

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20 JUL. 1978⁽¹⁰⁾ ES

NUMERO	466532 ⁽¹⁰⁾ A1
FECHA DE PRESENTACION	- 1 FEB. 1978

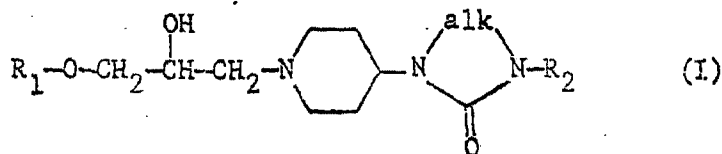
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria anjunta.

PATENTE DE INVENCION

⁽³⁰⁾ PRIORIDADES: ⁽³¹⁾ NUMERO	⁽³²⁾ FECHA	⁽³³⁾ PAIS
702/76	21 de enero de 1.976	SUIZA
⁽⁴⁷⁾ FECHA DE PUBLICIDAD	⁽⁵¹⁾ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⁽⁵²⁾ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C04D A61K	
⁽⁶⁴⁾ TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE N-ARILDIAZACICLOS OXIGENADOS.		
⁽⁷¹⁾ SOLICITANTE (S)		
CIBA-GEIGY AG.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Basilea, Suiza.		
⁽⁷²⁾ INVENTOR (ES)		
Dr. Kurt Eichenberger, Dr. Hans Kühnis, Dr. Franz Ostermayer, Dr. Herbert Schröter.		
⁽⁷³⁾ TITULAR (ES)		
⁽⁷⁴⁾ REPRESENTANTE		
GOMEZ-ACEBO		

BAD ORIGINAL

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 alquileno 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, 15 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 20 carbono de anillo, tal como piridilo, por ejemplo, 2-, 3- ó 4-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, 25 o isoquinolinilo, por ejemplo, 1-isoquinolinilo.

Sustituyentes, en primer lugar de un resto arilo carbo

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 Alquínilo 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-feniletexi.

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

Alquíniloxi 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.

Ureido, en caso dado sustituido, es, por ejemplo, ureido ó 3-alquilo inferior- ó 3-cicloalquilo-ureido, donde el cicloalquilo contiene, por ejemplo, 5 - 7 miembros de anillo
10 por ejemplo, 3-metilureido, 3-etilureido ó 3-ciclohexilureido.

N-alquilo inferior-amino y N,N-dialquilo inferior-amino, por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino o dietilamino.

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

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, trifluormetilo.

Alcanoílo inferior-amino-alquilo inferior es especialmente alcanoílo inferior-aminometilo ó 1- y, en primer lugar, 2-alcanoílo inferior-amino-etilo, por ejemplo, acetilaminometil
25 2-acetilaminoetilo ó 2-propionilaminoetilo.

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-etox carbonilaminoetilo.

Fenil-alcoxi inferior es especialmente bencilóxi, pe 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, alcanoílo 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, sales 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, por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaléico, pirúvico, fumárico, benzóico, 4-aminobenzóico, antranílico, 4-hidroxibenzóico, salicílico, 4-aminosalicílico, embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, toluenosulfónico, naftalinsulfónico

20

25

30

POOR
QUALITY

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, antípodos 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
30 do sustituido, por ejemplo, alquilo inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, halógeno-alquilo inf

POOR
QUALITY

rior, alcanóilo inferior-amino-alquilo inferior, alcoxi inferior-carbonilamino-alquilo inferior, o alquenilo inferior, alnilo inferior, hidroxí o mercapto en caso dado eterado o ésterificado, por ejemplo, hidroxí, alcoxi inferior, hidroxí-alcoxi inferior, fenil-alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, alquiltio inferior-alcoxi inferior, halógeno-alcoxi inferior, alcanóilo inferior-alcoxi inferior, alqueniloxi inferior, alniloxi inferior, alquiltio inferior, o halógeno, acilo, por ejemplo, alcanóilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo, carbamóilo, N-alquilo inferior-carbamóilo o N,N-dialquilo inferior-carbamóilo, ciano, nitro y/o amino en caso dado sustituido, tal como acilado, por ejemplo, amino, N-alquilo inferior-amino, N-dialquilo inferior-amino, alcanóilo inferior-amino, alcoxi inferior-carbonilamino, ureído, 3-alquilo inferior-ureído ó 3-cicquiloureído, y los sustituyentes del anillo 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 indicado, y las sales, especialmente las sales de adición de ácido, en primer lugar las sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente utilizables.

