

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



⑩ ES	⑪ NUMERO 455-151	⑩ A 1
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

⑩ PRIORIDADES: ⑪ NUMERO 702/76	⑫ FECHA 21-1-1976	⑬ PAIS SUIZA
--------------------------------------	----------------------	-----------------

⑭ FECHA DE PUBLICIDAD	⑮ CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D A61K	⑯ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
-----------------------	----------------------------------------------	-------------------------------------

⑰ TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE N-ARILDIAZACICLOS OXIGENADOS

⑱ SOLICITANTE (S)

CIBA-GEIGY AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza.

⑲ INVENTOR (ES)

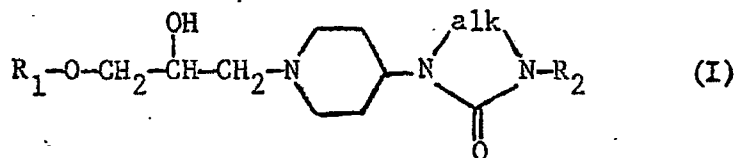
Dr. Kurt Eichenberger, Dr. Hans Kühnis, Dr. Franz Ostermayer,
Dr. Herbert Schröter.

⑳ TITULAR (ES)

㉑ REPRESENTANTE

GOMEZ-ACEBO

La invención se refiere a nuevos N-arildiazaciclos oxigenados de fórmula



5 donde R_1 y R_2 , cada uno, representa un resto arilo, en caso dado sustituido y alk significa alquileo inferior, que separa ambos átomos de nitrógeno entre sí por 2 ó 3 átomos de carbono, y a sus sales, así como a procedimientos para su obtención, asimismo a los preparados que contienen estos compuestos y a su empleo, preferentemente en forma de preparados farmacéuticos.

10 Un resto arilo R_1 o R_2 es un resto arilo carbocíclico o heterocíclico, preferentemente monocíclico, así como bicíclico.

Un resto arilo carbocíclico, en caso dado sustituido, es preferentemente fenilo en caso dado sustituido, por ejemplo, una, dos o también varias veces, además naftilo correspondiente, en caso dado parcialmente saturado, tal como 1- ó 2-naftilo, mientras un resto arilo heterocíclico, en caso dado sustituido, es, en primer lugar, un resto azaarilo correspondiente, en caso dado sustituido, por ejemplo, una, dos o varias veces, preferentemente monocíclico, además bicíclico, con 1 a 2 átomos de carbono de anillo, tal como piridilo, por ejemplo, 2-, 3- ó 4-
15 piridilo, imidazolilo, por ejemplo, 2-imidazolilo, pirimidinilo, por ejemplo, 2- ó 4-pirimidinilo, piridazinilo, por ejemplo, 3-piridazinilo, pirazinilo, por ejemplo, 2-pirazinilo, indolilo, por ejemplo, 4-indolilo, quinolinilo, por ejemplo 4-quinolinilo,
20 o isoquinolinilo, por ejemplo, 1-isoquinolinilo.

25 Sustituyentes, en primer lugar de un resto arilo carbo

cíclico, especialmente del fenilo, son, entre otros, restos hidrocarburo alifático en caso dado sustituidos, tales como alquilo inferior en caso dado sustituido, por ejemplo, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, en caso dado eterado o esterificado, tal como hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior o halógeno-alquilo inferior, o amino-alquilo inferior, en caso dado sustituido, tal como acilado, tal como alcanóilo inferior-amino-alquilo inferior o alcoxi inferior-carbonilamino-alquilo inferior, o alquenilo inferior o alquinilo inferior, hidroxio o mercapto, en caso dado eterado o esterificado, tal como hidroxio, alcoxi inferior en caso dado sustituido, por ejemplo, por arilo, por hidroxio o mercapto en caso dado eterado o esterificado o por acilo, por ejemplo, alcoxi inferior, fenilalcoxi inferior, hidroxialcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, alquilo inferior-tio-alcoxi inferior, halógeno-alcoxi inferior o alcanóilo inferior-alcoxi inferior, o alqueniloxi inferior, alquiniloxi inferior, alquiltio inferior o halógeno, acilo, tal como carboxilo esterificado, por ejemplo, alcanóilo inferior o alcoxi inferior-carbonilo, carboxilo amidado, por ejemplo, carbamoilo en caso dado sustituido, ciano, nitro o amino, en caso dado sustituido, tal como acilado, por ejemplo, alcanóilo inferior-amino, alcoxi inferior-carbonilamino, ureido en caso dado sustituido, además, N-alquilo inferior-amino o N,N-dialquilo inferior-amino. Sustituyentes de un resto arilo heterocíclico son, por ejemplo, alquilo inferior en caso dado sustituido o hidroxio o mercapto en caso dado eterado o esterificado.

Alquileno inferior alk es, preferentemente, alquileno inferior sin ramificar y, en primer lugar, etileno, así como 1,3-propileno, pero también puede ser alquileno inferior ramificado, tal como 1,2-propileno, 1,2- ó 2,3-butileno.

Los restos y compuestos denominados con "inferior" en relación con la presente descripción contienen preferentemente 7 y, en primer lugar, hasta 4 átomos de carbono.

5 Alquilo inferior es, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o terc.butilo; alquilo inferior sustituido es, especialmente, el correspondiente metilo ó 1- ó 2-etilo.

Alquenilo inferior es, por ejemplo, vinilo, alilo, 2- ó 3-metalilo ó 3,3-dimetalilo.

10 Alquinilo inferior es especialmente propargilo.

Alcoxi inferior es, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, n-butiloxi o isobutiloxi.

Fenilo-alcoxi inferior es, por ejemplo, benciloxi ó 1- ó 2-feniletoxi.

15 Alqueniloxi inferior es, por ejemplo, aliloxi, 2- ó 3-metaliloxi ó 3,3-dimetaliloxi.

Alquiniloxi inferior es especialmente propargiloxi.

Alquiltio inferior es, por ejemplo, metiltio, etiltio, n-propiltio o isopropiltio.

20 Halógeno es preferentemente halógeno con el número atómico hasta 35, es decir, flúor, cloro o bromo.

Alcanoílo inferior es, por ejemplo, acetilo, propionilo o butirilo.

25 Alcoxi inferior-carbonilo es, por ejemplo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo.

Carbamoílo en caso dado sustituido es, por ejemplo, carbamoílo o N-alquilo inferior- o N,N-dialquilo inferior-carba-

moílo, tal como N-metilcarbamoílo, N,N-dimetilcarbamoílo, N-etilcarbamoílo o N,N-dietilcarbamoílo.

Alcanoílo inferior-amino es, por ejemplo, acetilamino o propionilamino.

5 Alcoxi inferior-carbonilamino es, por ejemplo, metoxi-carbonilamino o etoxicarbonilamino.

Ureído, en caso dado sustituido, es, por ejemplo, ureído ó 3-alquilo inferior- ó 3-cicloalquilo-ureído, donde el cicloalquilo contiene, por ejemplo, 5 - 7 miembros de anillo, por ejemplo, 3-metilureído, 3-etilureído ó 3-ciclohexilureído.

