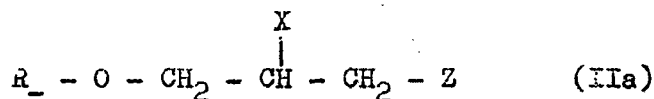


5 donde  $R_1, R_2, R_4, n$  y alk tienen el significado arriba indicado, uno de los restos Q ó P corresponde al resto

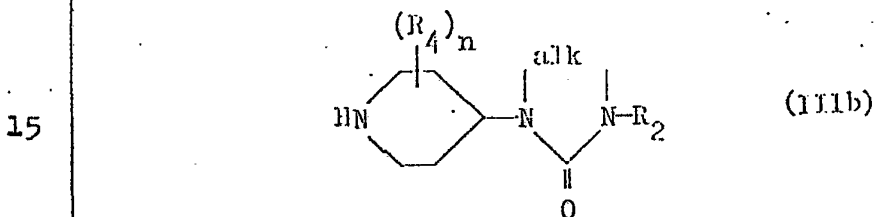


10 donde X es un grupo hidroxilo libre o sustituido,  $R_3$  y Z significan un grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción, ó X y Z forman juntos un grupo epoxi, y el otro resto Q ó P es hidrógeno.

Así se puede proceder, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IIa.



con un compuesto de fórmula IIIb



15 en la que  $R_1, R_2, R_4, n$  y alk tienen el significado arriba indicado y o bien X significa un grupo hidroxilo  $R_3$  libre o sustituido y Z significa un grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción, o bien X y Z juntos forman un grupo epoxi.

20 Un grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción, es especialmente un grupo hidroxilo esterizado por un ácido



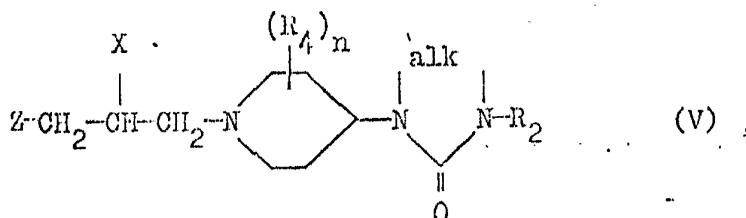
fuerte, inorgánico u orgánico, ante todo un hidrácido halogena-  
do, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico ó ácido iod-  
hídrico, además, ácido sulfúrico o un ácido sulfónico orgáni-  
co, tal como un ácido sulfónico aromático, por ejemplo, el  
5 ácido bencenosulfónico, ácido p-bromobencenosulfónico o ácido  
p-toluenosulfónico, Así, Z significa especialmente cloro, bro-  
mo o iodo.

Esta reacción se efectua en la forma usual. Al em-  
plear un éster reactivo como producto de partida se trabaja  
10 preferentemente en presencia de un agente de condensación  
básico y/o con un exceso del compuesto de fórmula IIIa.

Además, un compuesto de fórmula IV



15 donde  $R_1$  tiene el significado de arriba, se puede hacer reac-  
cionar con un compuesto de fórmula V



donde X,  $R_2$ ,  $R_4$ , n, Z y alk tienen el significado indicado más  
arriba.

Esta reacción se efectua en la forma usual. En el  
20 caso de emplear ésteres reactivos como producto de partida, se  
puede emplear el compuesto de fórmula IV preferentemente en  
forma de su fenolato metálico, tal como alcali-fenolato, por  
ejemplo, fenolato de sodio, o se trabaja en presencia de un  
aceptor de ácido, especialmente de un medio de condensación  
25 con el cual el compuesto de fórmula IV pueda formar una sal,



tal como un alcoholato alcalino.

En los compuestos obtenidos se pueden disociar, introducir o modificar los sustituyentes dentro del margen de los productos finales.

5                    Asi, en un compuesto obtenido de fórmula I, donde  $R_1$  es un resto arilo sustituido por un grupo carboxilo funcionalmente modificado y los otros sustituyentes tienen el significado de arriba, éste se puede transformar en un resto arilo sustituido por un grupo carbamoilo, un grupo N-alquilo inferior-carbamoilo, un grupo N,N-dialquilo inferior-carbamoilo ó N,N-alquileno inferior-carbamoilo, por ejemplo, por reacción con una amina, en caso dado N-mono- ó -disustituida por alquilo, ó una amina sustituida por N,N-alquileno inferior.

10

Un grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, es, ante todo, un grupo carboxilo esterizado con un alcohol o fenol. Alcoholes adecuados son, por ejemplo, los alcoholes inferiores, tales como etanol o metanol. Fenoles adecuados son, por ejemplo, el fenol o el p-nitrofenol.

15

La reacción se efectúa en la forma usual, especialmente a temperatura más elevada, en caso dado a una temperatura drásticamente elevada, tal como a más de 200°C, si se desea bajo presión y, si se desea, con un exceso de la amina correspondiente. Si se trabaja a temperatura ambiente o temperatura solo moderadamente elevada, la reacción se efectúa preferentemente en un disolvente inerte con un tiempo de reacción más largo. Disolventes inertes son, por ejemplo, los alcoholes, tales como metanol y etanol, éteres, tales como dietiléter o dioxano, benceno, y similares.

20

25

En los compuestos obtenidos, que contienen un grupo hidroxilo sustituido, tal como un grupo aciloxi, éste se

30



5 puede disociar en la forma usual al grupo hidroxilo libre, es-  
pecialmente en forma hidrolítica, según conveniencias catali-  
zar en forma ácida o básica, por ejemplo, con ácidos inorgá-  
nicos o lejías alcalinas (bases), por ejemplo, con ácido clor-  
hídrico o con lejía sódica. Si esta disociación de un grupo hi-  
droxilo funcionalmente modificado, especialmente de un grupo  
ariloxi, se presentase ya en el transcurso de uno de los méto-  
dos de obtención de arriba, entonces un grupo hidroxilo libre  
obtenido se puede acilar en caso dado como más arriba se ha  
10 descrito.

15 En los compuestos obtenidos, que contienen en un  
anillo  $R_1$  aromático un átomo de halógeno, por ejemplo, cloro  
o bromo, éste se puede sustituir por hidrógeno. Esto se rea-  
liza en la forma usual, por ejemplo, por hidrogenación desha-  
logenizada, tal como hidrogenación en presencia de níquel o  
de catalizadores de paladio. Los compuestos que contienen un  
resto arilo sin sustituir o parcialmente sustituido por otros  
grupos, se pueden halogenar en el resto arilo. Esto se puede  
efectuar en la forma usual, especialmente a temperatura no más  
20 elevada, o bien bajo enfriamiento y en presencia de un cata-  
lizador, tal como hierro, iodo, cloruro de hierro-III, cloru-  
ro de aluminio o bien de los bromuros correspondientes, por  
ejemplo, con halógeno.

25 Además, en los compuestos obtenidos, que contienen  
un doble o triple enlace C-C, el doble o triple enlace C-C  
se puede transformar en un enlace C-C sencillo mediante hidro-  
genación catalítica, tal como por hidrógeno en presencia de un  
catalizador de la hidrogenación, por ejemplo, níquel, platino  
o paladio, tal como níquel Raney, negro de platino o paladio  
30 sobre carbón activo. Aquí se ha de cuidar de que no sean ata-



cados otros grupos reducibles.

En los compuestos obtenidos, que contienen un triple enlace C-C, éste se puede reducir simplemente a un enlace C-C doble y, si se desea, estereoespecíficamente a un enlace doble C-C-cis ó C-C-trans. La reducción de un enlace triple C-C a un enlace doble C-C se puede efectuar, por ejemplo, por hidrogenación con 1 mol de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenación menos activo, tal como hierro o paladio, por ejemplo, hierro-Raney o paladio sobre sulfato de bario, especialmente a temperatura más elevada. La reducción a un doble enlace C-C-cis se puede realizar, por ejemplo, mediante 1 mol de hidrógeno en presencia de un catalizador desactivado, tal como paladio sobre carbón animal en presencia de quinolina, paladio sobre carbonato de calcio en presencia de sales de plomo, o también níquel-Raney. La reducción a un doble enlace C-C-trans se puede efectuar por ejemplo, mediante sodio en amoníaco líquido, debiéndose emplear, en consideración con un grupo úrea, unos tiempos de reacción breves y ningún exceso en agente reductor, y donde en caso dado estará presente como catalizador un haluro amónico, tal como cloruro amónico.

La sustitución de un grupo amino secundario en los compuestos de fórmula I se puede efectuar, por ejemplo, por reacción con un éster reactivo de un alcohol correspondiente, por ejemplo, como arriba indicado. Esteres reactivos son especialmente los arriba mencionados. La reacción se efectúa en la forma usual, ventajosamente en presencia de un agente de condensación básico.

Además, en los compuestos obtenidos de fórmula I, donde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , n y alk tienen el significado arriba indica-



do y  $R_1$  es un resto arilo sustituido por un grupo hidroxilo, este resto  $R_1$  se puede transformar bien en un resto arilo sustituido por alcoxi inferior-alcoxi inferior, por ejemplo, por reacción con un compuesto de fórmula alcoxi inferior-alquilo inferior- $Z_1$ , donde  $Z_1$  es un grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción, o bien se puede transformar  $R_1$  en un resto arilo sustituido por un grupo alcoxi inferior, por ejemplo, por reacción con un compuesto de fórmula alquilo inferior- $Z_1$ , donde  $Z_1$  es un grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción, o bien se puede transformar  $R_1$  en un resto arilo sustituido por un grupo alquilenci inferior, tal como, por ejemplo, por reacción con un compuesto de fórmula alqueni- $Z_1$ , donde  $Z_1$  es un resto hidroxilo esterizado, capaz de reacción. Los participantes en la reacción se pueden emplear especialmente en forma de sus sales.

