



ESPAÑA

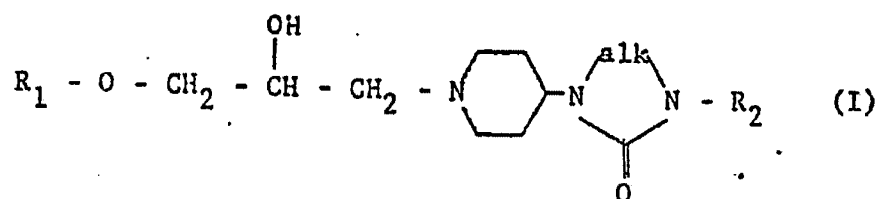
Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta,

10 ES	11 21	NUMERO	10 AI
		FECHA DE PRESENTACION	8 JUL 1978

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
8483/77	8 de Julio de 1.977	SUIZA
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D; A61K	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PIPERIDINO-PROPANOLES.		
71 SOLICITANTE (S) CIBA-GEIGY AG.,		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Basilea, Suiza		
72 INVENTOR (ES) Dr.Kurt Eichenberger, Dr.Hans Kühnis, Dr.Franz Ostermayer y Dr.Herbert Schröter.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO,		

La invención se refiere a nuevos piperidino-
 propanoles, especialmente a 1-(3-heterocicliloxi-2-hidroxo-
 propanol)-4-(N-diazaciclil)-piperidinas de fórmula



5 donde R_1 significa un resto heteroarilo, en caso dado susti-
 tuido, R_2 significa hidrógeno o un resto hidrocarburo alifá-
 tico, cicloalifático, cicloalifático-alifático o aralifático,
 en caso dado sustituido, ó un resto acilo, y alk está por al-
 quileno inferior que separa los dos átomos de nitrógeno entre
 10 si por 2 ó 3 átomos de carbono, o por un resto 1,2-fenileno,
 en caso dado sustituido, y sus sales, así como a procedimien-
 tos para su obtención, además, a preparados farmacéuticos
 conteniendo estos compuestos y a su empleo, preferentemente
 en forma de preparados farmacéuticos.

15 Un resto heteroarilo R_1 es un resto hetero-
 arilo en caso dado sustituido, preferentemente monocíclico,
 así como bicíclico, en primer lugar un resto azaarilo, una,
 dos, o varias veces sustituido, preferentemente monocíclico,
 con 5 a 6 miembros de anillo y 1 a 2 átomos de nitrógeno de
 20 anillo, tal como piridilo, en caso dado sustituido, por ejem-
 plo, 2-, 3- ó 4-piridilo, imidazolilo, por ejemplo, 2-imida-
 zolilo, pirimidinilo, por ejemplo, 2- ó 4-pirimidinilo, piri-
 dazinilo, por ejemplo, 2-piridazinilo, o pirazinilo, por ejem-
 plo, 2-pirazinilo, además, un resto azaarilo biccíclico, en
 25 caso dado sustituido, especialmente el resto benzoazaarilo,
 con 5 hasta 6 miembros de anillo y 1 a 2 átomos de nitrógeno

de anillo en el resto azarilo, así como indolilo, en caso da
do sustituido, por ejemplo, 4-indolilo, quinolinilo, por ejem-
plo, 4-quinolinilo, 6 isoquinolinilo, por ejemplo, 1-isoqui-
nolinilo. Los sustituyentes de resto heteroarilo son, entre
5 otros, restos de hidrocarburo alifáticos o aromáticos, en ca-
so dado sustituidos, hidroxí etera o o esterificados, o mer-
capto, acilo, nitro o amino en caso dado sustituido.

Los restos hidrocarburo alifáticos, en caso
dado sustituidos R_2 son el correspondiente alquilo inferior,
10 así como alquenilo inferior o alquinilo inferior, siendo los
sustituyentes, especialmente del alquilo inferior, en primer
lugar hidroxí, en caso dado eterado o esterificado, o mercap-
to, acilo o amino, en caso dado sustituido.

Los restos hidrocarburo cicloalifáticos y
15 cicloalifático-alifáticos, en caso dado sustituidos, R_2 , son
cicloalquilo, preferentemente con 3 - 8, especialmente 5 - 7
átomos de carbono de anillo, o cicloalquenilo, preferentemen-
te con 5 - 8, especialmente 6 ó 7 átomos de carbono de anillo,
además, cicloalquilo-alquilo inferior, así como cicloalque-
20 nilo-alquilo inferior, donde el cicloalquilo o bien cicloal-
quenilo tienen los significados arriba indicados. Los susti-
tuyentes de los restos hidrocarburo cicloalifático y ciclo-
alifático-alifático son, en primer lugar, los restos hidrocar-
buro alifáticos, en caso dado sustituidos, hidroxí en caso da-
25 do eterado o esterificado, u oxo.

Los restos hidrocarburo aralifáticos R_2 son,
en primer lugar, fenil-alquilo inferior, en caso dado susti-
tuido, donde el fenilo, como sustituyentes, puede contener, por
ejemplo, restos hidrocarburo alifático, en caso dado sustitui-
30 dos, hidroxí en caso dado eterado o mercapto, acilo, nitro ó

amino, en caso dado sustituido.

5 Los restos hidrocarburo alifáticos o aromáticos, en caso dado sustituidos, como sustituyentes de un resto heterocíclico R_1 ó bien de restos hidrocarburo cicloalifáticos, cicloalifático-alifáticos o aralifáticos R_2 contienen como sustituyentes, entre otros, grupos hidroxilo, en caso dado eterados o esterificados o amino, en caso dado sustituido.

10 El hidroxilo eterado es, especialmente, alcoxi inferior o fenil-alcoxi inferior, además, alquenoiloxi inferior o alquinoiloxi inferior, así como hidroxilo-alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, alquiltio inferior-alcoxi inferior ó alcenoilo inferior-alcoxi inferior, mientras el hidroxilo esterificado es especialmente halógeno, además
15 alcenoiloxi inferior.

El mercapto eterado es, en primer lugar, alquiltio inferior, mientras mercapto esterificado es, por ejemplo, alcenoiltio inferior.

20 El acilo es, preferentemente, el correspondiente resto de un ácido carboxílico orgánico y está, especialmente, por alcenoilo inferior. El acilo está asimismo por el correspondiente resto de un semiderivado de ácido carbónico, tal como por alcoxi inferior-carbonilo o carbamoilo, en caso dado sustituido. Un resto acilo, en el sentido más amplio
25 de la definición, es también ciano.

El amino, en caso dado sustituido, es acilamino, especialmente alcenoilo inferior-amino ó alcoxi inferior-carbonilamino, además, ureido, en caso dado sustituido. El amino sustituido es asimismo alquilo inferior-amino o dialquilo inferior-amino, así como alqueno inferior-amino, oxa-

30

alquilo inferior-enamino ó azaalquileo inferior-amino, donde el último aza-nitrógeno está preferentemente sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior.

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

10 Cuando alk está por el resto 1,2-fenileno éste puede estar sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior o halógeno.

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

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

20 El alqueno inferior es, por ejemplo, vinilo, alilo, 2- ó 3-metililo ó 3,3-dimetilalilo.

El alquinilo inferior es, especialmente, propargilo.

25 El cicloalquilo es, en primer lugar, ciclo-pentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, además, ciclopropilo ó ciclooctilo.

El cicloalqueno es, por ejemplo, 1- ó 3-ciclohexenilo ó 1-cicloheptenilo.

30 El cicloalquilo-alquilo inferior es, por ejemplo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-ciclohexilet-

lo o cicloheptilmetilo.

El cicloalquenoilalquilo inferior está, por ejemplo, por 1-ciclohexenilmetilo, 2-(1-ciclohexenil)-etiló ó 1-cicloheptenilmetilo.

5 El fenilalquilo inferior es, entre otros, bencilo, 1- ó 2-feniletilo ó 3-fenilpropilo.

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

10 El fenilalcoxi inferior es, por ejemplo, benciloxi ó 1- ó 2-feniletoxi.

El hidroxialcoxi inferior es, por ejemplo, 2-hidroxietoxi, además, 2- ó 3-hidroxipropiloxi.

15 El alcoxi inferioralcoxi inferior es, entre otros, alcoxi inferior metoxi ó 1- ó especialmente 2-alcoxi inferior-etoxi, por ejemplo, metoxi-metoxi, 2-metoxi-etoxi ó 2-etoxi-etoxi.