10 N-alquilo inferior-amino y N,N-dialquilo inferior-amino son, por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietil-amino.

15 Hidroxi-alquilo inferior es, preferentemente, hidroximetilo ó 1- y, en primer lugar, 2-hidroxi-etilo.

Alcoxi inferior-alquilo inferior es, preferentemente, alcoxi inferior-metilo ó 1- y, en primer lugar, 2-alcoxi inferior-etilo, por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxietilo ó 2-etoxietilo.

20 Halógeno-alquilo inferior es preferentemente halógenometilo, por ejemplo, trifluórmetilo.

Alcanoílo inferior-amino-alquilo inferior es especialmente alcanoílo inferior-aminometilo ó 1- y, en primer lugar, 2-alcanoílo inferior-amino-etilo, por ejemplo, acetilaminometilo, 2-acetilaminoetilo ó 2-propionilaminoetilo.

25 Alcoxi inferior-carbonilamino-alquilo inferior es especialmente alcoxi inferior-carbonilaminometilo ó 1- y, en primer lugar, 2-alcoxi inferior-carbonilamino-etilo, por ejemplo,

metoxicarbonilaminometilo, 2-metoxicarbonilaminoetilo ó 2-etoxi-carbonilaminoetilo.

Fenil-alcoxi inferior es especialmente benciloxi, pero también puede ser 1- ó 2-feniletiloxi.

5 Alcoxi inferior-alcoxi inferior es, entre otros, alcoxi inferior-metoxi ó 1- y, especialmente, 2-alcoxi inferior-etoxi, por ejemplo, metoxi-metoxi, 2-metoxietoxi ó 2-etoxi-etoxi.

10 Alquiltio inferior-alcoxi inferior es especialmente alquiltio inferior-metoxi ó 1- y, en primer lugar, 2-alquiltio inferior-etoxi, por ejemplo, 2-metiltioetoxi ó 2-etiltio-etoxi.

 Halógeno-alcoxi inferior es especialmente 2-halógeno-etoxi, por ejemplo, 2-cloroetoxi.

15 Alcanoílo inferior-alcoxi inferior es, por ejemplo, alcanóilo inferior-metoxi ó 1- ó 2-alcanoílo inferior-etoxi, por ejemplo, acétilmetoxi.

 Los nuevos compuestos se pueden presentar en forma de sus sales, tal como de sus sales de adición de ácido y, en primer lugar, de sus sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente utilizables. Sales adecuadas son, por ejemplo, aque-
20 llas con ácidos inorgánicos, tales como hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, ácidos sulfúricos, por ejemplo, ácido sulfúrico, o ácidos fosfóricos, o con ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos o heterocíclicos,
25 por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléico, hidroximaléico, pirúvico, fumárico, benzóico, 4-aminobenzóico, antranílico, 4-hidroxibenzóico, salicílico, 4-aminosalicílico, embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietano-
30 sulfónico, etilensulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico

o sulfanílico.

Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden presentar en forma de mezclas de isómeros, tales como racematos, o de isómeros puros, por ejemplo, antípodas ópticamente
5 activos.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así presentan un efecto reductor de la presión sanguínea, tal y como se puede demostrar en ensayos con animales, por ejemplo, en administración i.v. en dosis de unos 0,03 hasta
10 unos 10 mg/kg en el gato narcotizado. Adicionalmente, los nuevos compuestos producen una antitaquicardia, como asimismo se puede demostrar en ensayos con animales, por ejemplo, en ensayos in vitro con concentraciones de unos 0,3 hasta unos 10 γ /cc en el corazón de la cobaya (preparado según Langendorff), y una α -
15 simpaticolisis, por ejemplo, en ensayos in vitro con concentraciones de unos 0,001 hasta unos 0,1 γ /cc en la rata (preparado de arterias mesenteriales perfundizadas aisladas; según una modificación del método de McGregor, J. Physiol., tomo 177, página 21 (1965)). Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo
20 tanto, como antihipertensivos, antitaquicardios y α -simpaticolíticos. Además, los nuevos compuestos pueden servir como productos de partida o productos intermedios para la preparación de otros compuestos, especialmente de eficacia terapéutica.

La invención se refiere, en primer lugar, a los compuestos de fórmula I, donde R_1 y R_2 , cada uno, significan arilo,
25 en caso dado sustituido, mono- o bicíclico, carbocíclico, o heteroarilo o benzoheteroarilo, monocíclico, en caso dado sustituido, con 1 ó 2 átomos de nitrógeno de anillo, siendo los sustituyentes del arilo carbocíclico alquilo inferior en caso da-
30 do sustituido, por ejemplo, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, halógeno-alquilo infe-

rior, alcanóilo inferior-amino-alquilo inferior, alcoxi infe-
rior-carbonilamino-alquilo inferior, o alquenilo inferior, alqui-
nilo inferior, hidroxí o mercapto en caso dado eterado o esteri-
ficado, por ejemplo, hidroxí, alcoxi inferior, hidroxí-alcoxi
5 inferior, fenil-alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior,
alquiltio inferior-alcoxi inferior, halógeno-alcoxi inferior,
alcanóilo inferior-alcoxi inferior, alqueniloxi inferior, alqui-
niloxi inferior, alquiltio inferior, o halógeno, acilo, por
ejemplo, alcanóilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoí-
10 lo, N-alquilo inferior-carbamoílo o N,N-dialquilo inferior-car-
bamoílo, ciano, nitro y/o amino en caso dado sustituido, tal
como acilado, por ejemplo, amino, N-alquilo inferior-amino, N,N-
dialquilo inferior-amino, alcanóilo inferior-amino, alcoxi infe-
rior-carbonilamino, ureído, 3-alquilo inferior-ureído ó 3-ciclo-
15 alquilo ureído, y los sustituyentes del arilo heterocíclico o
benzoarilo son alquilo inferior en caso dado sustituido, por
ejemplo, alquilo inferior, o hidroxí o mercapto en caso dado
eterado o esterificado, por ejemplo, alcoxi inferior, alquiltio
inferior y/o halógeno, y alk tiene el significado arriba indica-
20 do, y las sales, especialmente las sales de adición de ácido,
en primer lugar las sales de adición de ácido no tóxicas, farma-
céuticamente utilizables.