En los compuestos obtenidos, que en un anillo aromático contienen un átomo de halógeno, por ejemplo, bromo o especialmente iodo, éste se puede sustituir en la forma usual por el grupo trifluormetilo, por ejemplo, mediante ioduro trifluormetílico en presencia de polvo de cobre, especialmente en un disolvente aprótico, tal como piridina, dimetilformamida o acetonitrilo.

En los compuestos obtenidos con un grupo  $\alpha$ -arilalquilo inferior, por ejemplo, un grupo bencilo  $R_2$ , éste se puede intercambiar en la forma usual por hidrógeno, tal como por ejemplo, más arriba descrito (catalíticamente).

En los compuestos obtenidos, en los cuales  $R_2$  es hidrógeno, éste se puede sustituir por el resto alquilo inferior o alqueni inferior, en la forma usual, especialmente según los procedimientos arriba descritos, haciendo reaccionar



un compuesto de fórmula I, donde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , n y alk tienen el significado arriba indicado y  $R_2$  es hidrógeno, con un compuesto de fórmula alquilo inferior-(alqueno inferior)-Z, donde Z es un grupo hidroxilo esterizado capaz de reacción.

5           En los compuestos obtenidos, en los cuales  $R_2$  es hidrógeno, éste se puede sustituir por el resto acilo. Como agente de acilación entran en consideración los arriba mencionados, por ejemplo, los ácidos carboxílicos, que ventajosamente se emplean en forma de sus derivados funcionales capaces de  
10 reacción, tales como haluros de ácido, por ejemplo, cloruros o ésteres.

Las reacciones mencionadas se pueden realizar en caso dado simultáneamente o consecutivamente en secuencia arbitraria.

15           Las reacciones indicadas se realizan en la forma usual en presencia o bajo ausencia de diluyentes, agentes de condensación y/o medios catalíticos, a temperatura más baja, normal o más elevada, en caso dado en recipiente cerrado.

20           Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma, asimismo comprendida por la presente invención, de sus sales de adición de ácido. Así se pueden obtener, por ejemplo, sales básicas, neutras o mixtas, en caso dado también los hemi-, mono-, sesqui o polihidratos de los mismos.  
25           Las sales de adición de ácido de los nuevos compuestos se pueden transformar en forma en si conocida, en los compuestos libres, por ejemplo, con medios básicos, tales como alcalis o intercambiadores de iones. Por otra parte, las bases libres obtenidas pueden formar sales con ácidos orgánicos o inorgánicos.  
30           Para la obtención de las sales de adición de ácido se emplean



especialmente aquellos ácidos que se pueden utilizar para la obtención de sales de aplicación terapéutica. Como tales ácidos sean mencionados, por ejemplo: los hidrácidos halogenados, por ejemplo, el ácido clorhídrico, los ácidos sulfúricos, por ejemplo, el ácido sulfúrico, los ácidos fosfóricos, el ácido nítrico, el ácido perclórico, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aromáticos o heterocíclicos, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, málico, láctico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleínico, hidroximaléinico o pirúvico, el ácido fumárico, benzoico, p-aminobenzoico, antranílico, p-hidroxibenzoico, salicílico o p-aminosalicílico, el ácido embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, halogenobencenosulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico o el ácido sulfanílico; la metionina, el triptofano, la lisina o arginina.

Estas y otras sales de los nuevos compuestos, tales como, por ejemplo, los picratos, pueden servir también para la purificación de las bases libres obtenidas, transformando las bases libres en sales, separando éstas y liberando de las sales de nuevo las bases. Debido a la estrecha relación entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán en lo anterior y a continuación bajo los compuestos libres, según sentido y finalidad, en caso dado también las sales correspondientes.

La invención se refiere también a aquellas formas de realización del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en



cualquier etapa, o en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o en las cuales un componente de la reacción se presente en caso dado en forma de sus sales.

5            Los nuevos compuestos se pueden presentar, según la selección de los productos de partida y los modos de trabajo, como antípodas ópticos o racematos o, siempre que contengan como mínimo dos átomos de carbono asimétricos, también como mezclas de racematos y/o como isómeros geométricos puros o  
10 como mezclas de los mismos (mezclas de isómeros).

Las mezclas de isómeros se pueden separar, a base de sus diferencias físico-químicas en los componentes, en forma conocida, en los dos isómeros geométricos puros, por ejemplo, por cromatografía en una fase estacionaria adecuada, tal como  
15 con un compuesto de metal pesado formador de complejo, por ejemplo, con un compuesto de plata, gel de sílice previamente tratado u óxido de aluminio, o mediante formación de un compuesto de adición de metal pesado, por ejemplo, el complejo de nitrato de plata, separación del mismo en los compuestos  
20 de adición de los isómeros puros, por ejemplo, por cristalización fraccionada, y ulterior liberación de los isómeros puros.

Los isómeros puros obtenidos, por ejemplo, los trans-isómeros, se pueden transformar en la forma usual, por ejemplo, fotoquímicamente, por ejemplo, por irradiación con  
25 luz de longitud de onda adecuada, ventajosamente en un disolvente adecuado, tal como un hidrocarburo alifático, o en presencia de un catalizador adecuado, en cada caso en el isómero de configuración opuesta, por ejemplo, en los cis-isómeros.

Las mezclas de racematos se pueden separar a base  
30 de las diferencias físico-químicas de los componentes, en for-

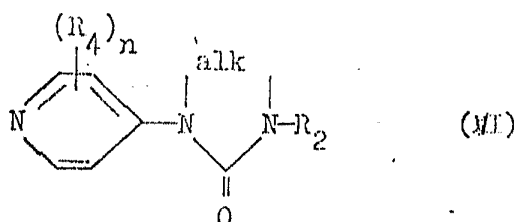


ma conocida, en los dos racematos puros estereoisómeros (diastereómeros), por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Los racematos obtenidos se pueden descomponer según métodos conocidos; por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos, o por reacción con un ácido ópticamente activo formador de una sal con el compuesto racémico, y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo, a base de sus distintas solubilidades, en los diastereómeros de los cuales se pueden liberar los antípodas por reacción con medios adecuados. Acidos ópticamente activos especialmente usuales son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido di-o-toluenotartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido camfersulfónico o ácido quínico. Ventajosamente se aísla el L-antipoda más eficaz.

Para la realización de las reacciones según la presente invención se emplean convenientemente aquellos productos de partida que conducen a los grupos de productos finales especialmente mencionados al principio y, en especial, a los productos finales especialmente descritos o destacados.

Un compuesto de fórmula IIIb se puede obtener hidrogenando los compuestos de fórmula VI



preferentemente en forma catalítica, como arriba se ha descrito.

Los compuestos de fórmula IIIb son nuevos y se em-



plean como productos intermedios para la obtención de los compuestos de fórmula, y forman asimismo objeto de la presente invención.

5 Los productos de partida son conocidos o, en caso de ser nuevos, se pueden obtener según métodos conocidos.

Los nuevos compuestos se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan, o a sus sales, en mezcla con un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral o parenteral. Para la formación de los mismos entran en consideración aquellos compuestos que no reaccionan con los nuevos productos, tales como por ejemplo, agua, gelatina, lactosa, féculas, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, polialquilenglicoles, vaselina, colestestina u otros excipientes medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden presentar como tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, ungüentos, cremas o en forma líquida como soluciones (por ejemplo, como elixir o jarabe), suspensiones o emulsiones. En caso dado  
10  
15  
20  
25  
estarán esterilizados y/o contendrán adyuvantes, tales como agentes de conservación, estabilización, humectación o emulsión, sales para variar la presión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los preparados, que también se pueden emplear en la medicina veterinaria, se obtienen según los métodos usuales.

Los nuevos compuestos se pueden emplear también ventajosamente en combinación con otros antihipertensivos y/o diureticos en los preparados farmacéuticos.

30 Como compuestos de efecto antihipertensivo entran



en consideración especialmente aquellos del tipo del ácido  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxifenil-propiónico, del ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -alcoxifenil-propiónico y, especialmente, las hidrazinopiridacinas y de los simpaticolíticos.

5                   Acidos  $\alpha$ -amino- $\beta$ -hidroxifenil-propiónicos adecuados son especialmente aquellos que están con alquilo inferior en la posición  $\alpha$ , ante todo metilados, tales como, ante todo el ácido  $\alpha$ -amino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidrofénil)-propiónico, en caso dado, en forma de sus antipodas levogiro en ácido  
10                   clorhídrico acuoso.

                  Acidos  $\beta$ -amino- $\beta$ -alcoxifenil-propiónicos adecuados son especialmente aquellos que en la parte alcoxifenilo llevan restos de alcoxi inferior, preferentemente con hasta 6, especialmente hasta 3 átomos de carbono y en especial grupos  
15                   metoxi, tales como ante todo el ácido  $\beta$ -amino- $\beta$ -(3,4-dimetoxi  
                  fenil)-propiónico, en caso dado en forma de su antípoda dextro  
                  giro.

                  Una hidrazinopiridina adecuada es especialmente una  
                  hidrazinoptalazina, tal como la 1,4-dihidrazinoptalazina, pre-  
20                   ferentemente en forma de una de sus sales, tal como del sulfa-  
                  to, así como la 1-hidrazinoptalazina.

                  Simpaticolíticos adecuados son especialmente los  
                  derivados de imidazol, tales como la 2-bencil-4,5-imidazolina,  
                  preferentemente en forma de una de sus sales, tal como del  
25                   hidrocloruro, y la 2-[(N-p-tolil)-N-(m-oxifenil)-aminometil]-  
                  imidazolina, preferentemente en forma de sus sales, tal como  
                  del hidrocloruro o del metanosulfonato.