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, alcoxi inferior-alquilo inferior, tal como 2-alcoxi inferior-etilo, por ejemplo, metoxietilo, alcoxi inferior-carbonilamino-alquilo inferior, tal como 2-alcoxi inferior-carbonilamino-etilo, por ejemplo, metoxicarbonilamino-etilo, alquenilo inferior, por ejemplo, alilo, hidroxí, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, fenilalcoxi inferior- por ejemplo, benciloxi, alcoxi inferior-alcoxi inferior

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, alcanóilo inferior-
alcoxi inferior, tal como alcanóilo inferior-metoxi, por ejemplo
5 acetiloxi, alqueniloxi inferior, por ejemplo, aliloxi, alquinil-
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, alcanóilo 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,
trifluóormetilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, halógeno,
por ejemplo, cloro o bromo, alcanóilo inferior, por ejemplo,
acetilo, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilc
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 alquilenlo 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, alquenilo inferior, por ejemplo, alilo, hidroxilo, alcoxi inferior, por ejemplo,
15 metoxi, fenilalcoxi inferior, por ejemplo, benciloxi, alcanolilo inferior-alcoxi inferior, por ejemplo, acetilmetoxi, alqueniloxi inferior, por ejemplo, aliloxi, alquiniloxi 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
30

bromo, además, por alcanóilo inferior, por ejemplo, acetilo, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo o etoxi carbonilo, carbamoilo, nitro y/o N,N-dialquilo inferior-amino, por ejemplo, dimetilamino o dietilamino, o naftilo, o piridilo, 5 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, 10 y alk significa alquilenos 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 15 de los mismos.

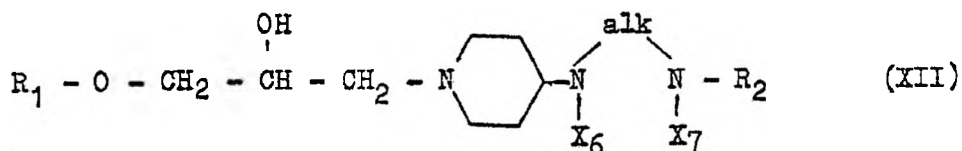
La invención se refiere, en primer lugar, a los compuestos de fórmula I, donde R_1 significa fenilo, que en la posición orto está sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alqueno inferior, por ejemplo, alilo, alcoxi inferior 20 por ejemplo, metoxi, hidroxilo, benciloxi, alquenoiloxi inferior, por ejemplo, aliloxi, alquinoiloxi 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 25 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, 30 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 R₁ significa fenilo, que en la posición orto está sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alqueno inferior, por ejemplo, alilo, alquenoiloxi inferior, por ejemplo, aliloxi, halógeno, por ejemplo, cloro o bromo, ciano o especialmente alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, R₂ 10 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 15 los mismos.

Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en sí conocidos.

20 Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden obtener formando en un compuesto de fórmula



25 donde uno de los restos X₆ y X₇ significa hidrógeno y el otro significa el resto acilo de un semiderivado de ácido carbónico, el anillo 2-oxo-1,3-diazacicloalcano por cierre de anillo, y, si se desea, efectuando las etapas de procedimiento adicionales.

30 En un producto de partida de fórmula XII significa el

resto acilo de un semiderivado de ácido carbónico el correspondiente resto de un semiéster de ácido carbónico, tal como alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxicarbonilo o etoxicarbonilo, de un semihaluro de ácido carbónico, por ejemplo, clorocarbonilo o bromocarbonilo o de un semiamida de ácido carbónico, por ejemplo, carbamoilo.

El cierre de anillo se efectúa en presencia o bajo ausencia de un disolvente o diluyente, y, si es necesario, en presencia de un agente de condensación, preferentemente básico, tal como de un hidróxido, carbonato, hidrogenocarbonato o alcanoato inferior de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, así como de una base orgánica, tal como de una amina terciaria o de una base del tipo piridina, bajo enfriamiento o, preferentemente, calentamiento, por ejemplo, en un margen de temperatura desde unos $+20^{\circ}\text{C}$ hasta unos 150°C en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte.