La invención se refiere especialmente a los compuestos
de fórmula I, donde R_1 significa fenilo en caso dado sustituido
25 por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior-alqui-
lo inferior, tal como 2-alcoxi inferior-etilo, por ejemplo, 2-
metoxietilo, alcoxi inferior-carbonilamino-alquilo inferior,
tal como 2-alcoxi inferior-carbonilamino-etilo, por ejemplo, 2-
metoxicarbonilamino-etilo, alquenilo inferior, por ejemplo,
30 alilo, hidroxí, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, fenilalco-
xi inferior- por ejemplo, benciloxi, alcoxi inferior-alcoxi in-

ferior, tal como 2-alcoxi inferior-etoxi, por ejemplo, 2-metoxi-
etoxi, alquiltio inferior-alcoxi inferior, tal como 2-alquiltio
inferior-etoxi, por ejemplo, 2-metiltioetoxi, alcanoílo inferior-
alcoxi inferior, tal como alcanoílo inferior-metoxi, por ejemplo,
5 acetiloxi, alquenciloxi inferior, por ejemplo, aliloxi, alquini-
oxi inferior, por ejemplo, propargiloxi, alquiltio inferior, por
ejemplo, metiltio, halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, alca-
noílo inferior, por ejemplo, acetilo, alcoxi inferior-carbonilo,
por ejemplo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, carbamoílo,
10 N-alquilo inferior- o N,N-dialquilo inferior-carbamoílo, por
ejemplo, N-metilcarbamoílo o N,N-dimetilcarbamoílo, ciano, ni-
tro, alcanoílo inferior-amino, por ejemplo, acetilamino, alcoxi-
inferior-carbonilamino, por ejemplo, metoxicarbonilamino, 3-al-
quilo inferior-ureido, por ejemplo, 3-metilureido, y/o 3-cicloal-
15 quil-ureido, por ejemplo, 3-ciclohexilureido, naftilo o diazaari-
lo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo,
metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, alquiltio, por
ejemplo, metiltio o etiltio y/o halógeno, por ejemplo, cloro o
bromo, con 6 miembros de anillo, por ejemplo, pirazinilo, R₂
20 significa fenilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior,
por ejemplo, metilo, halógeno-alquilo inferior, por ejemplo,
trifluórmtilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, halógeno,
por ejemplo, cloro o bromo, alcanoílo inferior, por ejemplo,
acetilo, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo
25 o etoxicarbonilo, carbamoílo, N-alquilo inferior- o N,N-dialqui-
lo inferior-carbamoílo, por ejemplo, N-metilcarbamoílo o N,N-di-
metilcarbamoílo, nitro y/o N,N-dialquilo inferior-amino, por
ejemplo, dimetilamino o dietilamino, o naftilo, o mono- o diaza-
arilo monocíclico o bicíclico, en caso dado sustituido por alqui-
30 lo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, por ejemplo,
metoxi y/o halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, tal como piri-

dilo, por ejemplo, 2-, 3- ó 4-piridilo, quinolinilo o isoquinolinilo, por ejemplo, 4-quinolinilo ó 1-isoquinolinilo, imidazolilo, por ejemplo, 2-imidazolilo, pirimidinilo, por ejemplo, 2- ó 4-pirimidinilo, piridazinilo, por ejemplo, 3-piridazinilo
5 o pirazinilo, por ejemplo, 2-pirazinilo, y alk significa alquilenoleno inferior con 2-3 átomos de carbono, que separa los dos átomos de nitrógeno por 2-3 átomos de carbono, por ejemplo, etileno ó 1,3-propileno, y las sales, especialmente las sales de adición de ácido, en primer lugar las sales de adición de ácido no
10 tóxicas, farmacéuticamente utilizables de los mismos.

La invención se refiere especialmente a los compuestos de fórmula I, donde R_1 significa fenilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alqueno inferior, por ejemplo, alilo, hidroxilo, alcoxi inferior, por ejemplo,
15 metoxi, fenilalcoxi inferior, por ejemplo, benciloxi, alcancilo inferior-alcoxi inferior, por ejemplo, acetilmetoxi, alqueno inferior-alcoxi inferior, por ejemplo, aliloxi, alquinoxio inferior, por ejemplo, propargiloxi, halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, y/o ciano, donde un sustituyente puede asumir cualquier posición,
20 preferentemente, sin embargo, la posición orto con respecto al átomo de carbono de anillo de enlace del resto fenilo, o 2-pirazinilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, alquiltio inferior, por ejemplo, metiltio o etiltio y/o halógeno, por
25 ejemplo, cloro o bromo, donde un sustituyente puede asumir cualquier posición, preferentemente, sin embargo, la posición orto con respecto al átomo de carbono de anillo de enlace del resto pirazinilo, y R_2 significa fenilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, trifluórometilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, y/o halógeno, por ejemplo, cloro o
30

bromo, además, por alcanóilo inferior, por ejemplo, acetilo, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, carbamoilo, nitro y/o N,N-dialquilo inferior-amino, por ejemplo, dimetilamino o dietilamino, o naftilo, o piridilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, y/o halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, por ejemplo, 2-, 3- ó 4-piridilo, además, el correspondiente pirimidinilo, por ejemplo, 2- ó 4-pirimidinilo, piridazinilo, por ejemplo, 3-piridazinilo, ó 2-pirazinilo, y alk significa alquileno inferior con 2-3 átomos de carbono, que separa los dos átomos de nitrógeno por 2-3 átomos de carbono, por ejemplo, etileno ó 1,3-propileno, y las sales, especialmente las sales de adición de ácido, en primer lugar las sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente utilizables de los mismos.

La invención se refiere, en primer lugar, a los compuestos de fórmula I, donde R_1 significa fenilo, que en la posición orto está sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alquenilo inferior, por ejemplo, alilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, hidroxilo, benciloxi, alqueniloxi inferior, por ejemplo, aliloxi, alquiniloxi inferior, por ejemplo, propargiloxi, alcanóilo inferior-alcoxi inferior, por ejemplo, acetilmetoxi, halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, o ciano, R_2 significa fenilo; en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, trifluórmtilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, alcanóilo inferior, por ejemplo, acetilo, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo, carbamoilo, nitro y/o dialquilo inferior-amino, por ejemplo, dimetilamino, o piridilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, o alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, por ejemplo, 2- ó 4-piridilo, y alk

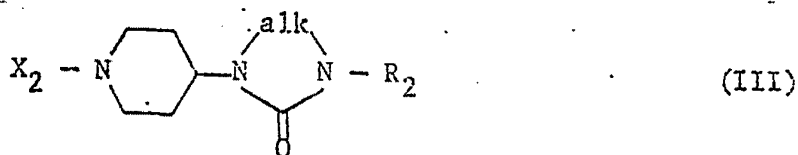
representa etileno, y las sales, especialmente las sales de adición de ácido, en primer lugar las sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente utilizables de los mismos.

5 La invención se refiere, ante todo, a los compuestos de fórmula I, donde R_1 significa fenilo, que en la posición orto está sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alquilo inferior, por ejemplo, alilo, alquenilo inferior, por ejemplo, aliloxi, halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, ciano o especialmente alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, R_2 significa fenilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, o halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, o piridilo, especialmente 4-piridilo, y alk representa etileno, y las sales, especialmente las sales de adición de ácido, en primer lugar las sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente utilizables de los mismos.