20 El alquiltio inferioralcoxi inferior es, especialmente, alquiltio inferior-metilo ó 1- y, en primer lugar, 2-alquiltio inferior-etoxi, por ejemplo, 2-metiltio-etoxi ó 2-etiltio-etoxi.

El alcancilo inferioralcoxi inferior es, especialmente, acetniloxi.

El alquenoiloxi inferior es, por ejemplo, aliloxi, 2- ó 3-metaliloxi ó 3,3-dimetaliloxi.

25 El alquiniloxi inferior es, especialmente, propargiloxi.

El halógeno es preferentemente el halógeno con el número atómico hasta 35, es decir, fluor, cloro o bromo.

30 El alcanciloxi inferior está, por ejemplo,

por acetiloxi, propioniloxi o pivaloiloxi.

El alquiltio inferior es, por ejemplo, metiltio, etiltio, n-propiltio ó isopropiltio.

5 El alcanoltio inferior es, entre otros, acetiltio ó propioniltio.

El alcanoilto inferior es, por ejemplo, acetilo, propionilo o butirilo.

El alcoxi inferior-carbonilo es, por ejemplo, metoxycarbonilo ó etoxycarbonilo.

10 El carbamoilo, en caso dado sustituido es, por ejemplo, carbamoilo, ó N-alquilo inferior- ó N,N-dialquilo inferior-carbamoilo, tal como N-metilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo o N,N-dietilcarbamoilo.

15 El alcanoilto inferior-amino es, por ejemplo, acetilamino ó propionilamino.

El alcoxi inferior-carbonilamino es, por ejemplo, metoxycarbonilamino ó etoxycarbonilamino.

20 Ureido, en caso dado sustituido, es, por ejemplo, ureido ó 3-alquilo inferior- ó 3-cicloalquil-ureido, donde el cicloalquilo, por ejemplo, tiene 5 - 7 miembros de anillo, por ejemplo, 3-metil-ureido, 3-etil-ureido ó 3-ciclohexil-ureido.

25 El N-alquilo inferior-amino y el N,N-dialquilo inferior-amino son, por ejemplo, metilamino, etilamino, dimetilamino ó dietilamino.

El alquileno inferior-amino contiene, preferentemente, 5 - 7 átomos de carbono de anillo y es, por ejemplo, pirrolidino ó piperidino.

30 El oxaalquileno inferior-amino es, en primer lugar, morfolino, mientras azaalquileno inferior-amino es, es-

pecialmente, el correspondiente N-alquilo inferior-azaalquilo inferior-amino, por ejemplo, 4-metil-1-piperazino.

De entre los grupos alquilo inferior sustituidos son de mencionar, por ejemplo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, halógeno-alquilo inferior, alcanoil inferior-amino-alquilo inferior ó alcoxi inferior-carbonil-amino-alquilo inferior.

El hidroxialquilo inferior es, preferentemente, hidroximetilo ó 1- y, en primer lugar, 2-hidroxietilo.

El alcoxi inferior-alquilo inferior es, preferentemente, alcoxi inferior-metilo ó 1- y, en primer lugar, 2-alcoxi inferior-etilo, por ejemplo, metoximetilo, etoximetilo, 2-metoxi-etilo ó 2-etoxi-etilo.

El halógeno-alquilo inferior es, preferentemente, halógenometilo, por ejemplo, trifluormetilo.

El alcanoil inferior-amino-alquilo inferior es, especialmente, alcanoil inferior-aminometilo ó 1- y, en primer lugar, 2-alcanoil inferior-aminoetilo, por ejemplo, acetilaminometilo, 2-acetilaminoetilo ó 2-propionilaminoetilo.

El alcoxi inferior-carbonil-amino-alquilo inferior es, especialmente, alcoxi inferior-carbonilaminometilo ó 1- y, en primer lugar, 2-alcoxi inferior-carbonil-amino-etilo, por ejemplo, metoxicarbonilaminometilo, 2-metoxicarbonil-aminoetilo o 2-etoxicarbonil-amino-etilo.

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, aquellas con ácidos inorgánicos, tales como

los hidrácidos halogenados, por ejemplo, ácido clorhídrico ó ácido bromhídrico, los ácidos sulfúricos, por ejemplo, el ácido sulfúrico, o los ácidos fosfóricos, o con ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos o heterocíclicos o ácidos sulfónicos, por ejemplo, los ácidos fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, láctico, mélico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléico, hidroximaléico, pirúvico, fumárico. benzoico, 4-aminobenzoico, antranílico, 4-hidroxibenzoico, salicílico, 4-aminosalicílico, embónico, metanosulfónico, etanosulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, etilensulfónico, toluensulfónico, naftalensulfónico ó 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, de antipodas ópticamente activos.

Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestran un efecto reductor de la presión sanguínea, como se puede demostrar en el ensayo con animales, por ejemplo, en administración i.v. en dosis de unos 0,1 hasta unos 30 mg/kg en el gato narcotizado. Adicionalmente producen los nuevos compuestos una antitaquicardia, como también se puede demostrar en ensayos con animales, por ejemplo, en ensayos in vitro en concentraciones de unos 1 hasta unos 100 γ /cc en el corazón de la cobaya (Preparado de Langendorff), y una α -simpaticolisis, por ejemplo en ensayos in vitro en concentraciones de unos 0,01 hasta unos 10 γ /cc en la rata (preparado de arteria mesenterial perfundida aislada; según un método modificado de McGregor, J. Physiol., tomo 177, pág. 21 (1965)).

Los nuevos compuestos se pueden emplear, por lo tanto, como antihipertensivos, antitaquicardicos y -simpaticolíticos. Además, los nuevos compuestos pueden servir como productos de partida o productos intermedios para la obtención de otros compuestos, especialmente de eficacia terapéutica.

La invención se refiere, en primer lugar, a los compuestos de fórmula I, donde R_1 significa heteroarilo monocíclico, en caso dado sustituido, o benzoheteroarilo con 5 hasta 6 miembros de anillo y 1 ó 2 átomos de nitrógeno de anillo en el resto R_1 , donde los sustituyentes del resto arilo heterocíclico son alquilo inferior en caso dado sustituido, por ejemplo, alquilo inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcenoilo inferior-amino-alquilo inferior ó alcoxi inferior-carbonilamino-alquilo inferior ó fenilo, en caso dado correspondientemente sustituido, ó hidroxilo, en caso dado esterificado, o mercapto, por ejemplo, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alcoxi inferior, alquiltio inferior-alcoxi inferior, alquiltio inferior ó halógeno, y/o nitro, R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior, en caso dado sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo inferior-alquilo inferior ó fenilalquilo inferior, donde los sustituyentes de estos restos son, por ejemplo, alquilo inferior, en caso dado sustituido, por ejemplo, alquilo inferior, ó hidroxilo, en caso dado esterificado o esterificado ó mercapto, por ejemplo, alcoxi inferior, alquiltio inferior y/o halógeno, ó, además, alcenoilo inferior o alcoxi inferior-carbonilo, 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 monoazaarilo o diazaarilo monocíclico, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, alquiltio inferior, por ejemplo, metiltio ó etiltio, halógeno, con el número atómico hasta 35, por ejemplo, cloro ó bromo, y/o nitro, con seis miembros de anillo, tal como piridilo, por ejemplo, 2-, 3- ó 4-piridilo, pirimidinilo, por ejemplo, 2- ó 4-pirimidinilo, pirazinilo, por ejemplo, 2-pirazinilo ó indolilo, por ejemplo, 4-indolilo, R_2 significa hidrógeno, alquilo inferior, por ejemplo, metilo, atilo ó isopropilo, cicloalquilo, por ejemplo, ciclopentilo ó fenilalquilo inferior, en caso dado sustituido en la parte fenilo por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, y/o halógeno con el número atómico hasta 35, por ejemplo, cloro o bromo, por ejemplo, bencilo ó 1- ó 2-feniletilo, 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.

La invención se refiere, especialmente, a los compuestos de fórmula I, donde R_1 significa 2-pirazinilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, por metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, alquiltio inferior, por ejemplo, metiltio ó etiltio, halógeno con el número atómico hasta 35, por ejemplo, cloro o bromo, y/o nitro, así como piridilo, por ejemplo, 2- ó 3-piridilo, pudiendo encontrarse los sustituyentes en cualquier posición, uno de ellos

5 sin embargo, preferentemente, en la posición orto con respecto al átomo, de carbono del anillo de enlace y/o átomo de nitrógeno del resto heteroarilo, así como 4-indolilo, y R_2 significa hidrógeno, alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo ó isopropilo, ó fenilalquilo inferior, por ejemplo, bencilo ó 1- ó 2-feniletilo, y alk significa alquileo inferior con 2 - 3 átomos de carbono que separa los átomos de nitrógeno por 2 - 3 átomos de carbono, por ejemplo, etileno o 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.