El producto de partida de fórmula XII se prepara según métodos en sí conocidos y, preferentemente, in situ, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula XII, donde X_6 y X_7 en cada caso significan hidrógeno, con un derivado reactivo del ácido carbónico. Derivados reactivos del ácido carbónico son los ésteres correspondientes, tales como dialquilo inferior-carbonato, por ejemplo, carbonato dietílico, o haluros, por ejemplo, fosgeno, además, amidas, por ejemplo, urea o carbonil diimidazol, así como también ésteres del ácido halógeno-carbónico, tales como clorocarbonatos de alquilo inferior, por ejemplo, clorocarbonato de isobutilo o haluros carbamínicos, por ejemplo, cloruros carbamínicos.

La reacción se efectúa en la forma usual, normalmente en presencia de un disolvente, preferentemente de un hidro-

carburo alifático o aromático, en caso dado halogenado, por ejemplo, cloroformo o tolueno, además de una amida o nitrilo, por ejemplo, dimetilformamida, dimetilacetamida o acetonitrilo, o de un éter cicloalifático, tal como dioxano y tetrahydrofurano. La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un agente de condensación, especialmente de un agente de condensación básico, tal como de un hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de metal alcalino o de metal alcalinoterreo, por ejemplo, hidróxido sódico o potásico, carbonatos o hidrogenocarbonato sódico o potásico, o de un alcanolato inferior de metal alcalino, por ejemplo, acetato sódico, o de un alcanoilato inferior de metal alcalino, por ejemplo, metanolato sódico o terc.butanolato potásico, o de una base de nitrógeno terciaria orgánica, tal como de una trialquilo inferior-amina, por ejemplo, trimetilamina o trietilamina o piridina.

Un compuesto de fórmula XII, donde X_6 y X_7 , en cada caso significan hidrógeno, se puede obtener, por ejemplo, haciendo reaccionar una piperidin-4-ona con un compuesto de fórmula IIa, donde X_3 significa hidroxilo, y X_4 significa un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, especialmente halógeno, y a continuación el producto intermedio se deja reaccionar con una diamina de fórmula V bajo tratamiento simultáneo o a continuación con un agente de reducción, tal como hidrógeno catalíticamente activado o un agente de reducción hidruro adecuado, por ejemplo, borohidruro de cianuro sódico.

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

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 trifluormetilo, por ejemplo, por tratamiento con ioduro trifluormetilico en presencia de polvo de cobre y de un disolvente aprótico adecuado, tal como piridina, dimetilformamida o acetonitrilo.

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

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 éste, 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, al

quilo 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 de fórmula I, que, en forma correspondiente, presentan hidroxi- o mercapto-alquilo inferior o bien -alcoxi inferior eterificado.

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 diluido o ácido sulfúrico, en presencia de cloruro de mercurio-II, en el grupo acetiloxi.

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.

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 compuestos 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 pueden formar sales, por ejemplo, por tratamiento con ácidos orgánicos 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

5 Las sales arriba mencionadas u otras sales de los nuevos compuestos de fórmula I, 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 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 finalidad, en caso dado también las sales correspondientes. Los nuevos compuestos se pueden presentar, según la selección de los productos de partida y los modos de trabajo en forma de los racematos o de los antípodas ópticos.

10 Los racematos obtenidos se pueden separar según métodos conocidos en los antípodas ópticos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos o por reacción con un ácido ópticamente activo formador del compuesto racémico y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo, debido a sus distintas solubilidades, en las sales diastereómeras, de las cuales se pueden liberar los antípodas libres por reacción con medios adecuados. Ácidos ópticamente activos especialmente adecuados son, por ejemplo, las formas D y L del ácido tartárico, ácido di-toluitartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido cenfersulfónico o ácido quínico.

30 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 condiciones 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 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 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 activa 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 aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, féculas, tales como fécula de maíz, de trigo, de arroz o de maranta, gelatina, traganta, celulosa metilica, celulosa

carboximetflica sódica y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea, agentes de disgregación, por ejemplo, féculas, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato sódico, y/o mezclas efervescentes, o agentes de absorción, colorantes, 5 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.

