



NORGE
[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (II) **UTLEGNINGSSKRIFT** Nr. 138658

(51) Int. Cl.² C 07 D 401/04

(21) Patentsøknad nr. 3262/73

(22) Inngitt 16.08.73

(23) Løpedag 16.08.73

(41) Alment tilgjengelig fra 26.02.74

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 10.07.78

(30) Prioritet begjært 24.08.72, 03.07.73, Sveits, nr. 12539/72, 9670/73

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte til fremstilling av nye, terapeutisk aktive piperidinderivater og deres salter.

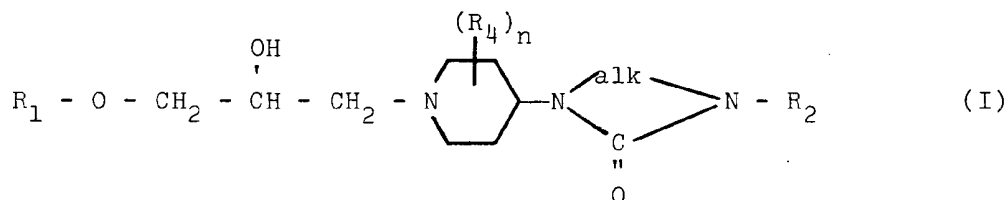
(71)(73) Søker/Patenthaver CIBA-GEIGY AG,
Klybeckstrasse 141,
CH-4002 Basel,
Sveits.

(72) Oppfinner MAX WILHEM, Watchung, NJ, USA,
KURT EICHENBERGER, Therwil,
HERBERT SCHRÖTER, Füllinsdorf,
FRANZ OSTERMAYER, Riehen, Sveits.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

Oppfinnelsen vedrører analogifremgangsmåte til fremstilling av nye piperidinderivater med den generelle formel I



hvor R_1 betyr en eventuelt med lavere alkylrester, lavere alkenylrester, lavere alkoksylaverealkylgrupper, acetamino, acetamido, acetyl, lavere alkoksygrupper, lavere alkenyloksygrupper, lavere alkinyloksygrupper, lavere alkyltiolaverealkoksygrupper, benzyloksygrupper, hydroksygrupper, halogenatomer, cyanogruupper, nitrogrupper eller N-metylkarbamoyl, en- eller to-ganger substituert fenylrest,

R_2 betyr hydrogen, en lavere alkylrest,

alk betyr en lavere alkylrest som adskiller de to nitrogenatomer med 2 eller 3 karbonatomer fra hverandre.

R_4 betyr hydrogen eller lavere alkyl, og

n betyr 1 til 4,

og deres salter.

I det foregående og det nedenstående betyr lavere rester fremfor alt slike rester som inneholder inntil 7 C-atomer, spesielt inntil 4 C-atomer.

Lavere alkylrester er eksempelvis metyl, etyl, n-propyl eller isopropyl eller rettlinjet eller forgrenet butyl, pentyl eller heksyl, som kan være bundet i vilkårlig stilling.

Lavere alkoksygrupper er spesielt slike rester som i lavere alkyl delen fortrinnsvis har inntil 7 C-atomer, spesielt

inntil 4 C-atomer, idet lavere alkyl har overnevnte betydning. Eksempler på slike lavere alkoksyrester er metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, n-amyloksy.

Lavere alkenylrester er eksempelvis vinyl, propenyl, allyl eller metalllyl. Lavere alkenyloksyrester er eksempelvis allyloksy, metalllyloksy eller propenyloksy.

Lavere alkoksylaverealkylrester er f.eks. slike som i laverealkyldelen, hver gang har inntil 7 C-atomer, fortrinnsvis inntil 4 C-atomer, eksempelvis metoksymetyl, etoksymetyl, n-propoksymetyl, n-butoksymetyl, 2-(n-butoksy)-etyl, 3(n-propoksy)-propyl eller spesielt 2-metoksyetyl.

Som halogenatomer kommer det spesielt i betraktning fluor- eller bromatomer, spesielt klor; halogenlaverealkylgrupper er f.eks. slike grupper, hvori laverealkyldelen har ovennevnte betydning, eksempelvis klormetyl, 2-kloretyl, diklormetyl og spesielt trifluormetyl.

Lavere alkylgrupper, R_4 , er spesielt de ovennevnte rester, eksempelvis etyl, n-propyl, isopropyl og spesielt metyl.

En lavere alkylenrest, alk, er spesielt en rettlinjert eller forgrenet lavere alkylenrest som har 2 eller 3 kjedekarbonatomer, tilsammen imidlertid kan inneholde inntil f.eks. 7, spesielt 4 C-atomer. Fortrinnsvis er alk en eventuell lavere alkylert dimetylen- eller trimetylenrest, spesielt en, eventuelt med lavere alkyl med ovennevnte betydning monosubstituert dimetylen- eller trimetylenrest, og helt spesielt en usubstituert dimetylen- eller trimetylenrest.