10 La invención se refiere, en primer lugar, a los compuestos de fórmula I, donde R_1 significa 2-pirazinilo, además, piridilo, por ejemplo, 2- ó 3-piridilo, así como 15 4-indolilo, que en la posición orto con respecto al átomo de carbono de anillo de enlace y/o átomo de nitrógeno está preferentemente sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, alquiltio inferior, por ejemplo, metiltio o etiltio, halógeno con el número atómico hasta 35, por ejemplo, cloro o bromo, ó nitro, y 20 en caso dado puede contener ulteriores sustituyentes de esta clase, R_2 significa especialmente hidrógeno, además, alquilo inferior, por ejemplo metilo, o fenil-alquilo inferior, por ejemplo, bencilo, y alk significa etileno, y las sales, especialmente las sales de adición de ácido, en primer lugar 25 las sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente utilizables.

30 La invención se refiere, en primer lugar, a los compuestos de fórmula I, donde R_1 significa 4-indolilo, 2-pirazinilo ó piridilo, que en la posición orto con respecto

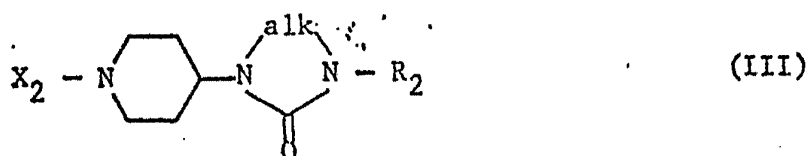
5 al átomo de carbono de enlace y/o átomo de nitrógeno está preferentemente sustituido por alquilo inferior, por ejemplo, metilo, alcoxi inferior, por ejemplo, metoxi, alquiltio inferior, por ejemplo, metiltio ó etiltio, halógeno con el número atómico hasta 35, por ejemplo, cloro o bromo, ó nitro, R_2 significa hidrógeno, además, alquilo inferior, por ejemplo, metilo, 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.

10 La invención se refiere, en primer lugar, a los compuestos descritos en los ejemplos, en especial a aquellos de fórmula I que como resto R_1 llevan un resto 2-pirazinilo, preferentemente sustituido.

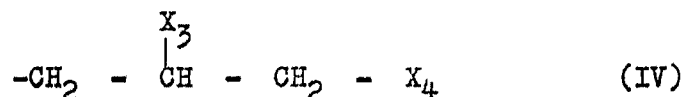
15 Los nuevos compuestos se obtienen según métodos en si conocidos. Así, por ejemplo, un compuesto de fórmula



o una sal del mismo, se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula



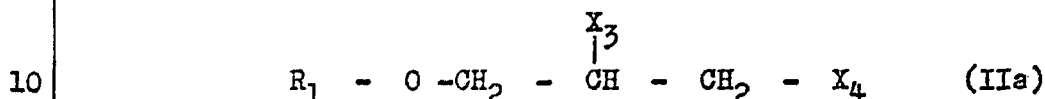
o una sal del mismo, donde uno de los restos X_1 y X_2 significa hidrógeno y el otro resto corresponde a la fórmula



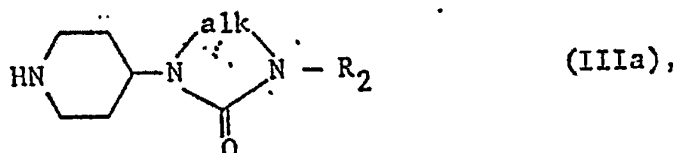
donde X_3 significa un grupo hidroxilo libre y X_4 significa un

grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, ó donde X_3 y X_4 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 de los isómeros.

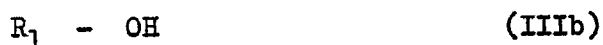
Así se puede proceder en la reacción de arriba haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



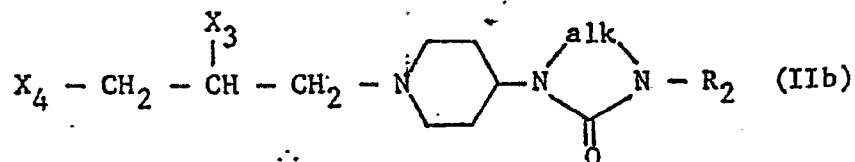
con un compuesto de fórmula



o una sal del mismo, o un compuesto de fórmula



o una sal del mismo, con un compuesto de fórmula



donde ó bien X_3 significa hidroxilo libre y X_4 significa un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, ó bien X_3 y X_4 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 ó 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 está especialmente por cloro o bromo, además, iodo, si no es que junto con X_2 forma una agrupación epoxi.

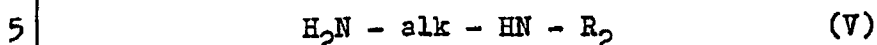
La reacción de arriba se efectua en la forma usual. Al emplear un éster reactivo como producto de partida de fórmula IIa se trabaja preferentemente en presencia de un agente de condensación básico y/o con un exceso del compuesto básico de fórmula IIIa.

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 metálica, especialmente de metal alcalino, por ejemplo, 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 alcóxido inferior de metal alcalino.

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

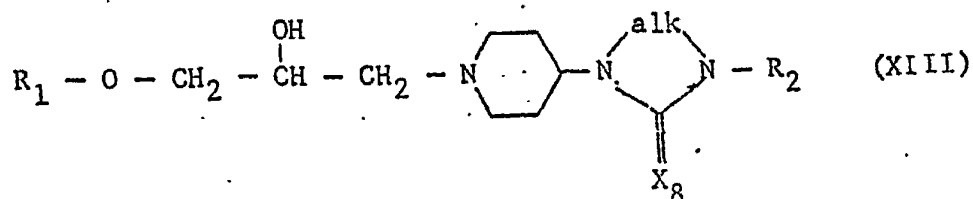
Los productos de partida son conocidos o se pueden obtener en forma en si conocida. Así se puede hacer

reaccionar, por ejemplo, una piperidin-4-ona, donde el grupo amino secundario puede estar en caso dado protegido en forma en si conocida, por ejemplo, por un resto bencilo o un resto acilo fácilmente dissociable, con una diamina de fórmula



y simultáneamente o a continuación con un agente de reducción adecuado, tal como hidrógeno catalíticamente activado, o un agente de reducción de hidruro, por ejemplo, hidruro de sodio-ciano-boro. En el producto intermedio así obtenible se forma el resto 2-oxo-1,3-diazscicloalcano, por ejemplo, por tratamiento con un derivado de ácido carbónico reactivo adecuado, tal como dialquilo inferior-carbonato ó fosgeno; en caso necesario se puede sustituir un grupo N-protector en forma en si conocida por hidrógeno. Un producto de partida de fórmula IIIa, así obtenible, se puede transformar en forma en si conocida, por ejemplo, por tratamiento con un éster reactivo de un 2,3-epoxi-1-propanol, tal como un haluro de 2,3-epoxi-1-propilo, y, si se desea, por reacción ulterior con un ácido fuerte, tal como un hidrácido halogenado, en un producto de partida de fórmula IIb.

Los nuevos compuestos de fórmula I se pueden obtener asimismo si en un compuesto de fórmula



25 donde X₈ significa un resto imino transformable en oxo, X₈ se transforma en oxo y, si se desea, se efectúan las etapas de procedimiento adicionales.

El resto imino X_8 puede estar sustituido, por ejemplo, por alquilo inferior o fenilo. Un producto de partida correspondiente de fórmula XIII se puede transformar por hidrólisis, preferentemente en presencia de medio ácido, tal como de un ácido mineral, por ejemplo, ácido clorhídrico, en el correspondiente compuesto de fórmula I.

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

Los productos de partida de fórmula XIII se pueden obtener en forma en sí conocida, por ejemplo, por tratamiento de un compuesto de fórmula XII, donde cada uno de los restos X_6 y X_7 signifiquen hidrógeno, con un halogenociano, por ejemplo, bromociano, preferentemente en presencia de un agente de condensación adecuado, por ejemplo, básico, bajo cierre de anillo simultáneo o a continuación al anillo 2-imino-1,3-diazacicloalcano del producto de partida de fórmula XIII.

En los compuestos obtenidos se pueden, dentro del marco de los productos finales, disociar, introducir o transformar los sustituyentes en forma conocida.