25 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.

30 Los ejemplos a continuación sirven para la ilustración

de la invención; las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo 1

5 A una emulsión de 10 g de 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxi-feniloxi)-propil-4-(2-anilino-etilamino)-piperidina en 60 cc de tolueno y 37,5 cc de una solución acuosa 3-n de hidróxido potásico se gotea bajo fuerte agitación a 5° hasta 10° de temperatura de reacción en el transcurso de 1-1/4 de hora una solución de 117 cc de una solución al 20 % de fosgeno en tolueno. Después se gotean a la misma temperatura de reacción en el transcurso de media hora 35,5 cc de una solución acuosa 6-n de hidróxido potásico. Se sigue agitando aún durante 30 minutos a 5° hasta 10° y durante 20 horas a temperatura ambiente, se separa por filtración y el residuo de filtración cristalino se trata con tolueno. Después de recrystalizar en isopropanol se obtiene el hidrocioruro de la 1- $\{1-\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxi-feniloxi)-propil-4-piperidil }-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.

20 El producto de partida se puede preparar de la manera siguiente:

Una mezcla de 20 g del hidrato del hidrocioruro de 4-piperidona, 46,8 g de 1-(2-metoxi-feniloxi)-2,3-epoxi-propano, 18 g de carbonato potásico y 250 cc de isopropanol se agita durante 6 horas a una temperatura de reacción de 60°. Después de enfriar se filtra la suspensión y el filtrado se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo se disuelve en 100 cc de ácido clorhídrico 6-n y se lava 4 veces, cada una con 75 cc de acetato de etilo. La solución acuosa ácida se ajusta con una solución 2-n de carbonato sódico a un pH de 10 y se extrae 3

veces, cada una con 75 cc de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secan con sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo rojo se disuelve en metanol y se hierve durante 30 minutos bajo adición de carbón activo. Se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se trata con tolueno y se recristaliza en una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo; se obtiene así la 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxifeniloxi)-propil- $\sqrt{7}$ -piperidin-4-ona, p.f. 77-78°.

Una solución de 16,7 g de 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxifeniloxi)-propil- $\sqrt{7}$ -piperidin-4-ona y 10,5 g de N-(2-aminoetil)anilina en 250 cc de metanol se hidrogena bajo adición de 1 g de un catalizador de platino-carbón al 5 % hasta la recepción de un equivalente molar a temperatura ambiente y bajo presión normal. Después se separa por filtración del catalizador y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se libera en el tubo esférico a 0,3 mm Hg y 120° de temperatura del horno del producto de partida en exceso. Como residuo de la destilación se obtiene de esta manera la 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxifeniloxi)-propil- $\sqrt{4}$ -(2-anilino-etilamino)-piperidina, que se sigue empleando sin ulterior purificación.

Ejemplo 2

A una mezcla de 31,5 g de 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxifeniloxi)-propil- $\sqrt{4}$ - $\sqrt{2}$ -(4-piridilamino)-etilamino- $\sqrt{7}$ -piperidina en 300 cc de tolueno y 126 cc de una solución acuosa 3-n de hidróxido potásico se gotea bajo agitación a 5-10° de temperatura de reacción en el transcurso de 1 hora 392 cc de una solución aproximadamente al 20 % de fosgeno en tolueno. Después se gotear a la misma temperatura, en el transcurso de 30 minutos, 120 cc de una solución acuosa 6-n de hidróxido potásico. Se sigue agitando aún durante 30 minutos a 10° y durante 20 horas a tempera-

ra ambiente. La fase acuosa ácida se separa, se evapora a un volumen de unos 50 cc y se pone alcalino con una solución acuosa concentrada de amoniaco. La emulsión se extrae en 4 veces, cada una con 75 cc de cloruro metilénico. Las fases de cloruro metilénico reunidas se secan con sulfato sódico y se evaporan. El residuo se cromatografía en una columna de 800 g de gel de sílice, empleándose una mezcla 9:1 de cloruro metilénico y metanol como eluyente. La 1-{1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxi-feniloxi)-propil}-4-piperidil}-3-(4-piridil)-imidazolidin-2-ona purificada se recoge en metanol y se pone ácida con ácido clorhídrico metanólico. La solución ácida se evapora bajo presión reducida. El residuo se trata con tolueno y se recristaliza en una mezcla de metanol y dietiléter y da el dihidrocloruro de la 1-{1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxifeniloxi)-propil}-4-piperidil}-3-(4-piridil)-imidazolidin-2-ona en forma del hemihidrato, p.f. 230-234°.