De nye forbindelser har verdifulle farmakologiske egenskaper, således vider de en blodtrykksenkende virkning slik det lar seg påvise i dyreforsøk, f.eks. ved intravenøs inngivning i doser på ca. 1-100 mg/kg på narkotisert katt. I tillegg bevirker de nye forbindelser en antitakykardi og α -sympatikolyse, slik de likeledes lar seg påvise i dyreforsøk, f.eks. i in vitro -forsøk ved konsentrasjoner på 3-100 γ /ml på marsvin (Langendorff-preparater) respektiv i in vitro-forsøk ved konsentrasjoner fra 0,1 til 100 γ /ml på rotte (isolert perfundert mesenterial-

arterie). De nye forbindelser kan derfor anvendes som antihypertensiva, antitachycardica og α -sympathicolytica. Videre kan de nye piperidiner tjene som utgangsstoffer eller mellomprodukter for fremstillingen av andre spesielt terapeutisk virksomme forbindelser.

Spesielt å fremheve er forbindelse med formel I, hvori R_1 betyr en fortrinnsvis i orto-stilling enkelt ved lavere alkyl, lavere alkoksy, lavere alkenyl, lavere alkenyloksy, halogen eller hydroksy substituert fenyl, R_2 betyr hydrogen eller lavere alkyl, R_4 betyr hydrogen eller metyl idet $n=1$ og alk er en etylen- eller trimetylenrest.

Helt spesielt er å nevne forbindelse med formel I hvori R_1 (fortrinnsvis i orto-stilling) er med lavere alkyl, laverealkoksy, lavere alkenyl, lavere alkenyloksy, hydroksy eller halogen enkeltsubstituert fenylrest. R_2 er hydrogen eller lavere alkyl, R_3 er hydroksy, R_4 er hydrogen og alk er etylen.

Helt spesielt å fremheve er piperidiner med formel I hvori R_1 betyr en (fortrinnsvis i orto-stilling) med metyl, metoksy, allyl, allyloksy, hydroksy eller klor i enkeltsubstituert fenyl, R_2 betyr hydrogen eller metyl, R_3 betyr hydroksy, R_4 betyr hydrogen og alk betyr etylen.

Helt spesielt å fremheve er 1-{1-[3-(p-acetamido-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl]-piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2), 1-{1-[3-(o-allylfenoksy)-2-hydroksy-1-propyl]-piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2), 1-{1-[3-(o-klorfenoksy)-2-hydroksy-1-propyl]-piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2), 1-{1-[3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propyl]-piperidyl-(4)}-3-metyl-imidazolidinon-(2), 1-{1-[3-(o-metyl-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl]-piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2) og spesielt 1-{1-[3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propyl]-piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2).

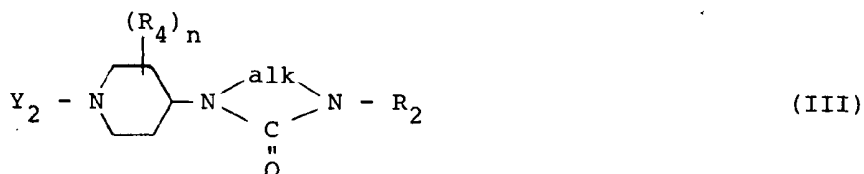
De nye forbindelser fås ved at en forbindelse med den generelle formel (II)



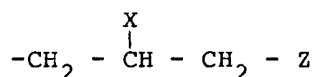
omsettes med en forbindelse med den generelle formel (III)

138658

4

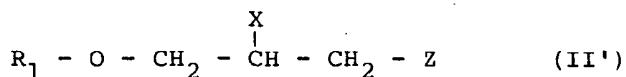


hvor i en av restene Y_1 og Y_2 betyr resten med formelen

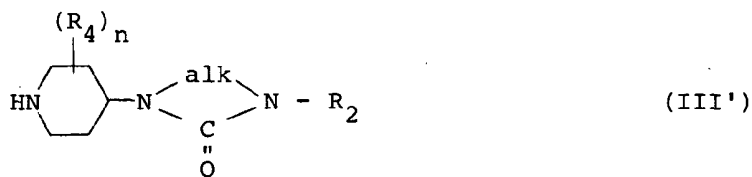


og den andre betyr et hydrogenatom, idet X betyr OH og at Z betyr en reaksjonsdyktig forestret hydroksylgruppe eller X og Z danner sammen en epoksygruppe og R_1 , R_2 , R_4 og n og alk har den ovennevnte betydning.

Således kan man f.eks. gå frem således at en forbindelse med formelen



omsettes med en forbindelse med formelen



idet X betyr OH og at Z betyr en reaksjonsdyktig forestret hydroksylgruppe eller X og Z danner sammen en epoksygruppe og R_1 , R_2 , R_4 , n og alk har ovennevnte betydning.

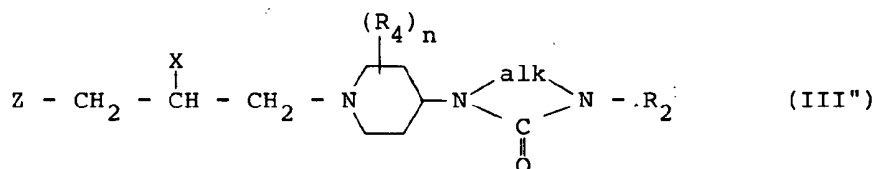
En reaksjonsdyktig forestret hydroksylgruppe er spesielt en hydroksylgruppe forestret med en sterkt uorganisk eller organisk syre, fremfor alt en halogenhydrogensyre, som klorhydrogensyre, bromhydrogensyre eller jodhydrogensyre, videre svovelsyre eller en organisk sulfonsyre, som en aromatisk sulfonsyre, eksempelvis benzensulfonsyre, p-brombenzolsulfonsyre eller p-toluensulfonsyre. Således betyr Z spesielt klor, brom eller jod.