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

emplea como agente reductor preferentemente hidrógeno catalíticamente activado. Como catalizador es adecuado, especialmente, el catalizador según Lindlar (Pd-Pb-CaCO_3)

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

10 En un compuesto obtenido de fórmula I se puede disociar un grupo α -fenilalquilo 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 de un grupo hidroxilo fenólico como sustituyente, se puede transformar éste, en caso dado en forma de sal, por ejemplo, en forma de sal de metal alcalino, por tratamiento con un éster reactivo de un alcohol, tal como de un haluro de alquilo inferior, en caso dado sustituido, en hidroxilo etereo o mercapto, por ejemplo, alcoxilo inferior o alquiltio inferior. Además, se puede hacer reaccionar el hidroxilo en un sustituyente hidroxialcali inferior o hidroxilo-alcoxilo inferior, 25 generalmente en forma de un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, tal como halógeno, por ejemplo, cloro, con un alcohol, por ejemplo, alcohol inferior, o de un mercaptano, por ejemplo, alquilo inferior-mercaptano, preferentemente en presencia de un medio básico que se puede transformar, por ejemplo, un alcohol o un mercaptano en un compuesto de metal, 30 y obtener así compuestos de fórmula I que lleven hidroxilo-

mercapro-alquilo inferior o bien -alcoxi inferior correspondientemente eterado. Además, en un compuesto obtenido se puede transformar un grupo hidroxilo esterificado reactivo, tal como halógeno, por ejemplo, cloro, especialmente en la posición con respecto a un átomo de nitrógeno de anillo en un resto R_1 , por ejemplo, por tratamiento con un compuesto alcoholato o tiolato, tal como un alcanolato inferior o tioalcanolato inferior de metal alcalino, por ejemplo, de sodio o potasio, en un grupo hidroxilo eterado o esterificado, o mercapto, por ejemplo, en alcoxi inferior o alquiltio inferior.

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

Además, en un compuesto de fórmula I, que como sustituyente contenga carboxilo esterificado o alcoxi 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 en caso dado ureido.

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

Las reacciones arriba descritas se pueden realizar simultáneamente o consecutivamente y en una secuen-

5 cia arbitraria y en la forma usual, por ejemplo, en presencia o bajo ausencia de disolventes o diluyentes, si es necesario en presencia de agentes de condensación y/o agentes catalíticos, bajo enfriamiento o calentamiento, en un recipiente cerrado y/o en una atmósfera de gas inerte.

10 Según las condiciones del procedimiento y los productos de partida se obtienen los productos finales en forma libre o en la forma, asimismo comprendida bajo la invención, de sus sales, especialmente de sus sales de adición de ácido. Las sales obtenidas se pueden transformar en forme en si 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 se pueden transformar en sa-
15 les, por ejemplo, por tratamiento con ácidos orgánicos o inorgánicos. Además, las sales obtenidas, las sales de adición de ácido, por ejemplo, por tratamiento con sales de metales pesados adecuados o intercambiadores de aniones, se pueden
20 transformar en otras sales.

25 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 nuevamente
30 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 el modo de

trabajo, en forma de los racematos o de los antípodos ópticos.

Los racematos obtenidos se pueden separar en los antípodos ópticos según métodos conocidos, por ejemplo, por recristalización en un disolvente ópticamente activo, con ayuda de microorganismos o por reacción con un ácido ópticamente activo que forme sales con el compuesto racémico y separación de las sales obtenidas de esta manera, por ejemplo, a base de sus distintas solubilidades, en las sales diastereómeras, de las cuales se pueden liberar los antípodos libres por actuación de 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 camfersulfónico o ácido quínico.

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto obtenible en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales un producto de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o en las cuales un componente de 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 según la presente invención aquellos productos de partida que conducen a los grupos de productos finales especialmente mencionados al principio y especialmente 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 la sustancia activa, en caso dado junto con excipientes inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos, farmacéuticamente utilizables, que sean adecuados para la aplicación enteral, por ejemplo, oral, o

5 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

10 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 carboximetilica de sodio y/o polivinilpirrolidona, y, si se desea, agentes de disgregación,

15 por ejemplo, féculas, agar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio, y/o mezclas efervescentes, o medios de absorción, colorantes, saponantes o edulcorantes. Además se pueden emplear los nuevos compuestos farmacológica-

20 mente eficaces en forma de preparados de administración parenteral o de soluciones de infusión. Tales soluciones son preferentemente soluciones o suspensiones acuosas isotónicas pudiendose preparar estas, por ejemplo, en los preparados lio-

25 filizados, que contengan la sustancia activa sola o junto con un excipiente, por ejemplo, manitol, antes de su uso. Los preparados farmacéuticos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, estabilización, humectación y/o emulsión, facilitadores de solubilidad, sales para regular la presión osmótica y/o tampones.

30 Los preparados farmacéuticos presentes que, si se desea, pueden

5 contener otras sustancias farmacológicamente activas, se preparan en forma en si conocida, por ejemplo, mediante procesos de mezcla, 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.

10 La dosificación puede depender de distintos factores, tales como forma de aplicación, especie, edad y/o estado individual. Las dosis a administrar diariamente se encuentran en la aplicación oral entre unos 5 mg y unos 50 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 centígrados.

15 Ejemplo 1

Una mezcla de 22,5 g de 3-(2,3-epoxipropiloxi)-2-metoxi-piridina en bruto y 21,0 g de 1-(4-piperidil)-imidazolidin-2-ona en 250 cc de isopropanol se hierve durante 14 horas bajo reflujo. La mezcla de reacción se evapora, el residuo se disuelve en acetato de etilo y se extrae con ácido clorhídrico 2-n. El extracto ácido se pone alcalino con una solución acuosa concentrada de hidróxido sódico y se extrae con acetato de etilo. La solución orgánica se evapora y el residuo se recristaliza en una mezcla de cloruro metilénico y dietiléter. La 1- $\left\{ 1-\left[2\text{-hidroxi-3-(2-metoxi-3-piridiloxi)-propil} \right]-4\text{-piperidil} \right\}$ -imidazolidin-2-ona así obtenida funde a 132 - 134°.

El producto de partida se puede obtener como sigue:

Una mezcla de 15,4 g de 3-hidroxi-2-metoxi-piridina, 16 g de carbonato potásico, 25 cc de epiclorohidrina y 150 cc de acetonitrilo se calienta durante 7 horas bajo reflujo. Por enfriamiento, filtración y evaporación del filtrado se obtiene la 3-(2,3-epoxi-propiloxi)-2-metoxi-piridina en bruto que se sigue empleando sin ulterior purificación.

En forma análoga se puede obtener, por reacción de 20 g de 3-(2,3-epoxi-propiloxi)-2-metoxi-6-metil-piridina y 16,5 g de 1-(4-piperidil)-imidazolidin-2-ona, la 1- { 1- [2-hidroxi-3-(2-metoxi-6-metil-3-piridiloxi)-propil] -4-piperidil } -imidazolidin-2-ona que, después de recristalizar en una mezcla de cloruro metilénico y dietiléter, funde a 144 - 147°. El producto de partida se puede obtener análogo al procedimiento arriba descrito de 3-hidroxi-2-metoxi-6-metil-piridina y se sigue reaccionando sin ulterior purificación.

Ejemplo 2

Una solución de 25,0 g de 2-(2,3-epoxi-propiloxi)-3-metoxi-piridina y 23,3 g de 1-(4-piperidil)-imidazolidin-2-ona en 500 cc de isopropanol se agita durante 24 horas a 30°. Mediante elaboración análogo al ejemplo 1 se obtiene, después de mezclar con acetona, la 1- { 1- [2-hidroxi-3-(3-metoxi-2-piridiloxi)-propil] -4-piperidil } -imidazolidin-2-ona, p.f. 137 - 142°. El compuesto forma un fumarato neutro que, después de recristalizar en una mezcla de isopropanol y acetona funde, como hidrato, a 124 - 126°.