El producto de partida se puede preparar de la manera siguiente:

Una mezcla de 38,9 g de hidrocloreuro de 4-bromo-piridina y 480 g de etilendiamina se hierve al reflujo durante 13 horas bajo agitación. Después se evapora bajo presión reducida, el residuo se trata con tolueno y se vuelve a evaporar. El residuo se pone alcalino con solución acuosa concentrada de hidróxido sódico y se extrae 5 veces, cada una con 75 cc de cloruro metilénico. Los extractos reunidos se secan con sulfato sódico y se evaporan bajo presión reducida. Después de recristalizar el residuo en cloruro metilénico se obtiene la 4-(2-aminoetilamino)-piridina como cristalizado amarillo claro, p.f. 120-121°.

Una solución de 27,9 g de 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxifeniloxi)-propil-piperidin-4-ona y 22,8 g de 4-(2-aminoetilamino)piridina en 250 cc de metanol se hidrogena bajo adición de

2 g de un catalizador de platino-carbón hasta la recepción de 1 mol-equivalente de hidrógeno a temperatura ambiente y bajo presión normal. Después se separa el catalizador por filtración y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se
5 disuelve en 500 cc de cloruro metilénico, se lava 3 veces, cada una con 150 cc de agua, se seca con sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. Se obtiene así la 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxi-feniloxi)-propil-4- $\sqrt{2}$ -(4-piridil-amino)-etilamino-7-piperidina, que se sigue elaborando sin ulterior purificación.

10 Ejemplo 3

A una emulsión de 56 g de 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxi-feniloxi)-propil-4- $\sqrt{2}$ -(4-cloranilino)-etilamino-7-piperidina en 340 cc de tolueno y 200 cc de una solución acuosa 3-n de hidróxido potásico se gotea bajo fuerte agitación a 5° hasta
15 10° de temperatura de reacción en el transcurso de 1 3/4 de hora 630 cc de una solución al 20 % de fosgeno en tolueno. Después se gotean a la misma temperatura de reacción en el transcurso de media hora 193 cc de una solución acuosa 6-n de hidróxido potásico. Se agita aún durante 1 hora a 5° hasta 10° y
20 durante 20 horas a temperatura ambiente y entonces se evapora. El residuo se pone alcalino con solución acuosa 2-n de hidróxido sódico y se extrae 5 veces, cada una con 100 cc de cloruro metilénico. Los extractos se secan con sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en metanol y se
25 hierve durante 30 minutos bajo adición de carbón activo. Se filtra y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se trata con tolueno y se recristaliza en isopropanol, obteniéndose así la 1- $\{1-\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxi-feniloxi)-propil-4-piperidil- $\}$ -3-(4-clorofenil)-imidazolidin-2-ona del punto
30 de fusión 136-137°.

La 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxi-feniloxi)-propil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(4-cloranilino)-etilamino $\sqrt{7}$ -piperidina empleada como producto de partida se puede obtener de la siguiente manera.

Una mezcla de 38 g de p-clorocanilina y 31 g de hidroc
5 cloruro de 2-bromoetilamina se calienta bajo agitación a 70°. Después de 30 minutos se agregan 75 cc de dietilcetona y se hierve durante 4 horas bajo reflujo. La solución negra se evapora entonces a presión reducida. El residuo se pone alcalino con solución 2-n de sosa y se extrae 3 veces, cada una con 100
10 cc de cloroformo. Los extractos se secan con sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida. El aceite residual se destila fraccionadamente bajo vacío y se obtiene así la 1-(4-clorofenil)-etilendiamina del p.eb. 130-135° (1,5 mm Torr).