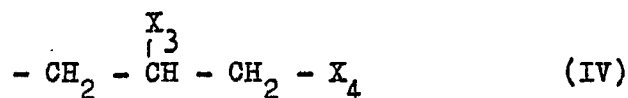
Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en sí conocidos. Así se puede hacer reaccionar, por ejemplo, un compuesto de fórmula



o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula

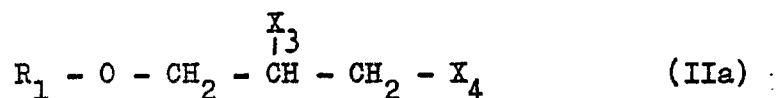


o una sal del mismo, donde uno de los restos X_1 y X_2 significa hidrógeno y el otro corresponde al resto de fórmula

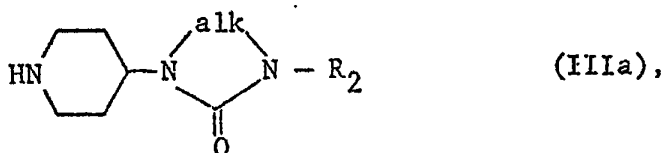


5 donde X₃ significa un grupo hidroxilo libre y X₄ significa un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, o donde X₃ y X₄, juntos, forman un grupo epoxi, y, si se desea, un compuesto obtenible se transforma en otro compuesto de fórmula I, y/o, si se desea, un compuesto libre obtenible se transforma en una sal, y/o, si se desea, una sal obtenible se transforma en el compuesto libre o en otra sal, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros obtenible se separa en los isómeros.

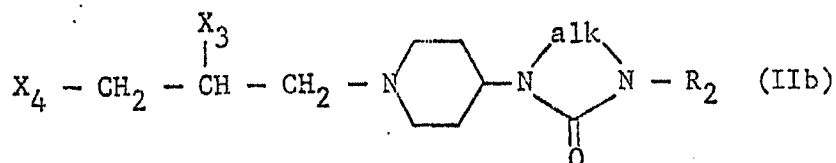
10 Así, en la reacción de arriba, se puede proceder, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula



15 o haciendo reaccionar un compuesto de fórmula R₁-OH (IIIb) con un compuesto de fórmula



donde o bien X₃ significa hidroxilo libre y X₄ significa un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, o donde X₃ y X₄

juntos forman un grupo epoxi.

Un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, X_4 es un grupo hidroxilo esterificado por un ácido fuerte, inorgánico u orgánico, ante todo, un hidrácido halogenado, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido iodhídrico, además, ácido sulfúrico, o por un ácido sulfónico orgánico, tal como un ácido sulfónico aromático, ácido bencenosulfónico, ácido 4-bromobencenosulfónico ó ácido 4-toluenosulfónico. Así, X_4 significa especialmente cloro o bromo, además iodo, en caso de que junto con X_3 no forme una agrupación epoxi.

La reacción de arriba se realiza en la forma usual. Al emplear un éster reactivo como producto de partida de fórmula IIIa se trabaja preferentemente en presencia de un agente de condensación básico y/o con un exceso del compuesto básico de fórmula IIIa.

En caso de emplear un éster reactivo de fórmula IIb como producto de partida, se emplea el compuesto de fórmula IIIb preferentemente en forma de una sal, tal como de una sal de metal, especialmente de metal alcalino, por ejemplo, la sal sódica o potásica, o se trabaja en presencia de un aceptor de ácido, especialmente de un agente de condensación que sea capaz de formar una sal con el compuesto de fórmula IIIb, tal como un alcanoato inferior de metal alcalino.

La reacción de arriba se realiza bajo ausencia o preferentemente en presencia de un disolvente o diluyente, preferentemente inerte, y, si es necesario, bajo enfriamiento o calentamiento, por ejemplo, en un margen de temperatura desde unos 0°C hasta unos 150°C , en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte, por ejemplo, de nitrógeno.

Los productos de partida son conocidos o se pueden ob-

tener en forma conocida. Así se puede hacer reaccionar, por ejemplo, piperidin-4-ona, donde el grupo amino secundario puede estar en caso dado protegido en forma en sí conocida, por ejemplo, por un resto bencilo o un resto acilo fácilmente dissociable, con una diamina de fórmula $H_2N-alk-HN-R_2$ (V) y simultáneamente o a continuación tratar con un agente reductor adecuado, tal como hidrógeno catalíticamente activado o un agente de reducción hidruro, por ejemplo, borohidruro de cianuro sódico. En el producto intermedio así obtenible se forma el resto 2-oxo-1,3-diazacicloalcano, por ejemplo, por tratamiento con un derivado de ácido carbónico reactivo adecuado, tal como diisobutilo inferior- carbonato o fosgeno; en caso necesario, se puede sustituir un grupo N-protector en forma en sí conocida por hidrógeno. Un producto de partida de fórmula IIIa así obtenible se puede transformar en forma en sí conocida, por ejemplo, por tratamiento con un éster reactivo de un 2,3-epoxi-propanol, tal como un haluro 2,3-epoxi-1-propílico y, si se desea, mediante ulterior reacción con un ácido fuerte, tal como un hidrácido halogenado, en un producto de partida de fórmula IIb.

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

Así, en los compuestos de fórmula I con sustituyentes insaturados, por ejemplo, alqueno inferior, alquenoiloxi inferior o alquinoxiloxi inferior, se pueden reducir éstos mediante métodos de reducción adecuados a los correspondientes compuestos saturados o, en el caso de los sustituyentes con un enlace triple, a compuestos con un enlace doble. Aquí se emplea como agente de reducción preferentemente hi-

drógeno catalíticamente activado, en el caso de un enlace triple, también un agente de reducción químico, tal como sodio en presencia de amoniaco líquido.

5 También se puede en un compuesto obtenido de fórmula I, que como sustituyente de un resto aromático contiene halógeno, tal como bromo o iodo, sustituir éste por trifluormetiló, por ejemplo, por tratamiento con ioduro trifluormetílico en presencia de polvo de cobre y de un disolvente aprótico adecuado, tal como piridina, dimetilformamida o acetonitrilo.

10 En un compuesto obtenido de fórmula I, se puede disociar un grupo α -fenil-alquilo inferior, por ejemplo, en benciloxi, por tratamiento del compuesto correspondiente con hidrógeno catalíticamente activado y sustituir por hidrógeno, por ejemplo, un grupo benciloxi por hidroxilo.

15 Además, en un compuesto de fórmula I, que contiene hidroxilo o mercapto en forma de un grupo carbinol primario o un grupo hidroxilo fenólico como sustituyente, se puede transformar éstos, en caso dado en forma de sal, por ejemplo, de sal de metal alcalino, por tratamiento con un éster reactivo de un alcohol, tal como un haluro de alquilo inferior, en caso dado sustituido, en hidroxilo eterado o mercapto. Además, el hidroxilo en un sustituyente de hidroxilo-alquilo inferior o hidroxilo-alcoxi inferior, generalmente en forma de un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, se puede hacer reaccionar con un alcohol, por ejemplo, alcohol inferior, o un mercaptano, por ejemplo, alquilo inferior-mercaptano, preferentemente en presencia de un medio básico, que sea capaz de transformar, por ejemplo, un alcohol o un mercaptano en un compuesto metálico, y obtener así los compuestos

20

25

30 de fórmula I, que, en forma correspondiente, presentan hidroxilo-

o mercapto-alquilo inferior o bien -alcoxi inferior eterificado.