                  Simpaticolíticos adecuados son, ante todo, los an-  
                  tihipertónicos que actúan sobre la parte periférica del siste-  
30                   ma nervioso simpático, tales como los inhibidores del simpático,

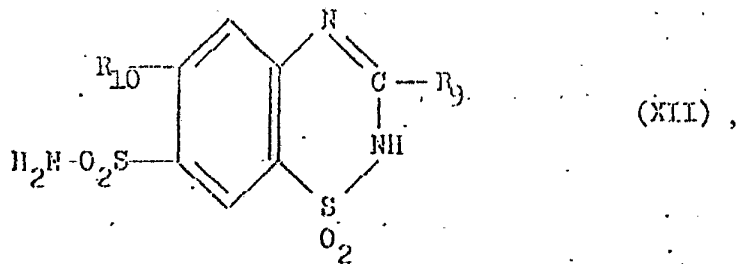


por ejemplo, el N-o-bromobencil-N-etil-N,N-dimetilamonio-p-to-  
luenosulfonato y, especialmente, los derivados de guanidina,  
tal como la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamidina, pre-  
ferentemente en forma de sus sales, tal como del sulfato, la  
5 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamidina, prefe-  
rentemente en forma de sus sales, tales como del sulfato, la  
1-bencil-2,3-dimetilguanidina, preferentemente en forma de sus  
sales, tal como del sulfato y, ante todo, la  $\beta$ -(1-azaciclooc-  
til)-etilguanidina, preferentemente en forma de sus sales, tal  
10 como del sulfato.

Diuréticos adecuados son sustancias que, tanto por  
efecto renal como también extrarenal, aumentan la diuresis so-  
bre los tejidos. Aquí entran en consideración sustancias con  
efecto inhibitor de la retrosorbción en el tubulus, tal como  
15 especialmente los saluréticos así como el ácido etacrínico y  
sus análogos.

Son especialmente adecuados los derivados de benzo-  
tiadiazina, tales como las tiazidas e hidrotiazidas; bence-  
nosulfonamidas, ácidos fenoxiacéticos, ácidos benzofuran-2-  
20 carboxílicos y ácidos benzofuran-2,3-dihidro-2-carboxílicos.

Tiazidas especialmente adecuadas son aquellas de  
fórmula XII



donde  $R_9$  significa un átomo de hidrógeno o un fenilalquilo in-  
25 terior-tioalquilo inferior y  $R_{10}$  es un átomo de halógeno o el



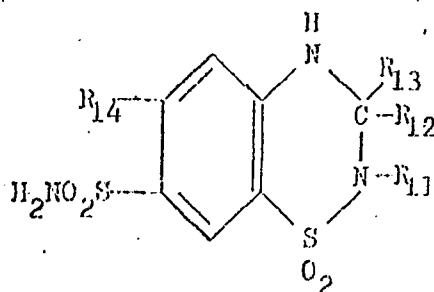
grupo trifluormetilo.

Un resto fenilalquilo inferior-tio-alquilo inferior  $R_9$  es especialmente aquél donde las partes alquilo inferior llevan hasta 4 átomos de carbono y en especial tienen 1 átomo de carbono, y donde la parte fenilo está insustituída, tal como el resto bencil-tiometilo.

Un átomo de halógeno  $R_{10}$  es un átomo de bromo, de iodo, de fluor y especialmente un átomo de cloro.

De estos compuestos de fórmula XII son de mencionar especialmente el 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, 6-trifluormetil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido y 2-benciltiometil-6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido.

Hidrotiazidas especialmente adecuados son aquellos de fórmula XIII



(XIII) ,

donde  $R_{11}$  significa hidrógeno o alquilo inferior,  $R_{12}$  es hidrógeno, alquilo inferior, alquencilo inferior, cicloalquilo, cicloalquencilo, cicloalquil-alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, alquiltio inferior-alquilo inferior, alquenciltio inferior-alquilo inferior, halógeno-alquiltio inferior-alquilo inferior, fenilalquilo-tio inferior-alquilo inferior ó heterocicloalquilo-alquilo inferior,  $R_{13}$  significa hidrógeno o junto con  $R_{12}$  significa alquilenlo inferior y  $R_{14}$  es halógeno o trifluormetilo.



Un resto alquilo inferior  $R_{11}$  es especialmente uno con hasta 7 átomos de carbono, ante todo con hasta 4 átomos de carbono, tal como etilo, n-propilo, i-propilo, butilo recto o ramificado, enlazado en posición arbitraria, pentilo, hexilo o heptilo, y, ante todo, metilo.

Un resto alquilo inferior  $R_{12}$  es especialmente uno como indicado para  $R_{11}$  y, ante todo, metilo, etilo o isobutilo.

Un resto alqueno inferior  $R_{12}$  es especialmente uno con hasta 7, especialmente hasta 4 átomos de carbono, tal como alilo.

Un resto cicloalquilo  $R_{12}$  es especialmente uno con 3 - 8, ante todo 5-7 átomos de carbono de anillo y en total preferentemente con hasta 8, especialmente hasta 7 átomos de carbono, tal como ciclopentilo y ciclohexilo.

Un resto cicloalqueno  $R_{12}$  es especialmente uno con 5 - 8, ante todo 5 - 7 átomos de carbono de anillo y en total preferentemente con hasta 8, especialmente hasta 7 átomos de carbono, tal como ciclopentenilo, ciclohexenilo ó norbornenilo, especialmente 5-norbornen-2-ilo.

Un resto cicloalquilo-alquilo inferior  $R_{12}$  es especialmente uno donde la parte cicloalquilo y la parte alquilo inferior tienen el significado de arriba, ante todo ciclopentilmetilo.

Un resto arilo  $R_{12}$  es especialmente uno con 6 átomos de carbono, tal como fenilo, que puede estar sustituido por alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como cloro, ó trifluormetilo.

Un resto arilo-alquilo inferior  $R_{12}$  es especialmente uno donde la parte alquilo inferior tiene el significado



5 arriba indicado y la parte arilo es fenilo sustituido por alquilo inferior, tal como metilo, alcoxi inferior, tal como metoxi, halógeno, tal como cloro, ó trifluormetilo ó es especialmente fenilo sin sustituir, tal como bencilo o l-feniletilo.

10 Un resto halógeno-alquilo inferior  $R_{12}$  es especialmente un resto alquilo inferior llevando uno, dos o tres átomos de halógeno, donde la parte alquilo inferior tiene el significado arriba indicado, tal como especialmente halógenometilo, por ejemplo, trifluormetilo, clorometilo, diclorometilo y triclorometilo.

15 Un resto alquiltio inferior-alquilo inferior  $R_{12}$  es especialmente uno donde la parte alquilo inferior y la parte alquilo inferior de la parte alquiltio inferior tienen los significados indicados para la parte alquilo inferior más arriba, tal como metiltiométilo y 2-metiltio-etilo.

Un resto alqueniltio inferior-alquilo inferior  $R_{12}$  contiene, por ejemplo, uno de los restos de alquenilo inferior más arriba mencionados y es, por ejemplo, aliltiométilo.

20 Un resto halógeno-alquiltio inferior-alquilo inferior  $R_{12}$  es especialmente uno como indicado para el resto alquiltio inferior-alquilo inferior  $R_{12}$  que lleva uno, dos o tres átomos de halógeno, tal como 2,2,2-trifluoretiltio-metilo.

25 Un resto fenilalquiltio inferior-alquilo inferior  $R_{12}$  es especialmente uno donde las partes de alquilo inferior tienen el significado de arriba, tal como benciltio-metilo.

30 Un resto heterocicloalquilo inferior-alquilo es, por ejemplo, uno con uno o varios heteroátomos en un anillo de 3 a 10 miembros, especialmente en un anillo de 5 miembros,



tal como, por ejemplo, un resto furfurilo ó un resto pirroli-  
lo, y una parte alquilo inferior que tiene hasta 7 átomos de  
carbono, ante todo hasta 4 átomos de carbono, tal como etilo,  
n-propilo, butilo recto o ramificado, enlazado en posición ar-  
bitraria, pentilo, hexilo ó heptilo y, ante todo metilo.

Un resto alquilenno inferior formado por  $R_{12}$  y  $R_{13}$   
juntos es especialmente uno con hasta 7, ante todo hasta 6  
átomos de carbono y especialmente como mínimo con 2, especial-  
mente como mínimo con 4 átomos de carbono en la cadena alqui-  
leno, tal como 1,5-pentileno y 3-metil-1,5-pentileno.

Un átomo de halógeno  $R_{14}$  es bromo, iodo o fluor y  
especialmente cloro.

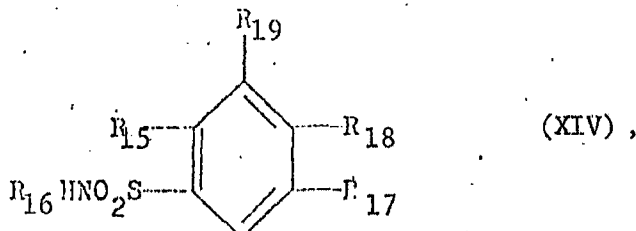
De estos compuestos de fórmula XIII son de mencionar  
especialmente:

- 15 3-etil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-  
1,1-dióxido, 3-triclorometil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-  
1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, 3-bencil-6-trifluormetil-  
7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, 2-  
metil-3-(2,2,2-trifluoretiltiometil)-6-cloro-7-sulfamil-3,4-  
20 dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, 3-(2,2,2-trifluor-  
etiltiometil)-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotia-  
diazina-1,1-dióxido, 3-(5-norbornen-2-il)-6-cloro-7-sulfamil-  
3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, 2-metil-3-clo-  
rometil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-  
25 1,1-dióxido, 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotia-  
diazina-1,1-dióxido, 3-diclorometil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihi-  
dro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, 3-ciclopentilmetil-6-  
cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxi-  
do, 6-trifluormetil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotia-  
30 zina-1,1-dióxido y 3-isobutil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-



1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido.

Bencenosulfonamidas especialmente adecuadas son aquellas de fórmula XIV



5 en la que  $R_{15}$  significa halógeno, alquilo inferior o trifluor-  
metilo,  $R_{16}$  significa hidrógeno, alquilo inferior, fenil-al-  
quilo inferior, fenilo en caso dado sustituido por alcoxi in-  
ferior o amino, o pirrolidinometilo, piperidinometilo, piperaz-  
inometilo, morfolinometilo o tiomorfolinometilo,  $R_{17}$  signifi-  
10 ca carboxilo, carbamoilo, carbamoilo N-mono- ó -di-sustituido,  
sulfamoilo, sulfamoilo N-mono- ó N-di-sustituido, alquilo in-  
ferior-sulfonilo, ó un isoindolinilo ó está unido con el res-  
to  $R_{18}$ ,  $R_{18}$  significa hidrógeno, alquilo inferior, amino, ami-  
no mono- ó di-sustituido, y  $R_{19}$  significa hidrógeno o halóge-  
15 no.