Una solución de 33,5 g de 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxife-
15 niloxi)-propil $\sqrt{7}$ -piperidin-4-ona y 20,5 g de 1-(4-clorofenil)-etilendiamina en 300 cc de metanol se hidrogena bajo adición de 1,5 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 filtración del
20 catalizador y el filtrado se evapora bajo presión reducida. Después de tratar el residuo con tolueno se obtiene como aceite rojizo la 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxifeniloxi)-propil $\sqrt{7}$ -4- $\sqrt{2}$ -(4-clorocloroanilino)-amino $\sqrt{7}$ -piperidina, que se emplea sin ulterior purificación.

25 En forma análoga se obtienen:
el hidroccloruro de la 1- { 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxi-fenoxi)-propil $\sqrt{7}$ -4-piperidil } -3-(4-metoxi-fenil)-imidazolidin-2-ona del p.f. 214-215°;
la 1- { 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metil-1H-indol-4-iloxi)-propil $\sqrt{7}$ -4-pi-
30 peridil } -3-(4-metoxifenil)-imidazolidin-2-ona del p.f. 155-157°;

el hidrocloreuro del 4- { 3- $\sqrt{4}$ -(1-fenil-2-oxo-3-imidazolidinil-1-piperidil $\sqrt{7}$ -2-hidroxi-1-propiloxi } -2-metil-1H-indol del p.f. 148-156°;

la 1- { 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(3-cloropirazin-2-iloxi)-propil $\sqrt{7}$ -4-piperidil } -3-fenil-imidazolidin-2-ona del p.f. 122-124°.

Ejemplo 4

10,1 g de 1- { 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(3-cloro-pirazin-2-iloxi)-propil $\sqrt{7}$ -4-piperidil } -3-fenil-imidazolidin-2-ona (véase el ejemplo 3) 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.

Se obtiene la 1- { 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(3-metoxipirazin-2-iloxi)-propil $\sqrt{7}$ -4-piperidil } -3-fenilimidazolidin-2-ona del p.f. 128-129°.

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

Ejemplo 5

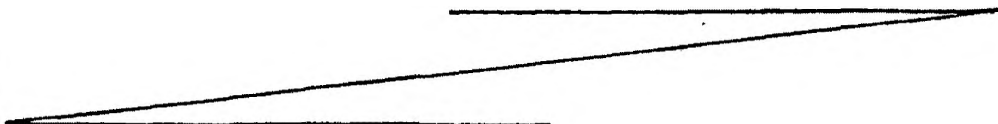
Tabletas, conteniendo 20 mg de hidrocloreuro de 1- { 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxi-feniloxi)-propil $\sqrt{7}$ -4-piperidil } -3-fenilimidazolidin-2-ona, se pueden preparar, por ejemplo, como sigue:

Composición (para 10.000 tabletas)

	Hidrocloruro de 1- { 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxi- feniloxi)-propil $\sqrt{7}$ -4-piperidil } -3-fenil-imida zolidin-2-ona	200 g
5	Lactosa	300 g
	Fécula de trigo	300 g
	Acido silícico coloidal	50 g
	Talco	50 g
	Estearato de magnesio	10 g
10	Agua	q.s.

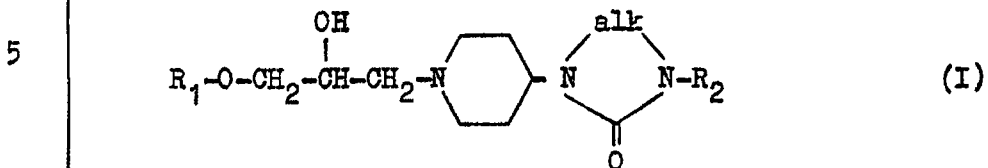
El hidrocloruro de la 1- { 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxi-
feniloxi)-propil $\sqrt{7}$ -4-piperidil } -3-fenil-imidazolidin-2-ona se
mezcla con la lactosa, el ácido silícico coloidal y una parte
de la fécula de trigo y la mezcla se impulsa a través de un
15 tamiz. Otra parte de la fécula de trigo se engrusa 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 seca y
el granulado seco se vuelve a tamizar. Después se mezcla la
20 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.