5 En un compuesto de fórmula I se puede transformar un grupo propargiloxi, por ejemplo, por hidratación en medio ácido y en presencia de una sal de mercurio-II, por ejemplo, por tratamiento con un ácido mineral acuoso, por ejemplo, ácido clorhídrico diluído o ácido sulfúrico, en presencia de cloruro de mercurio-II, en el grupo acetniloxi.

10 Además, en un compuesto de fórmula I, que como sustituyentes contenga carboxilo esterificado o alcóxi inferior-carbonilamino, éste se puede transformar, por ejemplo, por tratamiento con amoníaco o una amina, preferentemente con un exceso de la misma y a temperatura más elevada, en carboxilo amidado o bien ureido en caso dado sustituido.

15 También se puede en un compuesto de fórmula I, que contenga amino primario como sustituyente, sustituir éste; así se puede acilar amino, por ejemplo, por tratamiento del compuesto amino con un derivado de ácido adecuado, tal como un anhídrido en caso dado mixto, por ejemplo, un cloruro correspondiente, si es necesario en presencia de un medio básico.

20 Las reacciones arriba descritas se pueden realizar en caso dado simultáneamente o consecutivamente y en secuencia arbitraria y en la forma usual, por ejemplo, en presencia o bajo ausencia de disolvente o diluyentes, si es necesario en presencia de medios de condensación y/o catalíticos, bajo enfriamiento o calentamiento, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte.

30 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 invención, de sus sales, especialmente de sus sales de adición de ácido. Las sales

obtenidas se pueden transformar en forma conocida en los com-
puestos libres, las sales de adición de ácido, por ejemplo, por
tratamiento con medios básicos, inclusive intercambiadores de
iones adecuados. Por otra parte, los compuestos libres obtenidos
5 pueden formar sales, por ejemplo, por tratamiento con ácidos or-
gánicos o inorgánicos. Además, las sales obtenidas se pueden
transformar en otras sales, las sales de adición de ácido, por
ejemplo, por tratamiento con sales de metal pesado adecuadas o
intercambiadores de aniones.

10 Las sales arriba mencionadas u otras sales de los nue-
vos compuestos de fórmula I, tales como, por ejemplo, los picra-
tos, pueden servir también para la purificación de las bases li-
bres obtenidas transformando las bases libres en sales, separan-
do éstas y liberando de las sales de nuevo las bases. Debido a
15 las estrechas relaciones 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 fina-
lidad, en caso dado también las sales correspondientes. Los nue-
vos compuestos se pueden presentar, según la selección de los
20 productos de partida y los modos de trabajo en forma de los ra-
cematos o de los antípodas ópticos.

Los racematos obtenidos se pueden separar según méto-
dos conocidos en los antípodas ópticos, por ejemplo, por recrís-
talización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de
25 microorganismos o por reacción con un ácido ópticamente activo
formador del compuesto racémico y separación de las sales obte-
nidas de esta manera, por ejemplo, debido a sus distintas solu-
bilidades, en las sales diastereómeras, de las cuales se pueden
liberar los antípodas libres por reacción con medios adecuados.
30 Ácidos ópticamente activos especialmente adecuados son, por ejem

plo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido di-toluitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfersulfónico o ácido quínico.

5 La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento, según las cuales se parte de un compuesto obtenible como producto intermedio en cualquier etapa del procedimiento 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 condi-
10 ciones de reacción, o en las cuales un componente de reacción se presenta en caso dado en forma de un derivado, por ejemplo, de una sal.

Convenientemente se emplean para la realización de las reacciones de la presente invención aquellos productos de
15 partida que conducen a los grupos de productos finales especialmente mencionados y, en especial, a los productos finales especialmente descritos o destacados.

Los nuevos compuestos se pueden emplear, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos, que contengan una cantidad
20 farmacológicamente eficaz de sustancia activa, en caso dado con excipientes inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente utilizables, que sean adecuados para la administración enteral, por ejemplo, oral, o parenteral. Así se emplean tabletas o cápsulas de gelatina, que contengan la sustancia acti-
25 va junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sucrosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, y/o lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol. Las tabletas pueden contener asimismo agluti-
30 nantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, féculas,

tales como fécula de maíz, de trigo, de arroz o de maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa carboximetilica sódica y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea, agentes de disgregación, por ejemplo, féculas, agar, ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, y/o mezclas efervescentes, o agentes de absorción, colorantes, sazonantes y edulcorantes. Además, los nuevos compuestos farmacológicamente activos se pueden emplear en forma de preparados para administración parenteral o soluciones de infusión. Tales soluciones son preferentemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas, pudiéndose éstas, por ejemplo, en los preparados liofilizados, que contengan la sustancia activa sola o con un material excipiente, por ejemplo, manita, preparar antes de su uso. Los preparados farmacéuticos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, de estabilización, de humectación y/o de emulsión, facilitadores de la solubilidad, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Los presentes preparados farmacéuticos, que, si se desea, pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente activas, se preparan en forma en sí conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezclado, granulación, grageado, disolución o liofilización convencionales, y contienen desde aproximadamente un 0,1 % hasta un 100 %, especialmente desde un 1 % hasta un 50 %, los liofilizados hasta un 100 % de la sustancia activa.

La dosificación puede depender de distintos factores, tales como forma de aplicación, especies, edad y/o estado individual. Las dosis a administrar diariamente se encuentran en la aplicación oral entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 15 mg para seres de sangre caliente con un peso de unos 70 kg.

Los ejemplos a continuación sirven para la ilustración de la invención; las temperaturas se indican en grados centígra-

dos.

Ejemplo 1

Una mezcla de 17,9 g de 1-(4-metoxifenil)-3-(4-piperidil)-2-imidazolidinona y 11,7 g de 1-(2-metoxifeniloxi)-2,3-epoxipropano en 200 cc de alcohol isopropílico se hierve durante 6 horas bajo reflujo. Después se pone ácido con ácido clorhídrico metanólico 5-n y se evapora bajo presión reducida. El residuo se libera mediante tratamiento con tolueno de la humedad aún adherida. Después de recristalizar el residuo en metanol bajo adición de carbón activo, se obtiene como cristalizado blanco el hidrocioruro de la 1- { 1-[2-hidroxi-3-(2-metoxi-fenoxi)-propil]-4-piperidil } -3-(4-metoxi-fenil)-imidazolidin-2-ona del p.f. 214-215°.

La 1-(4-metoxifenil)-3-(4-piperidil)-2-imidazolidinona empleada como producto de partida se puede obtener de la manera siguiente:

Una mezcla de 61,5 g de 4-metoxianilina y 51,3 g de hidrobromuro de 2-bromoetilamina en 125 cc de metiletilcetona se hierve durante 5 horas bajo agitación al reflujo. Después se evapora la suspensión espesa bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo se suspende en 150 cc de isopropanol, se filtra y el material de filtración se lava aún 3 veces, cada una con 50 cc de isopropanol y 2 veces, cada una con 50 cc de dietiléter. El cristalizado se pone alcalino con solución acuosa concentrada de amoníaco y se extrae 5 veces, cada una con 50 cc de cloroformo. Los extractos se secan sobre sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo oleaginoso cristaliza después de frotar y de esta manera se obtiene la 1-(4-metoxifenil)-etilendiamina del p.f. 64°C.