Un resto alquilo inferior  $R_{15}$ ,  $R_{16}$  ó  $R_{18}$  es espe-  
cialmente uno de los arriba mencionados, ante todo metilo.

Un resto aminofenilo  $R_{16}$  es especialmente un resto  
monoaminofenilo, tal como 4-aminofenilo.

20 Un resto carbamoilo N-mono-sustituido  $R_{17}$  es espe-  
cialmente un resto N-alquilo inferior-carbamoilo, donde el  
alquilo inferior tiene el significado de arriba, tal como el  
resto N-metil-carbamoilo, ó un resto carbamoilo N-amino-susti-  
tuido, siendo el grupo amino especialmente dialquilo inferior  
25 amino, tal como dimetilamino ó alquilideno inferior-amino, tal  
como pirrolidino, piperidino ó 2,6-dimetilpiperidino, tal como



por ejemplo, el resto N-(2,6-dimetilpiperidino)-carbamoilo.

Un resto carbamoilo N-di-sustituido  $R_{17}$  es especialmente un resto N-dialquilo inferior-carbamoilo, donde el alquilo inferior tiene los significados de arriba, tal como el resto N,N-dimetil-carbamoilo.

5

Un resto sulfamoilo N-mono-sustituido  $R_{17}$  es especialmente un resto N-alquilo inferior-sulfamoilo, donde el alquilo inferior tiene el significado de arriba, tal como N-metil-sulfamoilo, un resto N-furfuril- ó N-tetrahidrofurfuril-sulfamoilo, tal como N-furfuril-sulfamoilo, N-tetrahidrofurfuril-sulfamoilo, N-(2-metiltetrahidrofurfurilo)-sulfamoilo y N-(2-metil-4-oxo-tetrahidrofurfuril)-sulfamoilo.

10

Un resto sulfamoilo N-di-sustituido  $R_{17}$  es especialmente un resto N,N-dialquilo inferior-sulfamoilo, donde el alquilo inferior tiene el significado de arriba, tal como N,N-dimetil-sulfamoilo, un resto N,N-alquileno inferior-sulfamoilo, donde alquileno inferior tiene especialmente el significado de arriba, tal como piperidino-sulfonilo, un resto N-alquilo inferior-N-carboxialquilo inferior-sulfamoilo, donde las partes de alquilo inferior tienen el significado de arriba, tal como N-metil-N-carboximetil-sulfamoilo, un resto N-alquilo inferior-N-furfuril-sulfamoilo, donde el alquilo inferior tiene el significado de arriba, tal como N-metil-N-furfuril-sulfamoilo, ó un resto N-alquilo inferior-N-tetrahidrofurfuril-sulfamoilo, donde el alquilo inferior tiene el significado de arriba, tal como N-metil-N-(2-metil-tetrahidrofurfuril)-sulfamoilo y N-metil-N-(2-metil-4-oxo-tetrahidrofurfuril)-sulfamoilo.

15

20

25

30

Un resto alquilo inferior-sulfonilo  $R_{17}$  es especialmente uno donde la parte alquilo inferior tiene el significa-



do arriba indicado, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo y n-butilsulfonilo.

Un resto isoindolinilo  $R_{17}$  es especialmente un resto 1-isoindolinilo con un grupo 3-hidroxi y un grupo 1-oxo, tal como 3-hidroxi-1-oxo-isoindolinil-(3).

Los restos  $R_{17}$  enlazados con el resto  $R_{18}$  son especialmente restos de carbamoilo  $R_{17}$  que están enlazados con un grupo amino  $R_{18}$  ó un grupo alquilo inferior  $R_{18}$ , tal como el 1-oxo-2-ciclohexil-2-aza-propileno-(1,3) y 1-oxo-2,4-bis-aza-3-etil-butileno-(1,4).

Un grupo amino mono-sustituido  $R_{18}$  es especialmente un grupo alquilo inferior-amino, donde el alquilo inferior tiene el significado de arriba, tal como metilamino, ó tetrahidrofurfurilamino o especialmente furfurilamino o bencilamino.

Un grupo amino di-sustituido  $R_{18}$  es especialmente un grupo dialquilo inferior-amino, donde el alquilo inferior tiene el significado de arriba, tal como dimetilamino, ó un grupo di-(fenil-alquilo inferior)-amino, donde la parte alquilo inferior tiene el significado de arriba, tal como di-bencilamino.

Un átomo de halógeno  $R_{19}$  es bromo, iodo, fluor o especialmente cloro.

De los compuestos de fórmula XIV son de destacar especialmente aquellos en los cuales  $R_{15}$  es cloro,  $R_{16}$  es aminofenilo, metilo o especialmente hidrógeno,  $R_{17}$  es carbóxilo, carbamoilo, N-metil-carbamoilo, N-(2,6-dimetil-piperidino)-carbamoilo, 3-hidroxi-1-oxo-isoindolinilo-(3) ó N-metil-N-(2-metil-tetrahydro-furfuril)-sulfamoilo o junto con  $R_{18}$  es 1-oxo-2-ciclohexil-2-aza-propileno-(1,3) ó 1-oxo-2,4-bis-aza-3-etil-butileno-(1,4),  $R_{18}$  es hidrógeno o furfurilamino y  $R_{19}$



es hidrógeno.

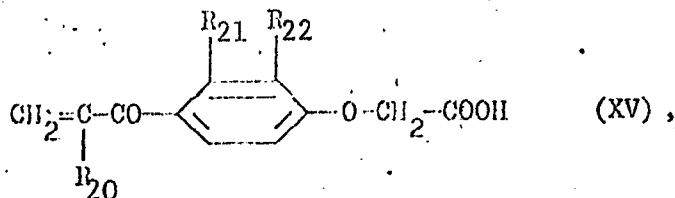
De los compuestos de fórmula XIV son de mencionar especialmente:

2-cloro-5-N-metil-sulfonamido-benceno-sulfonamida, 2-cloro-5-  
5 N,N-dimetilsulfonamido-benceno-sulfonamida, 2-cloro-5-piperi-  
dinosulfonil-benceno-sulfonamida, 2-cloro-5-(N-carboximetil-  
N-metil)-sulfonamido-benceno-sulfonamida, 2-cloro-5-(N-furfu-  
ril-sulfonamido)-benceno-sulfonamida, 2-cloro-5-(N-tetrahydro-  
furfuril-sulfonamido)-benceno-sulfonamida, 2-cloro-5-(N-me-  
10 til-N-(2-metil-4-oxo-tetrahydrofurfuril)-sulfonamido)-benceno-  
sulfonamida, 4,5-diclorobenceno-1,3-disulfonamida, 4-cloro-6-  
metilbenceno-1,3-disulfonamida, 4-cloro-6-aminobenceno-1,3-  
disulfonamida, 2-cloro-5-metilsulfonil-benceno-sulfonamida,  
2-cloro-5-etilsulfonil-benceno-sulfonamida, 2-cloro-5-n-butil-  
15 sulfonil-benceno-sulfonamida, 2-metil-5-etilsulfonil-benceno-  
sulfonamida, 2-metil-5-metilsulfonil-benceno-sulfonamida, 2-  
metil-5-n-butilsulfonil-benceno-sulfonamida, 2-cloro-4-(N,N-  
dibencilamino)-5-carboxil-benceno-sulfonamida, 2-furfurilami-  
no-4-cloro-5-N-(p-aminofenil)-sulfamoil-ácido benzoico, ácido  
20 2-furfurilamino-4-cloro-5-N-(o-aminofenil)-sulfamoil-benzoico  
y especialmente el ácido 3-sulfonamido-4-cloro-benzoico, 3-  
sulfonamido-4-cloro-benzamida, 3-(N-metilsulfamoil)-4-cloro-  
N-metil-benzamida, 1-cloro-4-(N-metil-N-(2-metiltetrahydro-  
furfuril)-sulfamoil)-bencenosulfonamida, 1,3-disulfamoil-4-  
25 clorobenceno, 2-cloro-5-(3-hidroxi-1-oxo-isoindolinil-(3))-ben-  
ceno-sulfonamida, 2-etil-4-oxo-6-sulfamoil-7-cloro-1,2,3,4-  
tetrahydro-quinazolina, 1-oxo-2-ciclohexil-5-cloro-6-sulfamoil-  
1,2-dihidroisoindol, 2-cloro-5-(N-(2,6-dimetilpiperidino)-car-  
bamoil)-bencenosulfonamida, 2-cloro-4-furfurilamino-5-carboxil-  
30 bencenosulfonamida y 2-cloro-4-bencilamino-5-carboxil-benceno-



sulfonamida.

Acidos fenoxiacéticos especialmente adecuados son aquellos de fórmula XV



5 en la que  $\text{R}_{20}$  es alquilo inferior,  $\text{R}_{21}$  es halógeno o alquilo inferior y  $\text{R}_{22}$  es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior o donde  $\text{R}_{21}$  y  $\text{R}_{22}$  juntos representan but-1,3-dienileno-(1,4).

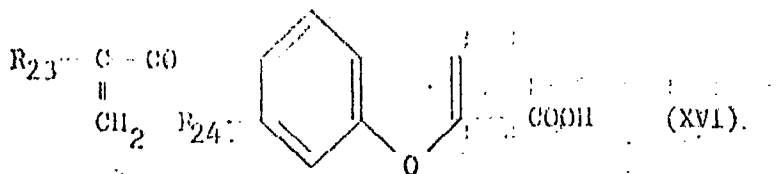
10 Un resto alquilo inferior  $\text{R}_{20}$  es especialmente uno con 2 - 7, ante todo 2 - 4 átomos de carbono, tal como uno de los restos arriba mencionados y preferentemente uno de estos restos sin ramificar, tal como n-propilo, n-butilo y especialmente etilo.