Denne omsetning gjennomføres på vanlig måte. Ved anvendelse av en reaksjonsdyktig ester som utgangsmateriale, arbeides det fortrinnsvis i nærvær av et basisk kondensasjonsmiddel og/eller med et overskudd av forbindelsen med formel (III').

Videre kan en forbindelse med formelen



omsettes med en forbindelse med formelen



idet X betyr OH og at X betyr en reaksjonsdyktig forestret hydroksylgruppe eller X og Z danner sammen en epoksygruppe og R_1 , R_2 , R_4 , n og alk har ovennevnte betydning.

Denne omsetning gjennomføres på vanlig måte. Hvis det anvendes reaksjonsdyktig estre som utgangsmateriale, kan forbindelsen med formel (II'') fortrinnsvis anvendes i form av dens metallfenolat, som alkalifenolat, eksempelvis natriumfenolat, eller man arbeider i nærvær av et syrebindende middel, et spesielt kondensasjonsmiddel som med forbindelsen med formel (II'') kan danne et salt som et alkalialkoholat.

Innen de dannede forbindelser kan man innen rammen av sluttstoffene avspalte, innføre eller omdanne substituenten.

Videre kan man i de dannede forbindelser med formel I, hvor R_2 , R_3 , R_4 , n og alk har ovennevnte betydning og R_1 betyr en med en hydroksylgruppe substituert fenylrest, omdanne denne rest R_1 igjen med en lavere alkoksygruppe substituert fenylrest, f.eks. ved omsetning med en forbindelse med formelen laverealkyl- Z_1 , hvori Z_1 betyr en reaksjonsdyktig forestret hydroksylgruppe. Reaksjonsdeltagerne kan spesielt anvendes i form av deres salter.

I dannede forbindelser med en benzyloksygruppe, f.eks. en benzygruppe R_2 , kan denne utveksles på vanlig måte mot hydrogen.

De nevnte reaksjoner gjennomføres på vanlig måte i nærvær eller fravær av fortynnings- kondensasjons- og/eller katalytiske

midler, ved nedsatt, vanlig eller for høy temperatur, eventuelt i lukket kar.

Alt etter fremgangsmåtebetingelser og utgangsstoffer, får man sluttstoffene i fri form eller i den likeledes av oppfinnelsens omfattede form, deres syreaddisjonssalter. Således kan det eksempelvis fås basiske, nøytrale eller blandede salter, eventuelt også hemi-, mono-, sesqui- eller polyhydrater derav. Syreaddisjonssaltene av de nye forbindelser kan i og for seg på kjent måte, overføres i de frie forbindelser, f.eks. ved basiske midler som alkalier eller ioneutvekslere. På den annen side, kan de dannede frie baser danne salter med organiske eller uorganiske syrer. For fremstilling av syreaddisjonssalter anvendes spesielt slike syrer som er egnet til dannelsen av terapeutiske anvendbare salter. Som slike syrer skal det eksempelvis nevnes: halogenhydrogensyre, f.eks. klorhydrogensyre, svovelsyre, f.eks. svovelsyre, forforsyrer, salpetersyre, perklorsyre, alifatiske, alicykliske, aromatiske eller hetrocykliske karboksyl- eller sulfonsyrer, som maursyrer, edikksyrer, propionsyrer, ravsyrer, glykolsyrer, melkesyrer, eplesyrer, vinsyrer, sitronsyre, askorbinsyrer, maleinsyrer, hydroksymaleinsyrer eller pyrodruesyrer, furmarser, benzosyrer, p-aminobenzosyrer, antranilsyrer, p-hydroksybenzosyrer, salicylsyrer, eller p-aminosalicylsyrer, embonsyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, hydroksyetansulfonsyre, etylen-sulfonsyre; halogenbenzensulfon-, toluensulfon-, naftalinsulfonsyre eller sulfanilsyre; metionin, tryptofan, lysin eller arginin.

Disse eller andre salter av de nye forbindelser, som f.eks. pikratene, kan også tjene til rensning av de dannede frie baser idet man overfører de frie baser i salter, adskiller disse og fra saltene igjen frigjør basene. På grunn av det snevre forhold mellom de nye forbindelser i fri form og i form av deres salter, er i det foregående og følgende med frie forbindelser, også eventuelt å forstå de tilsvarende salter.

Oppfinnelsen vedrører også de utførelsesformer av fremgangsmåten hvor man anvender et utgangsstoff i form av en under reaksjonsbetingelsen dannet reaksjonsblanding.

Utgangsstoffene kan, hvis de danner salter, også anvendes i form av deres salter. Utgangsstoffer med asymmetrisentrum kan anvendes i form av deres racemater eller optiske antipoder.

De nye forbindelser kan alt etter valg av utgangsstoffer

og arbeidsmåter foreligge som optiske antipoder eller racemater, eller hvis de minst inneholder to asymmetriske karbonatomer, også som racematblandinger og/eller som rene geometriske isomere eller som blandinger av disse (isomerblandinger).