Una solución de 33 g de 1-bencil-4-piperidona y 29 g

de 1-(4-metoxifenil)-etilendiamina en 310 cc de metanol se hidrogenan bajo adición de 1 g de un catalizador al 5 % de platino-carbón hasta la recepción de 1 mol-equivalente de hidrógeno a temperatura ambiente y presión normal. Después se separa por
5 filtración del catalizador y el filtrado se evapora. Después de tratar el residuo con tolueno se obtiene como aceite amarillento la 1-bencil-4-[2-(4-metoxi-anilino)-etilamino]-piperidina, que se emplea sin ulterior purificación.

En una mezcla de 63 g de 1-bencil-4-[2-(4-metoxi-anilino)-etilamino]-piperidina en 570 cc de tolueno y 285 cc de
10 una solución acuosa 3-n de hidróxido potásico se introducen bajo fuerte agitación a 5° hasta 10° de temperatura de reacción en el transcurso de 2 1/2 horas 87 g de gas de fosgeno. Se sigue agitando aún durante 2 horas a temperatura ambiente y con
15 reacción ligeramente exotérmica se gotean entonces en el transcurso de 15 minutos 252 cc de una solución acuosa 6-n de hidróxido potásico. La mezcla de reacción se sigue agitando durante otras 20 horas a temperatura ambiente. Después se separa la fase orgánica y la fase acuosa alcalina se extrae aún dos
20 veces, cada una con 100 cc de tolueno. Los extractos orgánicos se secan con sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se trata con tolueno y se recristaliza en isopropanol; se obtiene así la 1-(1-bencil-4-piperidil)-3-(4-metoxifenil)-imidazolidin-2-ona del p.f. 144-147°.

Una mezcla de 44 g de 1-(1-bencil-4-piperidil)-3-(4-metoxifenil)-imidazolidin-2-ona, 320 cc de metanol, 130 cc de agua y 12 g de solución acuosa concentrada de ácido clorhídrico se hidrogena bajo adición de 10 g de un catalizador de paladio-carbón hasta la recepción de 1 mol-equivalente de hidrógeno a 30° hasta 40° y bajo presión normal. Después se separa
30

por filtración del catalizador y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se pone alcalino con solución acuosa concentrada de amoníaco y se extrae 5 veces, cada una con 100 cc de cloroformo. Los extractos se secan con sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se trata con tolueno y se recristaliza en una mezcla de alcohol isopropílico y dietiléter; se obtiene así la 1-(4-metoxifenil)-3-(4-piperidil)-2-imidazolidinona del p.f. 140°.

En forma análoga se obtienen:

10 el hidrocloreuro de la 1- $\left\{1-\left[2\text{-hidroxi-3-(2-metoxi-feniloxi)-propil}\right]-2\text{-piperidil}\right\}$ -3-fenil-imidazolidin-2-ona en forma de cristales blancos, p.f. 185-187°. La sal se puede transformar en el compuesto libre por ejemplo, por tratamiento con una solución acuosa de hidróxido sódico;

15 el dihidrocloreuro de la 1- $\left\{1-\left[2\text{-hidroxi-3-(2-metoxi-feniloxi)-propil}\right]-4\text{-piperidil}\right\}$ -3-(4-piridil)-imidazolidin-2-ona en forma del hemihidrato, p.f. 230 - 234°;

la 1- $\left\{1-\left[2\text{-hidroxi-3-(2-metoxi-feniloxi)-propil}\right]-4\text{-piperidil}\right\}$ -3-(4-cloro-fenil)-imidazolidin-2-ona del p.f. 136-137°.

20 Ejemplo 2

Una mezcla de 7,1 g de 2-metil-4-(2,3-epoxi-propil)-indol y 9,6 g de 1-(4-metoxifenil)-3-(4-piperidil)-2-imidazolidinona se disuelve en 125 cc de alcohol isopropílico y se hierve durante 6 horas bajo reflujo. Después se enfría en el baño de hielo y se separa por filtración. El cristalizado se disuelve en alcohol metílico y se pone fuertemente ácido con ácido clorhídrico metanólico 5-n. La solución ácida se evapora y el residuo cristalino se libera de la humedad aún adherida mediante tratamiento con tolueno. Después de recristalizar en metanoléter se obtiene como cristalizado blanco la 1- $\left\{1-\left[2\text{-}$

25

30

-hidroxi-3-(2-metil-1H-indol-4-iloxi)-propil-4-piperidil}-3-(4-metoxifenil)-imidazolidin-2-ona, del p.f. 155 - 157°.

En forma análoga se obtiene el hidrocioruro del 4-
- { 3-4-(1-fenil-2-oxo-3-imidazolidinil)-1-piperidil-2-hidroxi-1-propiloxi } -2-metil-1H-indol del p.f. 148 - 156°.

Ejemplo 3.

7,27 g de 2-cloro-3-(2,3-epoxipropoxi)-pirazina y 7,35 g de 1-(4-piperidil)-3-fenil-2-imidazolidinona en 120 cc de isopropanol se agitan durante 24 horas a unos 20°. La mezcla de reacción se concentra entonces en vacío a la trompa de agua. El residuo se cristaliza en éter.

Se obtiene la 1- { 1-2-hidroxi-3-(3-cloropirazin-2-iloxi)-propil-4-piperidinil } -3-fenil-imidazolidin-2-ona del p.f. 122-124°.

El producto de partida se puede preparar como sigue:

9,8 g de N-feniletildiamina y 13,9 g de 1-bencil-4-piperidona se disuelven en 200 cc de metanol y bajo adición de 0,7 g de catalizador de platino-carbón al 5 % se hidrogena a temperatura ambiente y bajo presión normal. Después de unas 3 horas se ha recogido la cantidad de hidrógeno calculada. La mezcla de reacción se separa por filtración del catalizador y se evapora en vacío a la trompa de agua. El residuo se cristaliza en metanol-agua. Se obtienen 21,4 g de 1-bencil-4-(2-fenilamino-etilamino)-piperidina del p.f. 78 - 81°.

En una suspensión de 10 g de 1-bencil-4-(2-fenilamino-1-etilamino)-piperidina en 100 cc de tolueno y 48,5 cc de lejía potásica 3-n, se introducen durante aproximadamente 1 hora, bajo agitación a 5°-10°, 15 g de fosgeno. Después de agitar durante 2 horas a 5°-10° se pone la mezcla de reacción alcalina con 43 cc de lejía potásica 6-n y la temperatura se ele

va a temperatura ambiente. Se sigue agitando aún durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se separa por succión y el residuo se recristaliza en isopropanol-metanol. Se obtienen 7,2 g de 1-(1-bencil-4-piperidinil)-3-fenil-2-imidazolidinona.