Un átomo de halógeno  $\text{R}_{21}$  ó  $\text{R}_{22}$  es bromo, iodo o fluor y, especialmente cloro.

15 Un resto alquilo inferior  $\text{R}_{21}$  ó  $\text{R}_{22}$  es especialmente uno con hasta 7, ante todo hasta 4 átomos de carbono, tal como especialmente metilo.

20 Como compuestos adecuados de fórmula XV son de mencionar especialmente el ácido [2,3-dimetil-4-(2-metilen-butiril)-fenoxi]-acético, el ácido [2-metil-3-cloro-4-(2-metilen-butiril)-fenoxi]-acético, el ácido [4-(2-metilen-butiril)-1-naftoxi]-acético y especialmente el ácido [2,3-dicloro-4-(2-metilen-butiril)-fenoxi]-acético.

25 Acidos benzofuran-2-carboxílicos especialmente adecuados son aquellos de fórmula XVI



en la que  $R_{23}$  significa alquilo inferior y  $R_{24}$  significa alquilo inferior o alcoxi inferior.

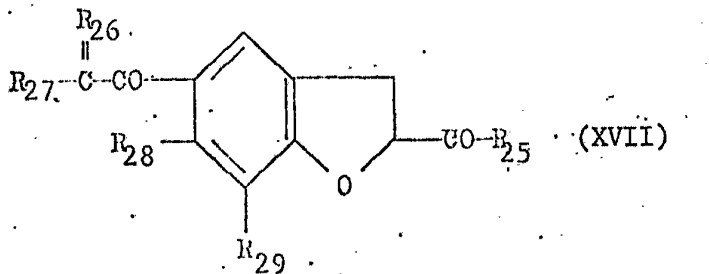
5 Un resto alquilo inferior  $R_{23}$  es especialmente uno con 2-7, ante todo 2 - 4 átomos de carbono, tal como uno de los arriba mencionados y, preferentemente, un resto de estos sin ramificar, tal como etilo.

10 Un resto alquilo inferior  $R_{24}$  es especialmente uno con hasta 7, ante todo con hasta 4 átomos de carbono, como arriba mencionados, y especialmente metilo,

Un resto alcoxi inferior  $R_{24}$  es especialmente uno en el que la parte alquilo tiene el significado de arriba, tal como metoxi.

15 Como compuestos adecuados de fórmula XVI son de mencionar especialmente el ácido 5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico, el ácido 5-(2-metilen-butiril)-6-metoxi-benzofuran-2-carboxílico y el ácido 5-(2-metilen-propionil)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico.

20 Acidos benzofuran-2,3-dihidro-2-carboxílicos especialmente adecuados son aquellos de fórmula XVII



donde  $R_{25}$  significa hidroxí, alcoxi, cicloalcoxi o arilalcoxi  $R_{26}$  representa dos átomos de hidrógeno o alquilideno inferior,



$R_{27}$  es alquilo inferior,  $R_{28}$  es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior ó alcoxi inferior y  $R_{29}$  es hidrógeno o alquilo inferior.

5 Un resto alcoxi  $R_{25}$  es especialmente uno con 1 - 18 especialmente 1 - 12 átomos de carbono, tal como uno de los arriba mencionados, tal como especialmente metoxi, etoxi, n-butoxi, 2-hexiloxi y n-deciloxi.

10 Un resto cicloalcoxi  $R_{25}$  es especialmente uno con 3 - 8, especialmente 5 - 7 átomos de carbono de anillo y especialmente con hasta 10, ante todo con hasta 8 átomos de carbono, tal como ciclopentiloxi y ciclohexiloxi.

Un resto arilalcoxi  $R_{25}$  es especialmente fenilalcoxi inferior, donde la parte alquilo inferior tiene el significado de arriba, tal como benciloxi.

15 Un resto alquilideno inferior  $R_{26}$  es especialmente uno con hasta 7, especialmente con hasta 4 átomos de carbono, tal como metileno y etilideno.

20 Un resto alquilo inferior  $R_{27}$  es especialmente uno con hasta 7, especialmente hasta 4 átomos de carbono, tales como especialmente tales restos de cadena recta, tal como metilo, n-propilo, n-butilo y especialmente etilo.

Un átomo de halógeno  $R_{28}$  es bromo, iodo y especialmente fluor o muy especialmente cloro.

25 Un resto alquilo inferior  $R_{28}$  ó  $R_{29}$  es especialmente uno con hasta 7, especialmente con hasta 4 átomos de carbono, tal como uno de los arriba mencionados, ante todo metilo.

Un resto alcoxi inferior  $R_{28}$  es especialmente uno con hasta 7, especialmente con hasta 4 átomos de carbono, tal como uno de los arriba mencionados, ante todo metoxi.

30 De los compuestos de fórmula XVII son especialmente adecuados aquellos donde  $R_{25}$  es hidroxilo,  $R_{26}$  es metileno o



etilideno,  $R_{27}$  es alquilo de cadena recta con 1 - 4 átomos de carbono,  $R_{28}$  es metilo, metoxi, cloro o fluor y  $R_{29}$  es hidrógeno o metilo.

De los compuestos de fórmula XVII sean destacados:

- 5 ácido 5-(2-metilen-butiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, 5-(2-metilen-butiril)-6-fluor-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, 5-(2-metilen-butiril)-6-cloro-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, 5-(2-metilen-propionil)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, 2-(2-metilen-hexanoil)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, 5-(2-metilen-vale-  
10 ril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, 5-(2-metilen-propionil)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, 5-(2-etiliden-butiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico; el 5-(2-metilenbutiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-car-  
15 boxilato de metilo, 5-(2-metilenbutiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofurano-2-carboxilato de etilo, 5-(2-metilenbutiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de n-butilo, 5-(2-metilenbutiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de 2-hexilo, 5-(2-metilenbutiril)-6-metil-2,3-dihidro-  
20 benzofuran-2-carboxilato de n-decilo, 5-(2-metilenbutiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de ciclopentilo, 5-(2-metilenbutiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de ciclohexilo, 5-(2-metilenbutiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de bencilo, 5-(2-metilenbutiril)-7-  
25 metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de metilo, 5-(2-metilenbutiril)-6-cloro-7-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de metilo, 5-(2-metilenpropionil)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de metilo; 5-(2-metilen-valeril)-  
6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de metilo, 5-(2-  
30 metilen-3-metil-butiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-car-



boxilato de metilo, y 5-(2-metilenbutiril)-6-fluor-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de metilo y, especialmente el ácido 5-(2-metilenbutiril)-6,7-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, el ácido 5-(2-metilen-3-metil-butiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, el ácido 5-(2-metilenbutiril)-6-cloro-7-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico.

Preparados farmacéuticos especialmente valiosos son la 1-{1-β-(m-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1-β-(p-aliloxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1-β-(p-acetamido-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1-β-(p-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1-β-(o-alilfenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1-β-(o-clorofenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1-β-(o-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-metil-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1-β-(o,p-dimetoxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1-β-(o,p-diclorofenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) ó la 1-{1-β-(o-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona junto con el 1,4-dihidrazinoftalazinsulfato, el 2-bencil-4,5-imidazolin-hidrocloruro, el 2-(N-p-tolil)-N-(m-oxifenil)-aminometil-imidazolin-hidrocloruro, el 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-carboxamidin-sulfato o especialmente con el ácido 1-α-amino-α-metil-β-(3,4-dihidroxifenil)-propiónico ó que contienen el β-(1-azaciclooctil)-etilguanidin-sulfato.

Muy especialmente valiosos son los preparados farmacéuticos que contienen la 1-{1-β-(o-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1-β-



(m-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2); la 1-{1- $\bar{3}$ -(p-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(p-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2),  
 5 la 1-{1- $\bar{3}$ -(p-acetamido-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(o-alil-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) junto con el ácido 1- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)-propiónico ó con el  $\beta$ -(1-azaciclooctil)-etilguanidin-sulfato.

10 De valor muy especial son los preparados farmacéuticos que contienen la 1-{1- $\bar{3}$ -(o-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) junto con el ácido 1- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxifenil)-propionico ó el  $\beta$ -(1-azaciclooctil)-etilguanidin-sulfato.

15 Entre los preparados farmacéuticos que contienen un compuesto de fórmula I junto con un diurético son especialmente valiosos los siguientes:

Los preparados que contienen la 1-{1- $\bar{3}$ -(m-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(p-aliloxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(p-acetamido-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(p-hidroxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(o-alilfenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(o-clorofenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(o-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-metilpiperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{2}$ -(o,p-dimetoxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-  
 20  
 25  
 30 {1- $\bar{3}$ -(p-,p-diclorofenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)} -



imidazolidinona-(2) ó la 1-{1- $\bar{3}$ -(o-metoxi-fenoxi)-hidroxi-1-propil-7-piperidil-(4)}-imidazolidinona junto con 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, 6-trifluormetil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido y 2-benciltiometil-6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido ó junto con 3-etil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, 3-triclorometil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, 3-bencil-6-trifluormetil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, 2-metil-3-(2,2,2-trifluoretiltiometil)-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, 3-(2,2,2-trifluoretiltiometil)-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, 3-(5-norbornen-2-il)-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, 2-metil-3-clorometil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, 3-diclorometil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, 3-ciclopentilmetil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, 6-trifluormetil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido ó 3-isobutil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido ó junto con 2-cloro-5-N-metil-sulfonamido-benceno-sulfonamida, 2-cloro-5-N,N-dimetilsulfonamido-benceno-sulfonamida, 2-cloro-5-piperidinosulfonil-benceno-sulfonamida, 2-cloro-5-(N-carboxi-metil-N-metil)-sulfonamido-benceno-sulfonamida, 2-cloro-5-(N-furfuril-sulfonamido)-benceno-sulfonamida, 2-cloro-5-(N-tetrahidrofurfuril-sulfonamido)-benceno-sulfonamida, 2-cloro-5-(N-metil-N-(2-metil-4-oxo-tetrahidrofurfuril)-sulfonamido)-benceno-sulfonamida, 4,5-diclorobenceno-1,3-sulfonamida, 4-cloro-6-metilbenceno-1,3-



disulfonamida, 4-cloro-6-aminobenceno-1,3-disulfonamida, 2-cloro-5-metilsulfonil-benceno-sulfonamida, 2-cloro-5-etilsulfonil-benceno-sulfonamida, 2-cloro-5-n-butilsulfonil-benceno-sulfonamida, 2-metil-5-etilsulfonil-benceno-sulfonamida, 2-metil-5-metilsulfonil-benceno-sulfonamida, 2-metil-5-n-butilsulfonil-benceno-sulfonamida, 2-cloro-4-(N,N-dibencilamino)-5-carboxil-benceno-sulfonamida, ácido 2-furfuril-amino-4-cloro-5-N-(p-aminofenil)-sulfamoil-benzoico, ácido 2-furfuril-amino-4-cloro-5-N-(o-aminofenil)-sulfamoil-benzoico y especialmente el ácido 3-sulfonamido-4-cloro-benzoico; 3-sulfonamido-4-clorobenzamida, 3-(N-metilsulfamoil)-4-cloro-N-metil-benzamida, 1-cloro-4-(N-(2-metiltetrahydrofurfuril)-sulfamoil)-bencenosulfonamida, 1,3-disulfamoil-4-clorobenceno, 2-cloro-5-(3-hidroxi-1-oxo-isoindolil-(3))-benceno-sulfonamida, 2-etil-4-oxo-6-sulfamoil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahydro-quinazolina, 1-oxo-2-ciclohexil-5-cloro-6-sulfamoil-1,2-dihidro-isoindol, 2-cloro-5-(N-(2,6-dimetilpiperidino)-carbamoil)-bencenosulfonamida, 2-cloro-4-furfuril-amino-5-carboxil-bencenosulfonamida y 2-cloro-4-bencilamino-5-carboxil-benceno-sulfonamida o junto con ácido (2,3-dimetil-4-(2-metilen-butiril)-fenoxi)-acético, ácido (2-metil-3-cloro-4-(2-metilen-butiril)-fenoxi)-acético, ácido (4-(2-metilen-butiril)-1-naftoxi)-acético ó ácido (2,3-dicloro-4-(2-metilen-butiril)-fenoxi)-acético, o junto con ácido 5-(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico, ácido 5-(2-metilen-butiril)-6-metoxi-benzofuran-2-carboxílico ó ácido 5-(2-metilen-propionil)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico ó junto con ácido 5-(2-metilen-butiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, ácido 5-(2-metilen-butiril)-6-fluor-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, ácido 5-(2-metilen-butiril)-6-cloro-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico,



ácido 5-(2-metilen-propionil)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-  
2-carboxílico, ácido 5-(2-metilen-hexanoil)-6-metil-2,3-dihidro-  
benzofuran-2-carboxílico, ácido 5-(2-metilen-valeril)-6-  
metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, ácido 5-(2-meti-  
5 lenpropionil)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico,  
ácido 5-(2-etiliden-butiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-  
2-carboxílico; 5-(2-metilenbutiril)-6-metil-2,3-dihidro-ben-  
zofuran-2-carboxilato de metilo, 5-(2-metilenbutiril)-6-metil-  
2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato de etilo, 5-(2-metilenbu-  
10 tiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de n-bu-  
tilo, 5-(2-metilenbutiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-  
carboxilato de 2-hexilo, 5-(2-metilenbutiril)-6-metil-2,3-di-  
hidro-benzofuran-2-carboxilato de n-decilo, 5-(2-,etilenbuti-  
15 ril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de ciclo-  
pentilo, 5-(2-metilenbutiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-  
2-carboxilato de ciclohexilo, 5-(2-metilenbutiril)-6-metil-  
2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de bencilo, 5-(2-metilen-  
butiril)-7-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de meti-  
lo, 5-(2-metilenbutiril)-6-cloro-7-metil-2,3-dihidro-benzofu-  
20 ran-2-carboxilato de metilo, 5-(2-metilenpropionil)-6-metil-  
2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de metilo, 5-(2-metilen-  
valeril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de me-  
tilo, 5-(2-metilen-3-metil-butiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzo-  
furan-2-carboxilato de metilo, y 5-(2-metilenbutiril)-6-fluor-  
25 2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxilato de metilo y, especialmen-  
te el ácido 5-(2-metilbutiril)-6,7-dimetil-2,3-dihidro-benzo-  
furan-2-carboxílico, el ácido 5-(2-metilen-3-metil-butiril)-6-  
metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, el ácido 5-(2-me-  
tilenbutiril)-6-cloro-7-metil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carbo-  
30 xílico.



De especial valor son aqui los preparados que contienen la 1-{1- $\bar{3}$ -(o-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(m-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-  
5 {1- $\bar{3}$ -(p-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(p-hidroxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(p-acetamido-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), la 1-{1- $\bar{3}$ -(o-alilfenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) junto con el 6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, 6-trifluormetil-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido ó 2-benciltiometil-6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido ó junto con 2-metil-3-clorometil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-  
10 benzotiadiazina-1,1-dióxido, 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, 3-diclorometil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, 3-benciltiometil-6-cloro-7-sulfamil-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, 3-ciclopentilmetil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-  
15 benzotiadiazina-1,1-dióxido, 6-trifluormetil-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido ó 3-isobutil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido, ó junto con el ácido 3-sulfonamido-4-cloro-benzoico, 3-sulfonamido-4-cloro-benzamida, 3-(N-metilsulfamoil)-4-cloro-N-metilbenzamida, 1-cloro-4- $\bar{N}$ -metil-N-(2-metil-tetrahidrofurfuril)-sulfamoil}-bencenosulfonamida, 2-cloro-5- $\bar{3}$ -hidroxi-1-oxo-isoindolil-(3)-benceno-sulfonamida, 2-etil-4-oxo-6-sulfamoil-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-quinazolina, 1-oxo-2-ciclohexil-5-cloro-6-sulfamóil-1,2-dihidroisindol, 2-cloro-5- $\bar{N}$ -(2,6-dimetilpiperidino)-carbamoil}-bencenosulfonamida, 2-cloro-4-furfu-



rilamino-5-carboxil-bencenosulfonamida ó 2-cloro-4-bencilami-  
no-5-carboxil-bencenosulfonamida, ó junto con ácido [2,3-di-  
metil-4-(2-metilen-butiril)-fenoxi]-acético, ácido [2-metil-3-  
cloro-4-(2-metilenbutiril)-fenoxi]-acético, ácido [4-(2-meti-  
5 len-butiril)-1-naftoxi]-acético ó ácido [2,3-dicloro-4-(2-meti-  
len-butiril)-fenoxi]-acético o junto con ácido 5-(2-metilen-  
butiril)-6,7-dimetil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico, áci-  
do 5-(2-metilen-3-metil-butiril)-6-metil-2,3-dihidro-benzofu-  
ran-2-carboxílico ó ácido 5-(2-metilen-butiril)-6-cloro-7-me-  
10 til-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico o junto con ácido 5-  
(2-metilen-butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico, ácido  
5-(2-metilen-butiril)-6-metoxi-benzofuran-2-carboxílico ó  
ácido 5-(2-metilen-propionil)-6-metil-benzofuran-2-carboxíli-  
co.

15 Un objeto muy especial de la invención son los pre-  
parados farmacéuticos que contienen la 1-[1-3-(o-metoxi-fe-  
nox)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)-imidazolidinona-(2)  
junto con 1-oxo-3-(3-sulfamil-4-cloro-fenil)-3-hidroxiisoin-  
dolina, 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-  
20 1,1-dióxido, 3-ciclopentilmetil-6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihi-  
dro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido ó ácido 5-(2-metilen-  
butiril)-6-metil-benzofuran-2-carboxílico.

Los ejemplos siguientes explican la invención sin  
por ello limitarla. Las temperaturas se indican en grados cen-  
25 tigrados.

Ejemplo 1

Una solución de 10 g de 1-(o-metoxi-fenoxi)-2,3-  
epoxi-propano y 10 g de 1-[piperidil-(4)]imidazolidinona-(2)  
en 50 cc de etanol se calienta durante 4 horas a 80° y después



se evapora en vacío. El residuo se disuelve en 100 cc de ácido clorhídrico 2-n, se extrae con éter y la fase acuosa se pone alcalina mediante adición de lejía sódica 10-n. Se precipita la 1-{1- $\beta$ -(o-metoxi-fenoxy)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) que, después de recrystalizar en etanol, funde a 138°. El hidrocioruro funde a 158 - 160°.

La 1- $\beta$ -piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) empleada como producto de partida se puede obtener como sigue:

A una solución de 47 g de 4-aminopiperidina en 200 cc de dimetilformamida se gotean 55 g de  $\beta$ -cloroetilisocianato y se agita durante 1 hora. Al agregar 400 cc de agua se precipita la 4-(4-piperidil)-N'- $\beta$ -cloroetil-úrea que, después de recrystalizar en alcohol-agua funde a 120 - 122°.

66 g de N-(4-piperidil)-N'- $\beta$ -cloroetil-úrea se calientan bajo reflujo durante 2 horas con una solución de 12 g de etilato sódico en 400 cc de etanol. Se precipita la 1-(4-piperidil)-imidazolidinona-(2) que funde a 205 - 206°.

15 g de 1-(4-piperidil)-imidazolidinona-(2) se hidrogenan en 150 cc de alcohol en presencia de 1,5 g de rutenio-carbón (al 10 %) a 150° y una presión de 150 mm/kg. Terminada la recepción de hidrógeno se separa el catalizador por filtración, se evapora hasta sequedad y se recrystaliza en cloruro metilénico-éter de petróleo. Se obtiene la 1- $\beta$ -piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) en cristales del p.f. 154 - 158°.