Dannede isomerblandinger kan på grunn av fysikalsk-kjemiske forskjeller av bestanddelene på kjent måte oppdeles i de to rene geometriske isomere, eksempelvis ved kromatografi på en egnet stasjonær fase, som med en kompleksdannende tungmetallforbindelse, f.eks. med en sølvforbindelse, forbehandlet kiselgel eller aluminiumoksyd, eller ved dannelsen av en tungmetalladdisjonsforbindelse, f.eks. sølvnitrat-komplekset, adskillelse av dette i addisjonsforbindelsen av de rene isomere, f.eks. ved fraksjonert krystallisering og etterfølgende frigjøring av de rene isomere.

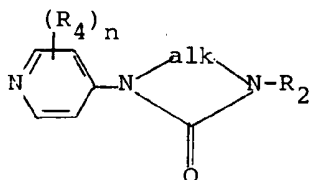
Dannede rene isomere, f.eks. trans-isomere, kan på vanlig måte, f.eks. fotokjemisk, eksempelvis ved bestråling med lys av egnet bølgelengde, fortrinnsvis i et egnet oppløsningsmiddel, som et alifatisk hydrokarbon, eller i nærvær av en egnet katalysator, omdannes i den hver gang motsatt konfigurerte isomere, f.eks. i cis-isomeren.

Racematblandinger kan oppdeles på grunn av de fysikalsk-kjemiske forskjeller av bestanddelene på kjent måte i de to stereoisomere (diastereomere) rene racemater, eksempelvis ved kromatografi og/eller fraksjonert krystallisering.

Dannede racemater lar seg spalte etter kjente metoder, eksempelvis ved omkrystallisering fra et optisk aktivt oppløsningsmiddel ved hjelp av mikroorganismer eller ved omsetning med en optisk aktiv syre, som med den racematiske forbindelse danner salter og adskillelse av de på denne måte dannede salter, f.eks. på grunn av deres forskjellige oppløseligheter i de diastereomere, hvorav antipodene kan frigjøres ved innvirkning av egnede midler. Spesielt vanlige optiske aktive syrer er f.eks. D- og L-formen av vinsyre, di-o-toluenvinsyre, eple-syre, mandelsyre, kamfersulfonsyre eller kinasyre. Fortrinnsvis isolerer man den mest virksomme L-antipode.

Hensiktsmessig anvender man for gjennomføring av reaksjonen ifølge oppfinnelsen slike utgangsstoffer som fører til de innledningsvis, spesielt nevnte grupper av sluttstoffer og spesielt til de spesielt omtalte og fremhevede sluttstoffer.

Man kan fremstille en forbindelse med formel III', idet man hydrerer forbindelser med formel



VI

fortrinnsvis katalytisk, som nevnt ovenfor.

Forbindelser med formel III' er nye og anvendes som mellomprodukter for fremstilling av forbindelser med formel I.

Utgangsstoffene er kjent eller kan, hvis de er nye, fåes etter i og for seg kjente metoder.

De nye forbindelser kan finne anvendelse som legemidler, f.eks. i form av farmasøytiske preparater, som inneholder dem eller deres salter i blanding med et, f.eks. for den enterale eller parenterale applikasjon egnet farmasøytisk organisk eller uorganisk, faste eller flytende bærematerial. For dannelsen av disse kommer det på tale slike stoffer som ikke reagerer med de nye forbindelser, som f.eks. vann, gelatiner, melkesukker, stivelser, magnesiumstearat, talkum, planteoljer, benzylalkoholer, gummi, polyalkylenglykoler, vaseliner, kolesterol eller andre kjente legemiddelbærere. De farmasøytiske preparater kan f.eks. foreligge som tabletter, drasjeer, kapsler, suppositorier, salver, kremer eller i flytende form, som oppløsninger (f.eks. som eliksirer eller sirup), suspensjoner eller emulsjoner. Eventuelt er de sterilisert og resp. eller inneholder hjelpestoffer som konserverings-, stabiliserings-, fukte- eller emulgeringsmidler, salter til endring av det osmotiske trykk eller puffere. De kan dessuten også inneholde andre terapeutisk verdifulle stoffer.

Preparatene som også kan finne anvendelse i veterinærmedisinen fremstilles etter vanlige metoder.

De nye forbindelser kan også fortrinnsvis anvendes i kombinasjon med andre antihypertensiva og/eller diuretica i farmasøytiske preparater.

Oppfinnelsen skal forklares nærmere ved hjelp av noen eksempler.

Eksempel 1.

En oppløsning av 10 g 1-(o-metoksy-fenoksy)-2,3-epoksy-propan og 10 g 1-[piperidyl-(4)]-imidazolidinon-(2) i 50 ml etanol oppvarmes i løpet av 4 timer til 80°C og inndampes i vakuum. Residuet oppløses i 100 ml 2 N saltsyre, ekstraheres med eter og vannfasen gjøres alkalisk ved tilsats av 10 N natronlut. 1-{1-[3-(o-metoksy-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl]-piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2) skilles ut og smelter etter omkrystallisering fra etanol ved 138°C. Hydrokloridet smelter ved 158-160°C.