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

Una mezcla de 161 g de 3-metoxi-2-nitro-piridina y 144 g de 2,2-dimetil-5-hidroximetil-1,3-dioxolano en

1000 cc de triamida de ácido hexametilfosfórico se mezcla bajo agitación en el transcurso de una hora con 26,5 g de hidru-
ro sódico; mediante enfriamiento se mantiene la temperatura
entre 0 y 10° durante la adición. La mezcla de reacción se si-
gue agitando durante otras 5 horas bajo enfriamiento con hie-
lo y después se agita durante 15 horas a temperatura ambiente.
La mezcla de reacción se vierte sobre hielo y se extrae con
dietiléter. El extracto orgánico se lava con una solución
acuosa, concentrada, de cloruro sódico, se seca y se evapora.
El residuo se disuelve en 1000 cc de etanol, se mezcla con
100 cc de ácido clorhídrico 2-n y se deja reposar durante 8
horas. Después se separa el disolvente por evaporación y el
residuo se pone alcalino con una solución concentrada de hi-
druro sódico en agua y se extrae con acetato de etilo. Median-
te evaporación del disolvente se obtiene un producto en bruto
del que después de agregar dietiléter se obtiene el 3-(3-me-
toxi-2-piridiloxi)-1,2-propandiol cristalino, p.f. 62 - 65°.

Una solución de 62 g de 3-(3-metoxi-2-piri-
diloxi)-1,2-propandiol en 350 cc de ortoformiato de trietilo
se mezcla con 2 gotas de ácido trifluoracético y se deja repo-
sar durante 3 horas a 20 - 30°. Mediante evaporación se obtie-
ne el 2-etoxi-5-(3-metoxi-2-piridiloximetil)-2-metil-1,3-
dioxolano en bruto como aceite que se emplea sin ulterior pu-
rificación.

Una mezcla de 85 g de 2-etoxi-5-(3-metoxi-
2-piridiloximetil)-2-metil-1,3-dioxolano en 500 cc de dicloro-
metano se mezcla con 45 cc de trimetilclorosilano y se agita
durante una hora a 20 - 30°. Por evaporación total bajo pre-
sión reducida se obtiene la 2-(2-acetiloxi-3-cloro-propiloxi)-
3-metoxipiridina en bruto como aceite que se emplea sin ul-

terior purificación.

Una mezcla de 80 g de 2-(2-acetiloxi-3-cloro-propoxi)-3-metoxi-piridina, 900 cc de cloruro metilénico, 500 cc de una solución acuosa 2-n de hidróxido sódico y 9,5 g de hidrogenosulfato tetrabutilmónico se agita fuertemente durante 16 horas a 20 - 30°. La fase orgánica se separa y se evapora. El aceite que queda se disuelve en dietiléter; la solución se filtra, se trata con carbón activo y se evapora. Se obtiene así la 2-(2,3-epoxi-propiloxi)-3-metoxi-piridina del p.f. 63 - 65°.

Ejemplo 3

Una mezcla de 14,9 g de 2-cloro-3-(2,3-epoxi-propiloxi)-pirazina (véase, por ejemplo, la publicación alemana DOS 2 520 910) y 10,4 g de 1-(4-piperidil)-imidazolidina-2-ona en 150 cc de isopropanol se agita durante 24 horas a unos 20°. De la mezcla de reacción comienza a separarse un precipitado cristalino; para completar la cristalización se agregan además 150 cc de dietiléter. Se obtiene así la 1-{1-3-(3-cloro-2-piraziniloxi)-2-hidroxi-propil}-4-piperidil}-imidazolidin-2-ona, p.f. 150 - 151°. El fumarato neutro preparado con la cantidad calculada de ácido fumárico cristaliza en una mezcla de metanol y dietiléter y funde a 172 - 173°.

Ejemplo 4

Una mezcla de 10,66 g de 1-{1-3-(3-cloro-2-piraziniloxi)-2-hidroxi-propil}-4-piperidil}-imidazolidin-2-ona y 1,78 g de metilato sódico en 150 cc de metanol se hierve durante 10 horas bajo agitación, al reflujo. La mezcla de reacción se evapora totalmente en vacío a la trompa de agua.

El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua. La solución orgánica se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua. Se obtiene así la 1- $\left\{1\text{-}2\text{-hidroxi-3-(3\text{-metoxi-2-piraziniloxi})\text{-propil}}\right\}$ -4-piperidil}-imidazolin-2-ona como aceite. El hidrocioruro preparado con un ácido clorhídrico metanólico cristaliza en una mezcla de metanol y dietiléter y funde a $222^{\circ} - 223^{\circ}$ (bajo descomposición).

Ejemplo 5

Una mezcla de 8,65 g de 2-metil-3-(2,3-epoxi-propiloxi)-pirazina (véase, por ejemplo, la publicación alemana DOS 2 520 910) y 6,75 g de 1-(4-piperidil)-imidazolidin-2-ona en 100 cc de isopropanol se agita durante 60 horas a unos 20° . La mezcla de reacción se evapora totalmente en vacío a la trompa de agua, el residuo se disuelve en acetato de etilo y la solución se extrae con ácido clorhídrico 2-n. Los extractos ácido clorhídricos reunidos se ponen alcalinos con una solución acuosa concentrada de hidróxido sódico y se extrae con cloruro metilénico. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con poca agua, se seca sobre sulfato sódico y se evapora en vacío a la trompa de agua. Se obtiene así la 1- $\left\{1\text{-}2\text{-hidroxi-3-(3\text{-metil-2-piraziniloxi})\text{-propil}}\right\}$ -4-piperidil}-imidazolidin-2-ona oleaginosa que, mediante tratamiento con la cantidad calculada de ácido fumárico, se transforma en el fumarato neutro, p.f. $168 - 170^{\circ}$ después de recristalizar en una mezcla de metanol y acetona.

Ejemplo 6

Una mezcla de 46,0 g de 3-(2,3-epoxo-propiloxi)-2-nitropiridina y 35,0 g de 1-(4-piperidil)-imidazolidin-

2-ona en 500 cc de isopropanol se hierve durante 2 horas bajo reflujo. La elaboración, análogo al ejemplo 1 empleando diclorometano como agente de extracción, da la 1- $\{1-\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-nitro-3-piridiloxi)-propil $\}$ -4-piperidil $\}$ -imidazolidin-2-ona en bruto que, después de recristalizar en isopropanol, funde a 154 - 158°.

En forma análoga se obtiene, empleando 13,0 g de 3-(2,3-epoxi-propiloxi)-2-nitropiridina y 11,0 g de 3-metil-1-(4-piperidil)-imidazolidin-2-ona la 1- $\{1-\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-nitro-3-piridiloxi)-propil $\}$ -4-piperidil $\}$ -3-metil-imidazolidin-2-ona como aceite amarillo.

Ejemplo 7

Una mezcla de 7,3 g de 1-cloro-3-(2-cloro-3-piridiloxi)-2-propanol y 5,0 g de 3-metil-1-(4-piperidil)-imidazolidin-2-ona se hierve en 100 cc de isopropanol durante 2 horas bajo reflujo. La elaboración, análogo al ejemplo 1, da la 1- $\{1-\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-cloro-3-piridiloxi)-propil $\}$ -4-piperidil $\}$ -3-metil-imidazolidin-2-ona.

En forma análoga se obtiene, empleando 1-(4-piperidil)-imidazolidin-2-ona la 1- $\{1-\sqrt{2}$ -hidroxi-3-(2-cloro-3-piridiloxi)-propil $\}$ -4-piperidil $\}$ -imidazolidin-2-ona del p. f. 163 - 166°.

El producto de partida se había obtenido de la manera siguiente:

Una mezcla de 45 g de 2-cloro-3-piridinol, 45 g de carbonato potásico, 150 cc de epíclorohidrina y 300 cc de acetona se agita durante 5 horas bajo reflujo. Mediante filtración, evaporación, disolución en acetato etílico y lavado de la solución en agua se obtiene, después de evaporar

el acetato de etilo, el 1-cloro-3-(2-cloro-3-piridiloxi)-2-propanol en bruto como aceite marrón oscuro que se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice y elución con éter y entonces funde a 140 - 143°.

5 Ejemplo 8

1,1 g de 2-cloro-3-(2,3-epoxi-propiloxi)-6-metil-piridina y 0,76 g de 1-(4-piperidil)-imidazolidin-2-ona se hierve en 40 cc de isopropanol durante 1 hora bajo reflujo. Mediante evaporación del disolvente y recristalización en isopropanol-éter se obtiene la 1- $\left\{ 1-\left[2\text{-hidroxi-3-(2-cloro-6-metil-3-piridiloxi)-propil} \right]-4\text{-piperidil} \right\}$ -imidazolidin-2-ona del p.f. 175 - 180°.

La 2-cloro-3-(2,3-epoxi-propiloxi)-6-metil-piridina empleada como producto de partida se obtiene herviendo 2-cloro-6-metil-3-piridinol con epiclorohidrina y carbonato potásico durante 2 horas. Se sigue empleando en bruto.