#### 25 Ejemplo 2

15 g de 1-(m-metoxi-fenoxy)-2,3-epoxi-propano y 15 g de 1- $\beta$ -piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) se calientan durante 4 horas en 30 cc de etanol a 80° y después se evapora en vacío. El residuo se saponiza con 100 cc de ácido clorhídri-



co y se extrae con éter. Después se pone la capa acuosa alcalina mediante adición de lejía sódica 10-n y se extrae con cloruro metilénico. Después de evaporar el disolvente se obtiene la 1-{1- $\bar{3}$ -(m-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) como aceite viscoso, cuyo fumarato funde a 192 - 193°.

### Ejemplo 3

Una solución de 15 g de 1-(p-aliloxi-fenoxi)-2,3-epoxi-propano y 15 g de 1- $\bar{3}$ -piperidil-(4)-imidazolidinona-(2) en 30 cc de alcohol se calienta durante 4 horas a 90° y a continuación se evapora en vacío. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico 2-n, se extrae con éter y a la fase acuosa se le agrega lejía sódica 10-n hasta que la reacción sea alcalina. Después de extraer con cloruro metilénico y evaporar el disolvente queda la 1-{1- $\bar{3}$ -(p-aliloxifenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) que, después de recristalizar en etanol funde a 132 - 133°. El metanosulfonato funde a 154 - 157°.

### Ejemplo 4

10 g de 1-{1- $\bar{3}$ -(p-benciloxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) se hidrogenan en 200 cc de metanol en presencia de 1 g de carbón de paladio (al 5 %) a temperatura ambiente y presión normal. Terminada la recepción de hidrógeno el catalizador se separa por filtración y el disolvente se evapora. Queda la 1-{1- $\bar{3}$ -(p-hidroxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2), cuyo hidrocloreuro funde a 238°.



Ejemplo 5

Calentando 15 g de 1-(p-benciloxi-fenoxi)-2,3-epoxi-propano y 15 g de 1-(4-piperidil)-2-imidazolidinona en 30 cc de etanol a 80° y evaporando a continuación el disolvente se obtiene la 1-{1-β-(p-benciloxifenil)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) que funde a 166°.

Ejemplo 6

Una mezcla de 15 g de 1-(p-acetamino-fenoxi)-2,3-epoxi-propano, 15 g de 1-(4-piperidil)-2-imidazolidinona y 30 cc de alcohol se calienta durante 3 horas a 80° y después se evapora en vacío. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico 2-n, se extrae con éter y entonces la fase acuosa se pone alcalina mediante adición de lejía sódica 10-n. Se precipita la 1-{1-β-(p-acetamido-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) que, después de re-cristalizar en etanol, funde a 162 - 165°. El hidrocioruro funde a 257. - 259°.

Ejemplo 7

Una mezcla de 15 g de 1-(o-alil-fenoxi)-2,3-epoxi-propano, 15 g de 1-(4-piperidil)-2-imidazolidinona y 30 cc de alcohol se calienta durante 4 horas a 80° y a continuación se evapora. El residuo se disuelve en 200 cc de ácido clorhídrico 2-n, se extrae con éter y la fase acuosa se pone alcalina con lejía sódica 10-n. La 1-{1-β-(o-alil-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) se precipita como aceite. El hidrocioruro funde a 186 - 189°.

Ejemplo 8

Una mezcla de 15 g de 1-(o-aliloxi-fenoxi)-2,3-epo-



xi-propano, 15 g de 1-(4-piperidil)-2-imidazolidinona y 45 cc de etanol se calienta durante 4 horas a 90° y después se evapora en vacío. El residuo se disuelve en 200 cc de ácido clorhídrico 2-n, se extrae con éter y mediante adición de lejía sódica concentrada se pone la fase acuosa alcalina. La 1-{1-  
5 /3-(o-aliloxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) precipitada se agita con cloruro metilénico. El aceite que queda después de secar y evaporar el éter se disuelve en 44 cc de etanol. Después de agregar 10,5 g de ácido  
10 ciclohexilsulfamínico se separan cristales del ciclohexilsulfamato que, después de recrystalizar en etanol, funde a 128 - 130°.

#### Ejemplo 9

Una solución de 30 g de 1-(o-metoxi-fenoxi)-2,3-  
15 epoxi-propano y 30 g de 1-{piperidil-(4)}-metil-imidazolidinona en 100 cc de etanol se calienta durante 3 horas a 90° y se evapora en vacío. El residuo se disuelve en 100 cc de ácido clorhídrico 2-n, se extrae con éter y la fase acuosa se pone alcalina mediante adición de lejía sódica 10-n. Después de  
20 extraer con cloruro metilénico y evaporar el disolvente queda la 1-{1-  
/3-(o-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-3-metil-imidazolidinona-(2) como aceite. El hidrocioruro funde, después de recrystalizar en etanol/éter a 172°.  
La 1-{piperidil-(4)}-3-metil-imidazolidinona necesaria como pro  
25 ducto de partida se puede obtener por hidrogenación de 1-(4-piridil)-3-metil-imidazolidinona-(2) con rutenio como catalizador. El compuesto funde a 60 - 64°.



Ejemplo 10

En forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1 se obtiene de 1-(p-N-metilcarbamoil-fenoxi)-2,3-epoxi-propano y 1-[piperidil-(4)]-imidazolidinona-(2) la 1-{1-[3-(p-N-metilcarbamoil-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) que, después de recristalizar en acetato de etilo funde a 180 - 182° y cuyo fumarato neutro, recristalizado en metanol/éter, funde a 194 - 196°.

Ejemplo 11

En forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1 se obtiene de 1-(o-metil-fenoxi)-2,3-epoxi-propano y 1-[piperidil-(4)]-imidazolidinona-(2) la 1-{1-[3-(o-metil-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) del p.f. 114 - 116°.

Ejemplo 12

En forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1 se obtiene de 1-(o-cloro-fenoxi)-2,3-epoxi-propano y 1-[piperidil-(4)]-imidazolidinona-(2) la 1-{1-[3-(o-clorofenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) del p.f. 150 - 151°, cuyo fumarato neutro, recristalizado en metanol/éter, funde a 172 - 173° (bajo sinterización a partir de 170°).

Ejemplo 13

Tabletas, conteniendo 25 mg de 1-{1-[3-(o-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) se pueden obtener, por ejemplo, en la composición siguiente:



Composición

	1- $\{1-\beta$ -(o-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi- 1-propil $\gamma$ -piperidil-(4) $\}$ -imidazolidinona-(2)	25,0 mg
	Lactosa	34,0 mg
5	Fécula de trigo	30,0 mg
	Acido silícico coloidal	5,0 mg
	Talco	5,0 mg
	Estearato de magnesio	1,0 mg
		<hr/> 100,0 mg

10 Preparación

La sustancia activa se mezcla con la lactosa, el ácido silícico coloidal y una parte de la fécula de trigo y la mezcla se pasa a través de un tamíz. Otra parte de la fécula de trigo se engruda con 5 veces su cantidad de agua en el baño María y la mezcla pulverulenta se amasa con este engrudo hasta que se haya formado una masa ligeramente plastica.

15 La masa se pasa a través de un tamiz, se seca y el granulado seco se vuelve a tamizar. Seguidamente se mezcla con la restante fécula de trigo, el talco y el estearato de magnesio y la mezcla se prensa a tabletas de 100 mg de peso con muesca de rotura.

Ejemplo 14

25 Tabletatas conteniendo 15 mg de 1- $\{1-\beta$ -(o-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil $\gamma$ -piperidil-(4) $\}$ -imidazolidinona-(2) y 10 mg de  $\beta$ -(1-azaciclooctil)-etilguanidin-sulfato.

Composición

	1- $\{1-\beta$ -(o-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil $\gamma$ -piperidil-(4) $\}$ -imidazolidinona-(2)	15,0 mg
	$\beta$ -(1-azaciclooctil)-etil-guanidin-sulfato	10,0 mg



	Lactosa	34,0 mg
	Fécula de trigo	30,0 mg
	Acido silícico coloidal	5,0 mg
	Talco	5,0 mg
5	Estearato de magnesio	1,0 mg
		<hr/>
		100,0 mg

Preparación

La sustancia activa se mezcla con la lactosa, el ácido silícico coloidal y una parte de la fécula de trigo y la mezcla se pasa a través de un tamiz. Otra parte de la fécula de trigo se engruda con 5 veces su cantidad de agua en el paño María y la mezcla pulverulenta se amasa con este engrudo hasta que se haya formado una masa ligeramente plástica.

La masa se pasa a través de un tamiz, se seca y el granulado seco se vuelve a tamizar. Seguidamente se mezcla con la restante fécula de trigo, el talco y el estearato de magnesio y la mezcla se prensa a tabletas de 100 mg de peso con muesca de rotura.

Ejemplo 15

Tabletas conteniendo 25 mg de 1-{1- $\beta$ -(o-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) y 25 mg de 6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dióxido

Composición

25	1-{1- $\beta$ -(o-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil}-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2)	25,0 mg
	6-cloro-7-sulfamil-3,4-dihidro-1,2,4-benzotiadiazil-1,1-dióxido	25,0 mg
	Lactosa	34,0 mg



Fécula de trigo	30,0 mg
Acido silícico coloidal	5,0 mg
Talco	5,0 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
	<hr/>
	125,0 mg

5 Preparación

La sustancia activa se mezcla con la lactosa, el ácido silícico coloidal y una parte de la fécula de trigo y la mezcla se pasa a través de un tamíz. Otra parte de la fécula de trigo se engruda con 5 veces su cantidad de agua en el baño María y la mezcla pulverulenta se amasa con este engrudo hasta que se haya formado una masa ligeramente plástica.

La masa se pasa a través de un tamíz, se seca y el granulado seco se vuelve a tamizar. Seguidamente se mezcla con la restante fécula de trigo, el talco y el estearato de magnesio y la mezcla se prensa a tabletas de 125 mg de peso con muesca de rotura.