1-[piperidyl-(4)]-imidazolidinon-(2) som anvendes til utgangsmateriale fremstilles på følgende måte:

En oppløsning av 47 g 4-aminopiperidin i 200 ml dimetylformamid tilsettes dråpevis 55 g β -kloretylisocyanat under omrøring i løpet av 1 time. Ved tilsats av 400 ml vann utfelles N-(4-piperidyl)-N'- β -kloretyl-urinstoff som etter omkrystallisering fra alkohol-vann smelter ved 120-122°C.

66 g N-(4-piperidyl)-N- β -kloretyl-urinstoff oppvarmes sammen med en oppløsning av 12 g natriumetylat i 400 ml etanol i 2 timer under tilbakeløp. 1-(4-pyridyl)-imidazolidinon-(2) utfelles og smelter ved 205-206°C.

15 g 1-(4-pyridyl)-imidazolidinon-(2) hydreres i 150 ml alkohol i nærvær av 1,5 g Ruthenium-kull (10%) ved 150°C og ved et trykk på 150 mm/kg. Etter at hydrogenopptaket er slutt frafiltreres katalysatoren, der inndampes til tørrhet og residuet omkrystalliseres fra metylenklorid-petroleter. Det tilveiebringer 1-[piperidyl-(4)]-imidazolidinon-(2) i krystaller med smeltepunkt 154-158°C.

Eksempel 2.

15 g 1-(m-metoksy-fenoksy)-2,3-epoksy-propan og 15 g 1-[piperidyl-(4)]-imidazolidinon-(2) oppvarmes i 4 timer i 30 ml etanol til 80°C og inndampes under vakuum. Residuet tilsettes 100 ml 2 N saltsyre og ekstraheres med eter. Vannsjiktet gjøres alkalisk ved tilsats av 10 N natronlut og ekstraheres med metylenklorid. Etter inndampning av løsningsmidlet tilveiebringes 1-{1-[3-(m-metoksy-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl]-piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2) som en olje og fumaratet smelter ved 192-193°C.

Eksempel 3.

En oppløsning av 15 g 1-(p-allyloksy-fenoksy)-2,3-

epoksy-propan og 15 g 1-[3-(p-piperidyl-4)-imidazolidinon-(2)] i 30 ml alkohol oppvarmes til 90°C i 4 timer og inndampes deretter i vakuum. Residuet oppløses i 2 N saltsyre og ekstraheres med eter hvorefter vannfasen gjøres alkalisk med 10 N natronlut. Etter ekstraksjon med metylenklorid og inndampning av løsningsmidlet tilveiebringes 1-[3-(p-allyloksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propyl]-piperidyl-4-imidazolidinon-(2) som etter omkrystallisering fra etanol smelter ved 132-133°C. Metansulfonatet smelter ved 154-157°C.

Eksempel 4.

10 g 1-[3-(p-benzyloksy-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl]-piperidyl-4-imidazolidinon-(2) hydreres i 200 ml metanol i nærvær av 1 g palladium-kull (5%) ved værelses-temperatur under normalt trykk. Etter avsluttet hydrogenopptak frafiltreres katalysatoren og løsningsmidlet inndampes. Dette gir 1-[3-(p-hydroksy-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl]-piperidyl-4-imidazolidinon-(2) hvishydroklorid smelter ved 238°C.

Eksempel 5.

Ved oppvarmning av 15 g 1-(p-benzyloksy-fenoksy)-2,3-epoksy-propan og 15 g 1-(4-piperidyl)-2-imidazolidinon i 30 ml etanol til 80°C og etterfølgende avdampning av løsningsmidlet tilveiebringes 1-[3-(p-benzyloksyfenyl)-2-hydroksy-1-propyl]-piperidyl-4-imidazolidinon-(2) som smelter ved 166°C.

Eksempel 6.

En blanding av 15 g 1-(p-acetamino-fenoksy)-2,3-epoksy-propan, 15 g 1-(4-piperidyl)-2-imidazolidinon og 30 ml alkohol oppvarmes i 3 timer til 80°C og inndampes i vakuum. Residuet oppløses i 2 N saltsyre, ekstraheres med eter hvorefter vannfasen gjøres alkalisk med tilsats av 10 N natronlut. 1-[3-(p-acetamido-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl]-piperidyl-4-imidazolidinon-(2) utfelles og har et smeltepunkt på 162-165°C etter omkrystallisering fra etanol. Hydrokloridet smelter ved 257-259°C.

Eksempel 7.

En blanding av 15 g 1-(o-allyl-fenoksy)-2,3-epoksy-propan, 15 g 1-(4-piperidyl)-2-imidazolidinon og 30 ml alkohol oppvarmes i 4 timer til 80°C og inndampes. Residuet oppløses i 200 ml 2 N saltsyre, ekstraheres med eter, hvorefter vannfasen gjøres alkalisk med 10 N natronlut. 1-[3-(o-allyl-fenoksy)-

2-hydroksy-1-propyl-7-piperidyl-(4)-imidazolidinon-(2) utskiller seg som en olje. Hydrokloridet smelter ved 186-189°C.

Eksempel 8.