Ejemplo 9

2,5 g de 1- $\left\{ 1-\left[2\text{-hidroxi-3-(2-benciloxi-3-piridiloxi)-propil} \right]-4\text{-piperidil} \right\}$ -imidazolidin-2-ona se hidrogenen en 50 cc de metanol bajo adición de 0,3 g de Pd/C al 5 % hasta parar bajo presión atmosférica y 20 - 30°. Mediante separación por filtración del catalizador y evaporación de la solución se obtiene la 3- $\left\{ 2\text{-hidroxi-3-} \left[4\text{-(imidazolidin-2-on-1-il)-1-piperidil} \right] \right\}$ -propiloxi-2-piridina del p.f. 217-222°.

25 El producto de partida se obtiene de la manera siguiente:

a) 15,7 g de 3-(2,3-epoxi-propiloxi)-2-nitropiridina y 9,0 g de alcohol bencílico, disueltos en 150 cc de

1,2-dimetoxietano se mezclan bajo agitación y enfriando a 0-5° en porciones con 3,6 g de una suspensión de hidruro sódico (55 %), se sigue agitando durante 3 horas a 0 - 5° y durante 2 horas a 20 - 25°. La mezcla de reacción se evapora, se disuelve en acetato de etilo y se lava con agua y la solución de aceto etílico se evapora. El residuo (20 g) se cromatografía en 400 g de gel de sílice y se eluye con tolueno (fracciones de 250 cc). De las fracciones 28 - 36 se obtiene la 2-benciloxi-3-(2,3-epoxipropiloxi)-piridina como aceite.

b) 4,8 g de 2-benciloxi-3-(2,3-epoxipropiloxi)-piridina y 3,0 g de 1-(4-piperidil)-imidazolidin-2-ona se disuelven en 50 cc de isopropanol y se agita durante 15 - 18 horas a 20 - 30°. Los cristales precipitados se separan por succión, se lavan con éter y dan la 1-{1-2-hidroxi-3-(2-benciloxi-3-piridiloxi)-propil}-4-piperidil}-imidazolidin-2-ona del p.f. 145 - 147°.

Ejemplo 10

Una mezcla de 7,1 g de 2-metil-4-(2,3-epoxipropil)-indol y 5,9 g de 1-(4-piperidil)-2-imidazolidinona se disuelve en 125 cc de alcohol isopropílico y se hierve durante 6 horas bajo reflujo. Después se enfría la mezcla en el baño de hielo y se separa por filtración. El cristalizado se disuelve en isopropanol y se recristaliza eventualmente bajo adición de carbón animal. El 4-{3-4-(2-oxo-3-imidazolidinil)-1-piperidil}-2-hidroxi-1-propiloxi}-2-metil-1H-indol tiene un p.f. de 208 - 210°.

En forma análoga se prepara, empleando 1-(4-piperidil)-3-metil-2-imidazolidinona, el 4-{3-4-(1-metil-2-oxo-3-imidazolidinil)-1-piperidil}-2-hidroxi-1-propil-

oxi } -2-metil-1H-indol del p.f. 184 - 185°.

En forma análoga se obtiene, empleando la 1-(4-piperidil)-2-benzimidazolinona, el 4- { 3- / 4- (2-oxobenzimidazolidinil)-piperidil } -2-hidroxi-1-propiloxi } -2-metil-1H-indol del p.f. 172 - 174°.

El producto de partida se obtiene como sigue:

208 g de N-bencilpiperidina se hidrogenan con 8,5 g de N-metil-etilendiamina en 2000 cc de metanol con 15 g de platino sobre carbón, el catalizador se separa por filtración y el filtrado se evapora hasta sequedad. La humedad que aún queda se expulsa con tolueno. 173 g de la N'-(1-bencil-4-piperidil)-N"-metil-etilendiamina que queda se introducen en matrás provisto de agitador con 96,5 g de N,N-diisopropiletilamina en 3000 cc de acetonitrilo. A esto se gotean en el transcurso de 30 minutos a 0 - 5° 117,5 g de cloroformiato de fenilo. Se forma una suspensión espesa a la que se agregan 96,5 g de N,N-diisopropiletilamina. A continuación se calienta todo durante 20 horas al reflujo. Se evapora entonces hasta sequedad, con tolueno se expulsa todo lo volátil y el residuo se recoge en 1500 cc de éster acético. La fase orgánica se extrae 6 veces, cada una con 500 cc de lejía sódica 2-n, se seca y se evapora. 150 g del aceite residual se calientan con 500 cc de alcohol y 150 cc de lejía sódica concentrada durante 14 horas bajo reflujo. Después se separa el alcohol por destilación y el residuo se reparte entre 1000 cc de éster acético y agua de hielo. La fase acuosa se separa y la fase orgánica se extrae 4 veces, cada una con 250 cc de lejía sódica 2-n, se seca y se destila. La 1-(1-bencil-4-piperidil)-3-metil-3-imidazolidinona hierve a 185°/0,18 mm.

127 g del producto obtenido se desbencilizan en 1500 cc de metanol con 39 g de paladio sobre carbón. El catalizador se separa por filtración, el filtrado se evapora y el residuo se destila. La 1-(4-piperidil)-3-metil-2-imidazolidinona hierve a 121 - 124°/0,01 mm Hg y tiene un p. f. de 76 - 79°.

Ejemplo 11

Una mezcla de 3,1 g de 2-metil-4-(2,3-epoxipropil)-indol y 3,4 g de 3-n-butyl-1-(4-piperidil)-2-imidazolidona se disuelven en 75 cc de alcohol isopropílico mediante ligero calentamiento y se agita durante 18 horas a temperatura ambiente. La suspensión formada se concentra bajo presión más reducida a unos 40 cc y se enfría en el baño de hielo. El cristalizado blanco se separa por filtración y después de recrystalizar en alcohol isopropílico-dietiléter se obtiene el 4- $\left\{ 3-\left[4-(1-n\text{-butil-2-oxo-3-imidazolidinil})-1\text{-piperidil} \right]-2\text{-hidroxi-1-propiloxi} \right\}$ -2-metil-1H-indol del p.f. 116 - 120°C.

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

A una solución de 10,1 g de 1-(4-piperidil)-imidazolidin-2-ona y 6,06 g de trietilamina en 120 cc de cloruro metilénico se gotean bajo agitación 20 cc de una solución al 50 % de cloroformiato de bencilo en tolueno. Se sigue agitando durante 2 horas a temperatura ambiente y entonces se separa el hidrocioruro de trietilamina precipitado. El filtrado del cloruro metilénico se lava dos veces, cada una con 50 cc de agua, se seca con sulfato sódico y se evapora. Mediante

tratamiento con tolueno se libera el residuo de la humedad aún adherida. Después de frotar con dietil eter se obtiene como ulterior cristalizado la 1-(1-carbobenzoxi-4-piperidil)-imidazolidin-2-ona del p.f. 133 - 135°C.

5 A una mezcla, calentada a 80°, de 2,4 g de hidruro sódico en 100 cc de dimetilformamida absoluta se agregan en porciones, bajo agitación, 25 g de 1-(1-carbobenzoxi-4-piperidil)-imidazolidin-2-ona. La mezcla se agita aún durante 2 horas a 80°C y lentamente se agregan entonces 18,2 g de ioduro n-butílico (reacción fuertemente exotérmica). Después de agitar durante otras 2 horas a 80°C se evapora la mezcla de reacción bajo presión más reducida y el residuo se libera de la dimetilformamida aún adherida con tolueno. El producto de reacción se disuelve en 250 cc de acetato de etilo, se lava dos veces, cada una con 50 cc de agua, se seca con sulfato sódico y se evapora hasta sequedad. El residuo se cromatografía en 1,5 kg de gel de sílice empleándose una mezcla de cloroformo-alcohol metílico (95:5) como mezcla eluyente. De esta manera se obtiene, como aceite incoloro, la 3-n-butil-1-(carbobenzoxi-4-piperidil)-imidazolidin-2-ona.