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

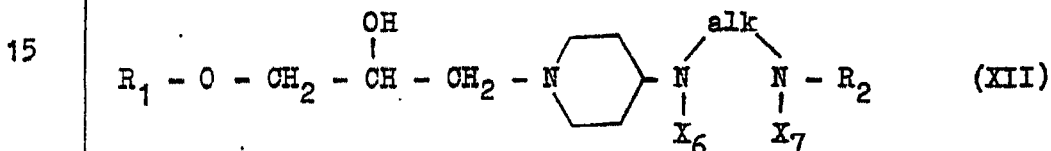


REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la obtención de N-arildiaza
ciclos oxigenados de fórmula



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



20 donde uno de los restos X_6 y X_7 significa hidrógeno y el otro significa el resto acilo de un semiderivado de ácido carbónico, el anillo 2-oxo-1,3-diazacicloalcano se forma por cierre de anillo, 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

25 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.

30 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 rea

lizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa.

5 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.

10 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I, donde R_1 y R_2 , 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, alquenilo inferior, alquinilo inferior, hidroxilado en caso dado esterificado o eterado o mercapto, halógeno, acilo, ciano, nitro y/o

15 amino en caso dado sustituido, y los sustituyentes del arilo heterocíclico o benzoarilo son alquilo inferior en caso dado sustituido o hidroxilado en caso dado eterado o esterificado o mercapto y/o halógeno, y alk tiene el significado indicado en la

20 reivindicación 7.

25 5ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula I, donde R_1 significa fenilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior-carbonilamino-alquilo inferior, alquenilo inferior, hidroxilado, alcoxi inferior, fenilalcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, alquiltio inferior-alcoxi inferior, alcancilo inferior-alcoxi inferior, alqueniloxi inferior, alquiniloxi inferior, alquiltio inferior, halógeno, alcancilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, N-alquilo inferior-carbamoilo, N,N-dialquilo

30

inferior-carbamoilo, ciano, nitro, alcanoilo inferior-amino, 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 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, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior y/o halógeno, y alk significa alquileo inferior con 2-3 átomos de carbono, que separa los dos átomos de nitrógeno por 2-3 átomos de carbono.

6^a.- 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, alcoxi inferior, fenilalcoxi inferior, alcanoilo inferior-alcoxi inferior, alquenoiloxi inferior, alquenoiloxi inferior, halógeno y/o ciano, o 2-pirazinilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior y/o halógeno, R₂ significa fenilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, trifluormetilo, alcoxi inferior, halógeno, alcanoilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, nitro y/o N,N-dialquilo inferior-amino, o naftilo, o piridilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior y/o halógeno, pirimidinilo, piridazinilo ó 2-pirazinilo, y alk significa alquileo inferior con 2-3 átomos de carbono, que separa los dos átomos de nitrógeno por 2-3 átomos de carbono.

7^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I, donde R₁ significa fenilo, que en la posición orto está sustituido por alquilo inferior, alquenilo inferior, alcoxi inferior, hidroxi, benciloxi, alqueniloxi inferior, alquiniloxi inferior, alcancilo inferior-alcoxi inferior, halógeno o ciano, R₂ significa fenilo en caso dado sustituido por alquilo inferior, trifluormetilo, alcoxi inferior, halógeno, alcancilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo, carbamoilo, nitro y/o dialquilo inferior-amino, o piridilo en caso dado sustituido por alquilo inferior o alcoxi inferior, y alk significa etileno.

8^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I, donde R₁ significa fenilo, que en la posición orto está sustituido por alquilo inferior, alquenilo inferior, alqueniloxi inferior, 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, caracterizado porque se prepara la 1- { 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxifeniloxi)-propil-4-piperidil } -3-fenil-imidazolidin-2-ona.

10^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 1- { 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-propil-4-piperidil } -3-(4-metoxifenil)-imidazolidin-2-ona.

11^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se prepara la 1- { 1- $\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-metoxipirazín-2-iloxi)-propil-4-piperidinil } -3-fenil-imidazolidin-2-ona.

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 31 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid - 1 FEB. 1973

CIBA-GEIGY AG.

J. M. GOMEZ AGUERO Y PARRILLAS
P. P. ERMEDIA J. SUAREZ DIAZ