11,1 g de 1-(1-bencil-4-piperidinil)-3-fenil-2-imidazolidinona se disuelven en 85 cc de metanol, 34 cc de agua y 3,2 cc de ácido clorhídrico (químicamente puro) y se hidrogena bajo adición de 1,2 g de catalizador al 5 % de paladio-carbón a temperatura ambiente y bajo presión normal. Después de unas 15 horas se ha recogido la cantidad de hidrógeno calculada. La mezcla de reacción se separa por filtración del catalizador y se evapora en vacío a la trompa de agua. El residuo cristalino se mezcla con sosa 2-n y se extrae con cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se secan sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua.

Se obtienen 7,6 g de 1-(4-piperidinil)-3-fenil-2-imidazolidinona como aceite incoloro, que cristaliza al reposar, p.f. 123-124°.

Ejemplo 4

10,1 g de 1- { 1- [2-hidroxi-3-(3-cloro-pirazin-2-il-oxi)-propil] -4-piperidinil } -3-fenil-imidazolidin-2-ona (véase el ejemplo 6) y 1,41 g de metilato sódico en 110 cc de metanol se hierven durante 10 horas bajo agitación y bajo reflujo. La mezcla de reacción se evapora en vacío a la trompa de agua. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se extrae con ácido clorhídrico 2-n. Los extractos ácido clorhídrico reunidos se ponen alcalinos con amoníaco concentrado y se extrae con cloruro metilénico. Los extractos cloruro metilénicos reunidos se lavan con agua, se seca sobre sulfato sódico

y se evapora en vacío a la trompa de agua. El residuo cristaliza de cloruro metilénico-éter.

5 Se obtiene la 1- { 1- [2-hidroxi-3-(3-metoxipirazin-2-iloxi)-propil] -4-piperidinil } -3-fenilimidazolidin-2-ona del p.f. 128-129°.

El hidrocioruro preparado con ácido clorhídrico metanólico cristaliza en metanol-acetona, p.f. 209-210°.

Ejemplo 5

10 Tabletas, conteniendo 20 mg de hidrocioruro de 1- { 1- [2-hidroxi-3-(2-metoxi-feniloxi)-propil] -4-piperidinil } -3-fenilimidazolidin-2-ona, se pueden preparar, por ejemplo, como sigue:

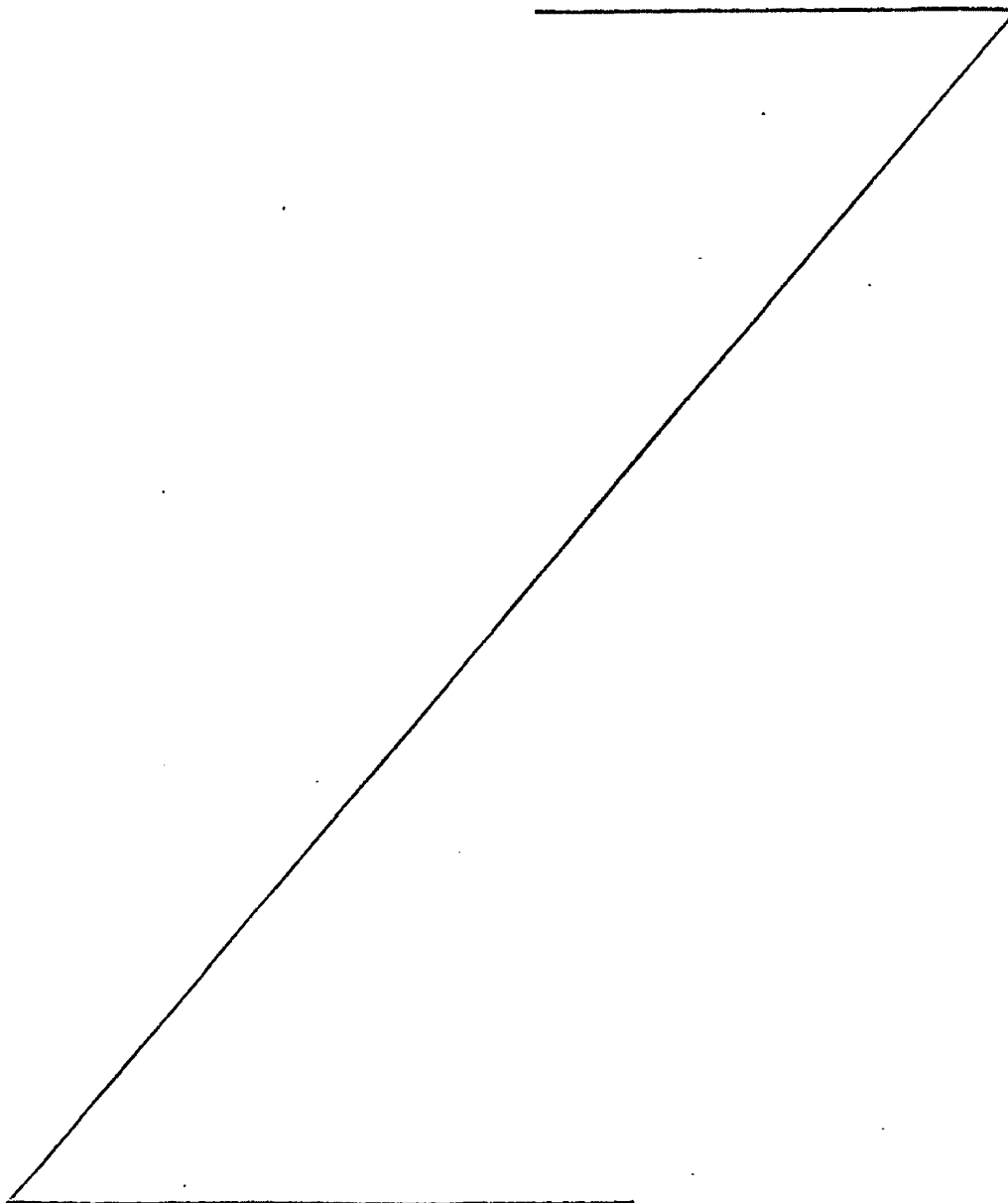
Composición (para 10.000 tabletas)

15	Hidrocioruro de 1- { 1- [2-hidroxi-3-(2-metoxi-feniloxi)-propil] -4-piperidinil } -3-fenilimidazolidin-2-ona	200 g
	Lactosa	300 g
	Fécula de trigo	300 g
	Acido silícico coloidal	50 g
	Talco	50 g
20	Estearato de magnesio	10 g
	Agua	q.s.

25 El hidrocioruro de la 1- { 1- [2-hidroxi-3-(2-metoxi-feniloxi)-propil] -4-piperidinil } -3-fenilimidazolidin-2-ona se mezcla con la lactosa, el ácido silícico coloidal y una parte de la fécula de trigo y la mezcla se impulsa a través de un tamiz. 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 obtenerse una masa ligeramente plástica. La masa se impulsa a través de un tamiz, se
30 seca y el granulado seco se vuelve a tamizar. Después se mez-

cla la restante fécula de trigo, el talco y el estearato de magnesio y la mezcla se prensa a tabletas (con ranura de rotura) de 0,1 g de peso.