En blanding av 15 g 1-(o-allyloksy-fenoksy)-2,3-epoksypropan, 15 g 1-(4-piperidyl)-2-imidazolidinon og 45 ml etanol oppvarmes i 4 timer til 90°C og inndampes i vakuum. Residuet oppløses i 200 ml 2 N saltsyre, ekstraheres med eter, hvorefter vannfasen gjøres alkalisk ved tilsats av konsentrert natronlut. 1-{1-[-3-(o-allyloksy-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl]-piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2) faller ut og rystes med metylklorid. Etter inndampning og tørkning gjenvinnes en olje som oppløses i 44 ml etanol. Etter tilsats av 10,5 g cykloheksylsulfaminsyre utskiller det seg krystaller av cykloheksylsulfamat som etter omkrystallisasjon fra etanol smelter ved 128-130°C.

Eksempel 9.

En oppløsning av 30 g 1-(o-metoksy-fenoksy)-2,3-epoksypropan og 30 g 1-[-piperidyl-(4)]-3-metyl-imidazolidinon i 100 ml etanol oppvarmes i 3 timer til 90°C og inndampes i vakuum. Residuet oppløses i 100 ml 2 N saltsyre, ekstraheres med eter, hvorefter vannfasen gjøres alkalisk ved tilsats av 10 N natronlut. Etter ekstraksjon med metylenklorid og avdampning av løsningsmidlet gjenvinnes 1-{[-3-(o-metoksy-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl]-piperidyl-(4)}-3-metyl-imidazolidinon-(2) som olje. Hydrokloridet smelter ved 172°C etter omkrystallisasjon fra etanol/eter.

1-[-piperidyl-(4)]-3-metyl-imidazolidinon som anvendes som utgangsmateriale kan fremstilles ved hydrering av 1-(4-pyridyl)-3-metyl-imidazolidinon-(2) med rutenium som katalysator. Forbindelsen smelter ved 60-64°C.

Eksempel 10.

På samme måte som beskrevet i eks. 1 tilveiebringes 1-(p-N-metylkarbamoyl-fenoksy)-2,3-epoksypropan og 1-[-piperidyl-(4)]-imidazolidinon-(2) fra 1-{1-[-3-(p-N-metylkarbamoyl-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl]-piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2), som smelter ved 180-182°C etter omkrystallisering fra etylacetat og hvis nøytrale fumarat smelter ved 194-196°C etter omkrystallisering fra metanol/eter.

Eksempel 11.

På samme måte som beskrevet i eks. 1 fremstilles 1-(o-metyl-fenoksy)-2,3-epoksypropan og 1-[-piperidyl-(4)]imidazoli-

dinon-(2) fra 1-{1-[3-(o-metyl-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl]-piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2) som smelter ved 114-116°C.

Eksempel 12.

På samme måte som i eks. 1 fremstilles 1-(o-klorfenoksy)-2,3-epoksy-propan og 1-[piperidyl-(4)]-imidazolidinon-(2) fra 1-{1-[3-(o-klor-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl]-piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2), hvis nøytrale fumarat smelter ved 172-173°C (ved sintring fra 170°C) etter omkrystallisering fra metanol/eter.

Eksempel 13.

På analog måte som i eks. 1 vil man av 1-(2-metoksy-4-N-metylkarbamoyl-fenoksy)-2,3-epoksypropan og 1-[piperidyl-(4)]-imidazolidinon-(2) få 1-{1-[3-(2-metoksy-4-N-metylkarbamoyl-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl]-piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2), som etter omkrystallisering fra isopropanol smelter ved 104-107°C.

Eksempel 14.

En oppløsning av 6,56 g 1-(o-tolyloksy)-2,3-epoksypropan og 7,7 g 1-[piperidyl-(4)]-2-okso-heksahydro-pyrimidin i 5 ml etanol oppvarmes 3½ time ved en badtemperatur på 95°C og inndampes deretter i vakuum. Ved utrivning med eddikester starter krystallisering. De således dannede krystaller opprører man med vann, frasuger og omkrystalliserer fra eddikester-petroleter. Man får således 1-[3-(o-tolyloksy)-2-hydroksy-propyl]-4-(2-okso-heksahydro-1-pyrimidiny)-piperidin av smeltepunkt 145-147°C.

Det som utgangsstoff anvendte 1-[piperidyl-(4)]-2-okso-heksahydro-pyrimidin kan fremstilles som følger:

Til en oppløsning av 18,8 g 4-amino-pyridin i 80 ml dimetylformamid drypper man i løpet av 2 timer ved værelses-temperatur 30 g γ -klor-propyl-isocyanat og videreomrører deretter ennå i 24 timer. Etter avdampning av dimetylformamidet ved 80°C i vannstrålevakuum oppløses 4,27 g av residuet i 25 ml metanol og blandes ved kokevarme i løpet av 20 minutter med en oppløsning av 1,19 g natriummetylalat i 25 ml metanol under omrøring. Deretter kokes ennå 1 time under tilbakesløp. Man frafiltrerer det utskilte natriumklorid, inndamper i vakuum og utkrystalliserer residuet fra kloroform-petroleter. Man får således 1-[pyridyl-(4)]-2-okso-heksahydro-pyrimidin av smeltepunkt 180-182°C.

17,7 g 1- $\overline{\text{L}}$ -pyridyl-(4) $\overline{\text{L}}$ -2-okso-heksahydro-pyrimidin hydrogeneres i 180 ml vann i nærvær av 2,5 g rutenium-kull (10%) ved 120°C og et trykk på 120 ato. Etter avsluttet hydrogenopptak frafiltrerer man katalysatoren, inndamper til tørrhet og omkrystalliserer fra kloroform-petroleter. Man får 1- $\overline{\text{L}}$ -piperidyl-(4) $\overline{\text{L}}$ -2-okso-heksahydro-pyrimidin av smeltepunkt 207-210°C.