15 20 25 30 Una mezcla de 43 g de 3-n-butil-1-(1-carbobenzoxi-4-piperidil)-imidazolidin-2-ona, 100 cc de ácido acético y 89 cc de una solución al 28 % de ácido bromhídrico en ácido acético glacial se agita durante 3 horas a una temperatura de reacción de 75°C. Después se evapora la mezcla bajo presión reducida, el residuo se disuelve en 100 cc de agua y se extrae 3 veces, cada una con 100 cc de dietiléter. La fase acuosa ácida se pone alcalina con lejía sódica 2-n y se extrae 3 veces, cada una con 100 cc de cloroformo. Los extractos clorofórmicos reunidos se secan con sulfato sódico y se

Una mezcla de 1,35 g de hidruro sódico en 70 cc de dimetilformamida y 14,2 g de 1-(1-carbobenzo-4-piperidil)-imidazolidin-2-ona se agita durante 4 horas a 80°C. Después se gotea una solución de 11,7 g de 2-bromoetil-2-tetrahidro-piraniéter en 30 cc de dimetilformamida absoluta en el transcurso de 15 minutos. La mezcla se agita aún durante 4 horas a 80°C y entonces se evapora bajo presión reducida. El residuo se libera mediante tratamiento con tolueno de la dimetilformamida aún adherida. El producto de reacción se disuelve en acetato de etilo, la solución se lava dos veces, cada una con 50 cc de agua, la fase éster acética de etilo se seca con sulfato sódico y se evapora. El aceite residual se cromatografía en 1,5 kg de gel de sílice empleándose una mezcla de cloroformo-alcohol metílico (95:5) como eluyente. De esta manera se obtiene, como aceite ligeramente amarillento, la 1-(1-carbobenzoico-4-piperidil)-3- $\sqrt{2}$ -(2-tetrahidropirani-oxi)-etil $\sqrt{7}$ -imidazolidin-2-ona.

Una solución de 59,7 g de 1-(1-carbobenzo-4-piperidil)-3- $\sqrt{2}$ -(2-tetrahidropirani-oxi)-etil $\sqrt{7}$ -imidazolidin-2-ona en 1200 cc de metanol absoluto se hidrogena bajo adición de 1 mol-equivalente de ácido clorhídrico y 6 g de catalizador de paladio-carbón hasta la recepción de 2-moles-equivalentes de hidrógeno a temperatura ambiente y presión normal. Después se separa el catalizador por filtración y el filtrado se evapora bajo presión mas reducida. El residuo se libera con tolueno de la humedad aún adherida. El producto de reacción se cromatografía en 2 kg de óxido de aluminio básico empleándose una mezcla de cloroformo-metanol (85:15) como mezcla eluyente. De esta manera se obtiene, como aceite viscoso, la 3-(2-hidroxietil)-1-(4-piperidil)-imidazolidin-2-ona,

que se sigue empleando sin ulterior purificación.

Ejemplo 13

Una mezcla de 4,1 g de 2-metil-4-(2,3-epoxi-
propil)-1H-indol y 5,2 g de 3-bencil-1-(4-piperidil)-2-imida-
5 zolidona se disuelve mediante ligero calentamiento en 100 cc
de alcohol isopropílico y se agita durante 24 horas a tempe-
ratura ambiente. Después se enfría la mezcla en el baño de hie-
lo y el precipitado se separa por filtración. El cristalizado
se disuelve en alcohol isopropílico y se recristaliza, even-
10 tualmente bajo adición de carbón animal. El 4- $\left\{ \begin{array}{l} 3-4-(1-ben- \\ cil-2-oxo-3-imidazolidinil)-1-piperidil \end{array} \right\}$ -2-hidroxi-1-propil-
oxi }-2-metil-1H-indol tiene un punto de fusión de 97-100°C.

La 1-bencil-3-(4-piperidil)-imidazolidin-2-
ona empleada como producto de partida se puede obtener de la
15 manera siguiente:

Una mezcla de 42,8 g de bencilamina y 120 cc
de metiletilcetona se presenta bajo agitación y enfriando en
un baño de hielo. A esto se agregan en porciones 41 g de hi-
drobromuro de 2-bromo-etilamina y se hierve durante 16 horas
20 al reflujo. Después se enfría la mezcla en el baño de hielo
y el precipitado formado se separa por filtración. El crista-
lizado se disuelve en 150 cc de agua y se lava dos veces, ca-
da una con 50 cc de dietiléter. La fase acuosa se ajusta con
solución concentrada de amoniaco hasta estar alcalina y se ex-
25 trae cuatro veces, cada una con 100 cc de cloroformo. Los ex-
tractos clorofórmicos reunidos se secan y bajo presión mas
reducida se evapora hasta sequedad. Mediante tratamiento con
tolueno se libera el residuo de la humedad aún adherida. Des-
pués de destilar fraccionadamente el residuo en alto vacío se

obtiene la 1-bencil-etilendiamina del p.eb. 88-90°C a 0,02 Torr.

5 Una solución de 29,25 g de 1-bencil-etilendiamina y 36,85 g de 1-bencil-4-piperidona en 100 cc de alcohol metílico absoluto se hidrogena bajo adición de 2 g de un catalizador de platino-carbón al 5 % y 0,49 g de ácido sulfúrico químicamente puro, concentrado, hasta la recepción de 1 mol-equivalente de hidrógeno, a temperatura ambiente y presión normal. Después se separa el catalizador por filtración
10 y el filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en ácido clorhídrico 2-n y se extrae tres veces, cada una con 75 cc de dietiléter. La fase acuosa ácida se pone alcalina con solución concentrada de amoníaco y se extrae cinco veces, cada una con 75 cc de cloroformo. Las fases clorofórmicas
15 reunidas se secan con sulfato sódico y se evapora bajo presión reducida hasta sequedad. Mediante tratamiento con tolueno se libera el residuo de la humedad aún adherida y de esta manera se obtiene como residuo oleaginoso la 1-bencil-4-(2-bencilamino-etilamino)-piperidina, que se sigue empleando sin
20 ulterior purificación.

13,7 g de la 1-bencil-4-(2-bencilamino-etilamino)-piperidina se introducen en un matraz provisto de agitadores con 5,5 g de N,N-diisopropilamina en 170 cc de acetonitrilo. A esto se gotean en el transcurso de 30 minutos a 0-
25 5°C 7,3 g de cloroformato de fenilo. Se forma una suspensión espesa a la que se agregan 5,5 g de N,N-diisopropil-etilamina. A continuación se calienta la mezcla durante 18 horas bajo el refrigerador de reflujo. Se evapora entonces la mezcla bajo presión reducida y después se expulsa con tolueno todo lo
30 volátil. El residuo se disuelve en 150 cc de acetato de etilo

y la solución se extrae cuatro veces, cada una con 50 cc de lejía sódica 2-n. La fase orgánica se seca y se evapora. El aceite residual se calienta con 60 cc de alcohol etílico y 25 cc de lejía sódica concentrada durante 15 horas bajo reflujo. Después se separa el alcohol por destilación y el residuo se reparte entre 100 cc de acetato de etilo y agua de hielo. La fase acuosa se separa y la fase orgánica se extrae tres veces, cada una con 30 cc de lejía sódica 2-n. A continuación se seca la fase acetato de etilo y se evapora. El residuo se cromatografía en 500 g de gel de sílice empleándose una mezcla de cloroformo-alcohol metílico (9:1) como eluyente. Se obtiene así la 1-bencil-3-(1-bencil-4-piperidil)-imidazolidin-2-ona.

Una mezcla de 12 g de 1-bencil-3-(1-bencil-4-piperidil)-imidazolidin-2-ona, 120 cc de solución acuosa al 70 % de alcohol metílico y 3,39 g de ácido clorhídrico puro concentrado se hidrogena bajo adición de 2,4 g de un catalizador de paladio-carbón al 5 % hasta la recepción de 1 mol-equivalente de hidrógeno a temperatura ambiente y presión normal. Después se separa el catalizador por filtración y el filtrado se evapora bajo presión reducida. El residuo se pone al calino con solución acuosa concentrada de amoníaco y se extrae cinco veces, cada una con 50 cc de cloroformo. Los extractos clorfórmicos reunidos se secan y se evapora bajo presión reducida. El cristalizado que queda se reparte en una mezcla de dietiléter-éter de petróleo, se separa por filtración y se seca. Se obtiene la 1-bencil-3-(4-piperidil)-imidazolidin-2-ona del p.f. 110 - 113°C.

Ejemplo 14

Una mezcla de 2,65 g de 2-fenil-4-(2,3-epoxipropil)-indol y 2,0 g de 1-(4-piperidil)-2-imidazolidona se agita en 100 cc de isopropanol durante 24 horas a temperatura ambiente. Después se separa la resina precipitada en reducida cantidad, el filtrado se evapora y el residuo se trata en metanol con carbón animal. La mezcla se filtra, el filtrado se evapora y el residuo se recristaliza en alcohol isopropílico-éster acético 1:4. El 4-{3- $\frac{1}{4}$ -(2-oxo-3-imidazolidinil)-1-piperidil}-2-hidroxi-1-propiloxi}-2-fenil-1H-indol tiene un punto de fusión de 166 - 168°C.