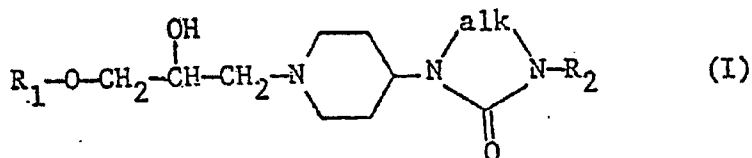
- 5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.



REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de N-arildiazaciclos oxigenados de fórmula

5



10

donde R_1 y R_2 , cada uno, significa un resto arilo en caso dado sustituido y alk significa alquileno inferior, que separa los dos átomos de nitrógeno por 2 ó 3 átomos de carbono, o las sales de los mismos, caracterizado porque

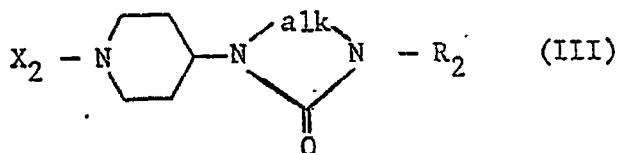
un compuesto de fórmula

15



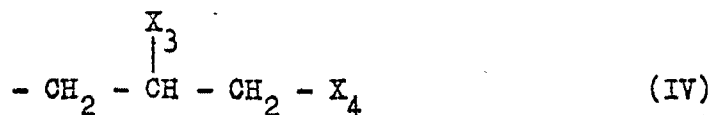
o una sal del mismo se hace reaccionar con un compuesto de fórmula

20



o una sal del mismo, donde uno de los restos X_1 y X_2 significa hidrógeno y el otro el resto de fórmula

25



donde X_3 significa un grupo hidroxilo libre y X_4 significa un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, o donde X_3 y X_4 juntos forman un grupo epoxi,

5 y, si se desea, un compuesto obtenible se transforma en otro compuesto de fórmula I, y/o, si se desea, un compuesto libre obtenible se transforma en una sal, y/o, si se desea, una sal obtenible se transforma en el compuesto libre o en otra sal, y/o, si se desea, una mezcla de isómeros obtenible se separa en los isómeros.

10 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque 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.

15 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o un componente de la reacción se presenta en caso dado en forma de sus sales.

20 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I, donde R₁ y R₂, en cada caso, significan arilo mono- o bicíclico, carbocíclico, en caso dado sustituido, o heteroarilo monocíclico, en caso dado sustituido, o benzoheteroarilo con 1 ó 2 átomos de nitrógeno de anillo, donde los sustituyentes del arilo carbocíclico son alquilo inferior en caso dado sustituido, alquilo inferior, alquinilo inferior, hidroxilo en caso dado esterificado o eterado o mercapto, halógeno, acilo, ciano, nitro y/o amino en caso dado sustituido, y los sustituyentes del arilo heterocíclico o benzoarilo son alquilo inferior en caso dado sustituido o hidroxilo en caso dado eterado o esterificado o mercapto y/o halógeno, y alk tiene el significado indicado en la reivindicación 7.

~~30~~

5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-

5 terizado porque se preparan compuestos de fórmula I, donde R₁ significa fenilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior-carbonilamino-alquilo inferior, alqueno inferior, hidroxilo inferior, alcoxi inferior, fenilalcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, alquiltio inferior-alcoxi inferior, alcanoilo inferior-alcoxi inferior, alqueno inferior, alquino inferior, alquiltio inferior, halógeno, alcanoilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, N-alquilo inferior-carbamoilo, N,N-dialquilo inferior-carbamoilo, ciano, nitro, alcanoilo inferior-amino, 10 alcoxi inferior-carbonilamino, 3-alquilo inferior-ureido y/o 3-cicloalquilureido, naftilo o diazaarilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior y/o halógeno, con 6 miembros de anillo, R₂ significa fenilo en 15 caso dado sustituido por alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, alcanoilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, N-alquilo inferior-carbamoilo, N,N-dialquilo inferior-carbamoilo, nitro y/o dialquilo inferior-amino, o naftilo, o mono- o diazaarilo monocíclico o bicíclico, 20 en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior y/o halógeno, y alk significa alqueno inferior con 2-3 átomos de carbono, que separa los dos átomos de nitrógeno por 2-3 átomos de carbono.

25 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I, donde R₁ significa fenilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, alqueno inferior, hidroxilo inferior, alcoxi inferior, fenilalcoxi inferior, alcanoilo inferior-alcoxi inferior, alqueno inferior, alquino inferior, halógeno y/o ciano, o 2-pirazinilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, al-

quiltio inferior y/o halógeno, R₂ significa fenilo en caso
dado sustituido por alquilo inferior, trifluormetilo, alcoxi
inferior, halógeno, alcanoilo inferior, alcoxi inferior-car-
bonilo, carbamoilo, nitro y/o N,N-dialquilo inferior-amino,
5 o naftilo, o piridilo, en caso dado sustituido por alquilo
inferior, alcoxi inferior y/o halógeno, pirimidinilo, pirida-
zinilo ó 2-pirazinilo, y alk significa alquilenos inferior con
2-3 átomos de carbono, que separa los dos átomos de nitrógeno
por 2-3 átomos de carbono.

10 7^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado porque se preparan los compuestos de fórmula I, don-
de R₁ significa fenilo, que en la posición orto está sustitui-
do por alquilo inferior, alqueno inferior, alcoxi inferior,
hidroxi, beniloxi, alquenoiloxi inferior, alquenoiloxi infe-
15 rior, alcanoilo inferior-alcoxi inferior, halógeno o ciano,
R₂ significa fenilo en caso dado sustituido por alquilo infe-
rior, trifluormetilo, alcoxi inferior, halógeno, alcanoilo in-
ferior, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, nitro y/o dial-
quilo inferior-amino, o piridilo en caso dado sustituido por
20 alquilo inferior o alcoxi inferior, y alk significa etileno.

25 8^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado porque se preparan los compuestos de fórmula I, don-
de R₁ significa fenilo, que en la posición orto está sustitui-
do por alquilo inferior, alqueno inferior, alquenoiloxi infe-
rior, halógeno, ciano o alcoxi inferior, R₂ significa fenilo
en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior
o halógeno, o piridilo, y alk significa etileno.

9^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado porque se prepara la 1- { 1-[2-hidroxi-3-(2-metoxi-
30 -feniloxi)-propil]-4-piperidil } -3-fenil-imidazolidin-2-ona.

10^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 1- { 1- [2-hidroxi-3-(2-metoxi-fenoxi)-propil] -4-piperidil } -3-(4-metoxi-fenil)-imidazolidin-2-ona.

5

11^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 1- { 1- [2-hidroxi-3-(3-metoxi-pirazin-2-iloxi)-propil] -4-piperidinil } -3-fenil-imidazolidin-2-ona.

10

12^a.- Procedimiento para la obtención de N-arildiaza-ciclos oxigenados, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 32 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid - 1 FEB. 1978

15

CIBA-GEIGY AG. FEB. 1978

J. M. GOMEZ ACEGO Y POMBO
p. p. Firmado: J. Suarez Diaz