Eksempel 15.

En oppløsning av 9 g 1-(o-metoksy-fenoksy)-2,3-epoksypropan og 9,15 g 1-(4-piperidyl)-2-okso-heksahydro-pyrimidin i 7 ml absolutt etanol oppvarmes i 5 timer ved 95°C og inndampes deretter i vakuum. Residuet omkrystalliserer man fra eddikester-petroleter. Man får således 1- $\overline{\text{L}}$ -3-(o-metoksy-fenoksy)-2-hydroksypropyl $\overline{\text{L}}$ -4-(2-okso-heksahydro-1-pyrimidinyl)-piperidin av smeltepunkt 130-133°C.

17,1 g av overnevnte base oppløses i 100 ml absolutt etanol og haes til en oppløsning av 5,5 g fumarsyre i 105 ml absolutt etanol. Ved tilsetning av eter faller det ut 1- $\overline{\text{L}}$ -3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksypropyl $\overline{\text{L}}$ -4-(2-okso-heksahydro-1-pyrimidinyl)-piperidin-fumarat (1:1) av smeltepunkt 149-151°C.

Eksempel 16.

En oppløsning av 10,4 g 1- $\overline{\text{L}}$ -p-(2-metoksyetyl)-fenoksy $\overline{\text{L}}$ -2,3-epoksy-propan og 9,15 g 1-(4-piperidyl)-2-okso-heksahydro-pyrimidin i 7 ml absolutt etanol oppvarmes i 5 timer ved 95°C og inndampes deretter i vakuum. Residuet omkrystalliserer man fra eddikester-petroleter. Man får således 1- $\overline{\text{L}}$ -3-(p-(2-metoksyetyl)-fenoksy)-2-hydroksypropyl $\overline{\text{L}}$ -4-(2-okso-heksahydro-1-pyrimidinyl)-piperidin av smeltepunkt 113-115°C.

18,5 g av overnevnte base oppløses i 30 ml absolutt etanol og settes til en oppløsning av 5,5 g fumarsyre i 105 ml absolutt etanol. Ved tilsetning av eter faller det ut 1- $\overline{\text{L}}$ -3-(p-(2-metoksyetyl)-fenoksy)-2-hydroksypropyl $\overline{\text{L}}$ -4-(2-okso-heksahydro-1-pyrimidinyl)-piperidin-fumarat (2:1) av smeltepunkt 157-159°C.

Eksempel 17.

En oppløsning av 10,35 g 1-(p-acetamido-fenoksy)-2,3-epoksy-propan og 9,15 g 1-(4-piperidyl)-2-okso-heksahydro-pyrimidin i 10 ml absolutt etanol oppvarmes til 95°C. Etter ca. 5 minutter utkrystalliserer reaksjonsproduktet i kokevarme. Man fortynner krystallgrøten med 10 ml absolutt etanol og opp-

varmer ytter ytterligere i 5 timer. Etter avsluttet reaksjon inndamper man i vakuum og omkrystalliserer residuet fra absolutt etanol-eter. Man får således 1- $\overline{3}$ -(p-acetamido-fenoksy)-2-hydroksypropyl $\overline{7}$ -4-(2-okso-heksahydro-1-pyrimidinyl)-piperidin av smeltepunkt 218-221°C.

Det på vanlig måte dannede hydroklorid av overnevnte base smelter etter omkrystallisering fra metanol-eter ved 260-263°C.

Eksempel 18.

En oppløsning av 9,2 g 1-(o-klor-fenoksy)-2,3-epoksypropan og 9,15 g 1-(4-piperidyl)-2-okso-heksahydro-pyrimidin i 7 ml absolutt etanol oppvarmes i 5 timer ved 95°C og inndampes deretter i vakuum. Residuet omkrystalliseres fra kloroform-petroleter. Man får således 1- $\overline{3}$ -(o-klor-fenoksy)-2-hydroksypropyl $\overline{7}$ -4-(2-okso-heksahydro-1-pyrimidinyl)-piperidin av smeltepunkt 150-153°C.

12,7 g av overnevnte base oppløses i 60 ml absolutt etanol og haes til en oppløsning av 4,05 g fumarsyre i 77 ml absolutt etanol. Ved tilsetning av eddikester og eter faller det ut 1- $\overline{3}$ -(o-klorfenoksy)-2-hydroksypropyl $\overline{7}$ -4-(2-okso-heksahydro-1-pyrimidinyl)-piperidin-fumarat (2:1) av smeltepunkt 169-171°C.

Eksempel 19.

En oppløsning av 10,3 g 1-(o-allyloksy-fenoksy)-2,3-epoksy-propan og 9,15 g 1-(4-piperidyl)-2-okso-heksahydro-pyrimidin i 7 ml absolutt etanol oppvarmes 5 timer ved 95°C og inndampes deretter i vakuum. Residuet omkrystalliserer man fra isopropanol. Man får således 1- $\overline{3}$ -(o-allyloksy-fenoksy)-2-hydroksypropyl $\overline{7}$ -4-(2-okso-heksahydro-1-pyrimidinyl)-piperidin av smeltepunkt 122-125°C.