El producto de partida se obtiene como sigue:

23,0 g de 2-fenil-4-hidroxi-indol se introducen en una solución de 5,2 g de lejía sódica en 250 cc de agua y la suspensión se agita con 17,2 g de epiclorohidrina durante 24 horas a temperatura ambiente. La resina gris precipitada se separa por filtración, se disuelve en cloroformo, la solución se seca, se evapora y el residuo se libera en el tubo esférico a 100^o/12 mm Hg de la epibromohidrina aún adherida. El aceite que queda se cromatografía en cloroformo-metanol 98:2 en gel de sílice. El 2-fenil-4-(2,3-epoxi-propil)-indol se recristaliza en alcohol isopropílico-éster de petróleo y tiene un p.f. de 89 - 90°C.

El 2-fenil-4-hidroxi-indol se sintetiza del 4-oxo-2-fenil-4,5,6,7-tetrahidroindol por aromatización con paladio-carbón en difeniléter y muestra el p.f. de 120 - 123°C.

Ejemplo 15

Tabletas, conteniendo 20 mg de hidrocloreuro de
4- 3-/4-(2-oxo-3-imidazolidinil)-1-piperidil/-2-hidroxi-1-pro
piloxi -2-metil-1H-indol se pueden preparar, por ejemplo, como
sigue:

Composición (para 5000 tabletas)

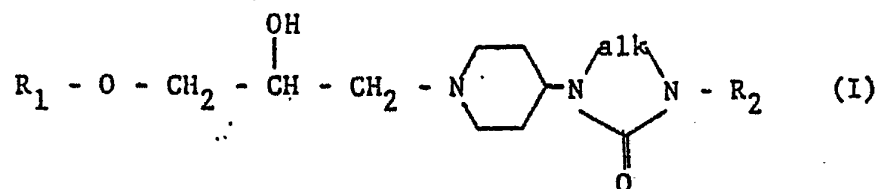
	Hidrocloreuro de 4- 3-/4-(2-oxo-3-imidazoli- dinil)-1-piperidil/-2-hidroxi-1-propiloxi - 2-metil-1H-indol	100 g
	Lactosa	150 g
10	Fécula de trigo	150 g
	Acido silícico coloidal	25 g
	Talco	25 g
	Estearato de magnesio	5 g
	Agua	q.s.

El hidrocloreuro de 4- 3-/4-(2-oxo-3-imidazolidinil)-
1-piperidil/-2-hidroxi-1-propiloxi -2-metil-1H-indol se mezcla
con la lactosa, al ácido silícico coloidal y una parte de la
fécula de trigo y la mezcla se pasa a través de un tamiz. Otra
parte de la fécula de trigo se engruda con cinco veces su can-
tidad de agua en el baño Maria y la mezcla pulverulenta se ama-
sa con este engrudo hasta obtener una masa ligeramente plástica.
La masa se pasa a través de un tamiz, se seca y el granulado
seco se vuelve a tamizar. Después se mezcla la restante fécula
de trigo y la mezcla se prensa a tabletas (con muesca de rotu-
ra) de 0,1 g de peso.

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

Reivindicaciones

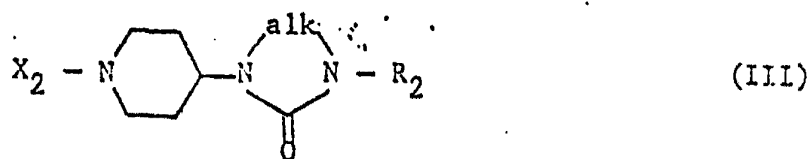
1. Procedimiento para la obtención de piperidino-propenoles de fórmula



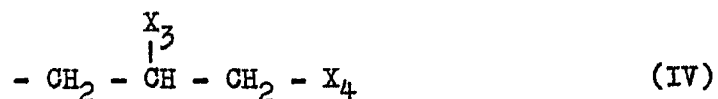
5 donde R_1 significa un resto heteroarilo, en caso dado sustituido, R_2 significa hidrógeno o un resto hidrocarburo alifático, cicloalifático, cicloalifático-alifático o aralifático en caso dado sustituido, o un resto acilo, y alk está por alquileo inferior que separa ambos átomos de nitrógeno por 2 ó
10 3 átomos de carbono, o por un resto 1,2-fenileno, en caso dado sustituido. o las sales del mismo, caracterizado porque un compuesto de fórmula



15 o una del mismo, se hace reaccionar 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



donde X_3 significa un grupo hidroxilo libre y X_4 significa un grupo hidroxilo esterificado, capaz de reacción, ó donde X_3 y X_4 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 se separa en los isómeros.

5

10

2. Procedimiento según la reivindicación 1

caracterizado porque se parte de un compuesto obtenible 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

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque un producto de partida se

forma bajo las condiciones de reacción o un componente de reacción se presente, en caso dado, en forma de sus sales.

20

4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se preparan los com-

puestos de fórmula I donde R_1 significa heteroarilo o benzo-heteroarilo monocíclico, en caso dado sustituido, con 5 hasta 6 miembros de anillo y 1 ó 2 átomos de nitrógeno de anillo en el resto heteroarilo, donde los sustituyentes del resto R_1 son alquilo inferior, en caso dado sustituido ó fenilo,

5 en caso dado sustituido, o hidroxilo o mercapto, en caso dado eterado o esterificado, ó nitro, R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior, en caso dado sustituido, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior ó fenil-alquilo inferior, donde los sustituyentes de estos restos son alquilo inferior, en caso dado sustituido ó hidroxilo o mercapto, en caso dado eterado o esterificado, ó alcanilo inferior o alcoxi inferior-carbonilo, y alk tiene el significado indicado en la reivindicación 1, y sus sales.

10 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I donde R_1 significa monoazaarilo monocíclico, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, halógeno con el número atómico hasta 35 y/o nitro, ó diazaarilo con seis miembros de anillo, 15 R_2 significa hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo o fenil-alquilo inferior, en caso dado sustituido en la parte fenilo por alquilo inferior, alcoxi inferior y/o halógeno hasta el número atómico 35, alk significa alquilenos inferior con 20 2 - 3 átomos de carbono, que separa los dos átomos de nitrógeno por 2 - 3 átomos de carbono, y sus sales.

25 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I, donde R_1 significa 2-pirazinilo, en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, halógeno con el número atómico hasta 35, y/o nitro, piridilo o indolilo, R_2 significa hidrógeno, alquilo inferior ó fenil-alquilo inferior, y alk significa alquilenos

inferior con 2 - 3 átomos de carbono que separa los dos átomos de nitrógeno por 2 - 3 átomos de carbono, y sus sales de aplicación farmacéutica.

5 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I, donde R_1 significa 4-indolilo, 2-pirazinilo o piridilo, que en la posición orto con respecto al átomo de carbono de enlace y/o átomo de nitrógeno puede estar en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, halógeno con el número atómico hasta 35
10 y, en caso dado, ulteriores sustituyentes de esta clase, R_2 significa hidrógeno, alquilo inferior o fenil-alquilo inferior, y alk representa etileno, y sus sales de aplicación farmacéutica.

15 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula I, donde R_1 significa 2-pirazinilo que en la posición 3 está en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, alquiltio inferior, halógeno con el número atómico hasta 35, o nitro, R_2 significa hidrógeno o alquilo inferior, y alk representa etileno, y sus sales de aplicación farmacéutica.
20

25 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se prepara la 1-{1-(2-hidroxi-3-(3-metoxi-2-piraziniloxi)-propil)-4-piperidil}-imidazolidin-2-ona y sus sales de aplicación farmacéutica.

10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se prepara el 4- { 3- / 4- (2-oxo-3-imidazolidinil)-1-piperidil } - 2-hidroxi-1-propiloxi } - 2-metil-1H-indol y sus sales de aplicación farmacéutica.

5 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque se prepara el 4- { 3- / 4- (1-metil-2-oxo-3-imidazolidinil)-1-piperidil } - 2-hidroxi-1-propiloxi } - 2-metil-1H-indol y sus sales de aplicación farmacéutica.

10 12. Procedimiento para la obtención de piperidino-propanoles, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 44 hojas escritas a máquina por una sola cara.

15

Madrid,

7^o MAR. 1979

CIBA- GEIGY AG

J. W. G. ...
D. P. Firmados J. Suarez Diaz