Ejemplo 16

En forma análoga a como se ha descrito en el ejemplo 1 se obtiene de 1-(2-metoxi-4-N-metilcarbamoil-fenoxi)-2,3-epoxi-propano y 1-[piperidil-(4)]-imidazolidinona-(2) la 1-{1-[3-(2-metoxi-4-N-metilcarbamoil-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil]-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2) que, después de recristalizar en isopropanol, funde a 104 - 107°.

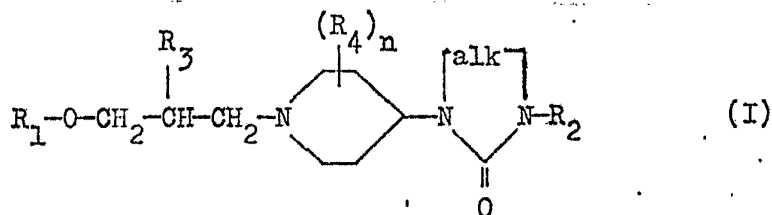
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse contar 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 Patentes presentadas



en Suiza con los Nos. 12539/72 de 24 de agosto de 1.972 y 9670/73 de 3 de Julio de 1.973; acogándose 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 la obtención de nuevos derivados de piperidina; caracterizándose por lo siguiente:

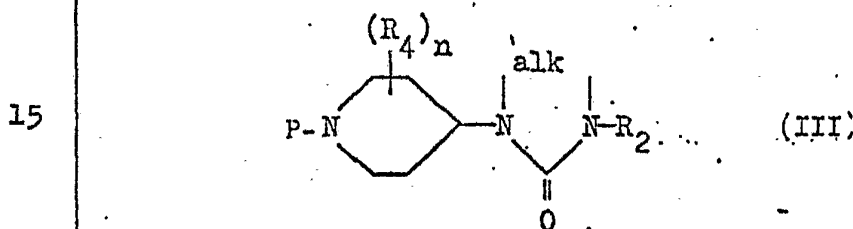
1. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de piperidina de fórmula I



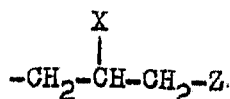
5 en la que R<sub>1</sub> significa un resto arilo, en caso dado sustituido, R<sub>2</sub> significa hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior, acilo ó α-arilalquilo inferior, R<sub>3</sub> significa un grupo hidroxilo libre o sustituido, alk representa un resto alqueno inferior que separa los dos átomos de nitrógeno por 2 ó  
 10 3 átomos de carbono entre si, R<sub>4</sub> significa hidrógeno o alquilo inferior y n representa 1 a 4, y sus sales, caracterizado porque un compuesto de fórmula II



se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, n y alk tienen el significado arriba indicado, uno de los restos Q ó P corresponde al resto





donde X significa un grupo hidroxilo libre o sustituido,  $R_3$  y Z significan un grupo hidroxilo esterizado, capaz de reacción, ó X y Z juntos forman un grupo epoxi, y el otro resto Q ó P significa hidrógeno.

5. 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque un grupo hidroxilo X esterizado, capaz de reacción, en un compuesto de fórmula II ó III es un grupo hidroxilo esterizado por un ácido inorgánico u orgánico.
10. 3. Procedimiento según la reivindicación 1 y 2, caracterizado porque X es un grupo hidroxilo esterizado por hidrácido halogenado o ácido bencenosulfónico.
4. Procedimiento según la reivindicación 1 - 3, caracterizado porque X es cloro, bromo o iodo.
15. 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque dentro del margen de la definición de los productos finales un grupo hidroxilo insustituido, en caso dado existente en el resto arilo, se sustituye o un sustituyente existente en un grupo hidroxilo sustituido se sustituye por otro.
20. 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 5, caracterizado porque en los compuestos obtenidos de fórmula I, donde  $R_1$  es un resto arilo sustituido por un grupo hidroxilo, éste resto se transforma en un resto arilo sustituido por un grupo alcoxi inferior o un grupo alquenilo inferior.
- 25.





7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se preparan piperidinas de fórmula I donde  $R_1$  es un resto fenilo, en caso dado sustituido en la posición o, m y/o p,  $R_2$  es hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, acilo o bencilo,  $R_3$  es un grupo hidroxilo libre, eterado o esterizado,  $R_4$  es hidrógeno o alquilo inferior, n es 1 - 4 y alk representa un resto dimetileno o trimetileno, en caso dado sustituido por alquilo inferior.
- 5.
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se preparan piperidinas de fórmula I donde  $R_1$  es un resto fenilo, en caso dado una o dos veces sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, alquenilo inferior, alqueniloxi inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, un resto carbamoilo, en caso dado sustituido por grupos alquilo inferior, alcoxi inferior-carbonilamino-alquilo inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, acilamino-etnilo, alquiltio inferior-alcoxi inferior, hidroxilo, alcanoilo inferior, alcoxialquilo inferior, alquinilo inferior, alquiltio inferior-alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcanoiloxi inferior, alquiltio inferior, acilamino, ciano, amino, nitró, ureido, en caso dado sustituido y/o alquiniloxi inferior,  $R_2$  es hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior o alcanoilo inferior,  $R_3$  es un grupo hidroxilo libre, un grupo alcanoiloxi inferior o un grupo alcoxi inferior,  $R_4$  es hidrógeno o alquilo inferior, siendo n = 1 y alk representa un resto dimetileno o trimetileno, en caso dado monosustituido por alquilo inferior.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones





- 1 - 6, caracterizado porque se preparan piperidinas de fórmula I, donde  $R_1$  es un resto fenilo sustituido simplemente por alquilo inferior, alcoxi inferior, alquenilo inferior, alquenilo inferior, halógeno, carbamoilo, en caso dado sustituido por grupos alquilo inferior, alcoxi inferior-carbonilamino-alquilo inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, alcanoilamino inferior-etenilo, alquiltio inferior-alcoxi inferior, hidroxip alcanoilo inferior,  $R_2$  es hidrógeno, alquilo inferior alquenilo inferior ó alcanoilo inferior,  $R_3$  es hidroxilibre o alcanoiloxi inferior,  $R_4$  es hidrógeno o alquilo inferior, siendo  $n = 1$  y alk representa un resto dimetileno o trimetileno, en caso dado monosustituido por alquilo inferior.

10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se preparan piperidinas de fórmula I, donde  $R_1$  es un resto fenilo sustituido simplemente por alquilo inferior, alcoxi inferior, alquenilo inferior, alquenilo inferior, alcanoilo inferior, alcanoilo inferior-amino, hidroxil, N-alquilo inferior-carbamoilo ó halógeno,  $R_2$  es hidrógeno o alquilo inferior,  $R_3$  es hidróxi,  $R_4$  es hidrógeno y alk es dimetileno.

11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se preparan piperidinas de fórmula I, donde  $R_1$  es fenilo sustituido simplemente por metilo, metoxil, alilo, aliloxil, hidroxil, acetilamino, propionilo, N-metilcarbamoilo ó cloro,  $R_2$  es hidrógeno o metilo,  $R_3$  es hidroxil,  $R_4$  es hidrógeno y alk es dimetileno.

12. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-6





caracterizado porque se prepara la 1-{1-3-(m-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil/7-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2).

5. 13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1-6, caracterizado porque se prepara la 1-{1-3-(p-aliloxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil/7-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2).

14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se prepara la 1-{1-3-(p-acetamido-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil/7-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2).

10. 15. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se prepara la 1-{1-3-(p-hidroxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil/7-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2).

15. 16. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se prepara la 1-{1-3-(o-alil-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil/7-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2).

17. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se prepara la 1-{1-3-(o-cloro-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil/7-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2).

20. 18. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 6, caracterizado porque se prepara la 1-{1-3-(o-metoxi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil/7-piperidil-(4)}-3-metilimidazolidinona-(2).

19. Procedimiento según una de las reivindicaciones





- 1 - 6, caracterizado porque se prepara la 1-{1/2-(o,p-dimeto-  
xi-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil/-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2)
20. Procedimiento según una de las reivindicaciones  
1 - 6, caracterizado porque se prepara la 1-{1/3-(2-metoxi-  
4-dietil-carbamoilfenoxi)-2-hidroxi-1-propil/-piperidil-(4)}-  
5. imidazolidinona-(2).
21. Procedimiento según una de las reivindicaciones  
1 - 6, caracterizado porque se prepara la 1-{1/3-(2-cloro-  
4-acetaminofenoxi)-2-hidroxi-1-propil/-piperidil-(4)}-imidazo-  
10. lidinona-(2).
22. Procedimiento según una de las reivindicaciones  
1 - 6, caracterizado porque se prepara la 1-{1/3-(2,4-diclo-  
rofenoxi)-2-hidroxi-1-propil/-piperidil-(4)}-imidazolidinona-  
(2),
15. 23. Procedimiento según una de las reivindicaciones  
1 - 6, caracterizado porque se prepara la 1-{1/3-(p-N-metil-  
carbamoil-fenoxi)-2-hidroxi-1-propil/-piperidil-(4)}-imidazo-  
lidinona-(2).
20. 24. Procedimiento según una de las reivindicaciones  
1 - 6, caracterizado porque se preparan la 1-{1/3-(o-metil-  
fenoxi)-2-hidroxi-1-propil/-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2)  
o la 1-{1/3-(2-metoxi-4-N-metilcarbamoil-fenoxi)-2-hidroxi-  
1-propil/-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2).
25. 25. Procedimiento según una de las reivindicaciones  
1 - 6, caracterizado porque se prepara la 1-{1/3-(o-metoxi-  
fenoxi)-2-hidroxi-1-propil/-piperidil-(4)}-imidazolidinona-(2).

~~10~~



26. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de piperidina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 60 hojas escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, 15 NOV. 1975

CIBA-GEIGY, A.G.

L. GÓMEZ ACEBO Y MUÑOZ  
p. a. Firmador L. Gómez Acebo y Muñoz