8,45 g av overnevnte base oppløses i 50 ml absolutt etanol og haes til en oppløsning av 2,52 g fumarsyre i 50 ml absolutt etanol. Ved tilsetning av eter faller det ut fumaratet av 1- $\overline{3}$ -(o-allyloksy-fenoksy)-2-hydroksypropyl $\overline{7}$ -4-(2-okso-heksahydro-1-pyrimidinyl)-piperidin-fumarat (1:1) av smeltepunkt 154-156°C.

Eksempel 20.

En oppløsning av 10,8 g 1-(p-metoksy-fenoksy)-2,3-epoksy-propan og 10,15 g 1-(4-piperidyl)-imidazolidinon-(2) i 10 ml absolutt etanol oppvarmes 5 timer ved 95°C og inndampes

deretter i vakuum. Residuet oppløser man i 80 ml 2 N saltsyre, ekstraherer med metylenklorid og innstiller deretter den vandige fase alkalisk ved tilsetning av konsentrert natronlut. Etter ekstrahering med metylenklorid og inndampning av oppløsningsmidlet får man 1- $\sqrt{3}$ -(p-metoksy-fenoksy)-2-hydroksypropyl-4-(2-okso-1-imidazolidinyl)-piperidin, som etter omkrystallisering fra isopropanol smelter ved 148-150°C.

13,7 g av overnevnte base oppløses varmt i 40 ml absolutt etanol og blandes med 20,7 ml 1,9 N etanolisk saltsyre. Ved avkjøling faller det ut 1- $\sqrt{3}$ -(p-metoksyfenoksy)-2-hydroksypropyl-4-(2-okso-1-imidazolidinyl)-piperidin-hydroklorid av smeltepunkt 209-211°C.

Eksempel 21.

0,50 g 1- $\sqrt{3}$ -(o-hydroksy-fenoksy)-2-hydroksypropyl-4-(2-okso-1-imidazolidinyl)-piperidin, oppløst i 20 ml dimetylformamid blandes med 65 mg natriumhydrid-suspensjon (55% i para-finolje) og omrøres 1 time ved 20-30°C. Derpå tilsettes 0,23 g metyljodid og reaksjonsblandingen omrøres 18 timer ved 20-30°C. Etter oppløsningsmidlets avdampning i vakuum vaskes inndampningsresiduet med 5 ml pentan. Det uoppløste fordeles mellom 30 ml etylacetat og 3 ml 6 N natronlut. Den organiske fase ekstraheres igjen med 3 ml 6 N natronlut, tørkes over magnesiumsulfat og inndampes i vakuum. Man får således 0,45 g av en gul olje, hvor det ved omkrystallisering fra etanol fåes rent 1- $\sqrt{3}$ -(o-metoksy-fenoksy)-2-hydroksypropyl-4-(2-okso-1-imidazolidinyl)-piperidin av smeltepunkt 138°C, hvis hydroklorid smelter ved 158-160°C. Produktet er, som det viser seg tynnsjikt-kromatografisk, identisk med forbindelsene omtalt i eksempel 1.

Eksempel 22.

En blanding av 10,1 g 1-(o-metoksy-fenoksy)-2,3-epoksypropan og 11,25 g 1-(2,2,6,6-tetrametyl-4-piperidyl)-imidazolidinon-(2) i 20 ml absolutt etanol kokes i 10 timer under tilbakeløp. Etter avsluttet reaksjon utrives det utfelte produkt med eter, frafiltreres og vaskes med eter. Man får således 1-{1- $\sqrt{3}$ -(o-metoksy-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl-2,2,6,6-tetrametyl-4-piperidyl}-imidazolidinon-(2) som etter omkrystallisering fra absolutt etanol smelter ved 197-198°C.

17 g av denne base suspenderes i 100 ml absolutt etanol og blandes med 21 ml 2,4 N etanolisk saltsyre. Den dannede oppløsning blandes med eter og eddikester, hvorpå det faller ut

hydrokloridet av 1-{1-[3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propyl]-2,2,6,6-tetrametyl-4-piperidyl}-imidazolidinon-(2), som etter omkrystallisering fra isopropanol smelter ved 211-213°C.

Det som utgangsstoff anvendte 1-(2,2,6,6-tetrametyl-4-piperidyl)-imidazolidinon-(2) fremstilles som følger:

En oppløsning av 26 g 2,2,6,6-tetrametyl-4-piperidonhydrat, 27 g etylendiamin og 3 dråper konsentrert svovelsyre i 400 ml metanol hydrogeneres i nærvær av 1,5 g 5%-ig platin-kull ved værelsestemperatur og normaltrykk. Etter avsluttet H₂-opptak frafiltrerer man katalysatoren og avdamper metanol i vakuum. Residuet opptas i metylenklorid og tørkes over natriumsulfat. Etter metylenkloridets inndampning fraksjoneres residuet i høyvakuum. Man får således N-(2,2,6,6-tetrametyl-4-piperidyl)-etylendiamin som olje av kokepunkt 0,01 mm Hg/78-80°C.

Til 19,7 g av overnevnte diamin har man 230 ml toluen og 150 ml 3 N kalilut. Hertil drypper man under god omrøring ved 0°C i løpet av 45 minutter samtidig 230 ml av en 20%-ig oppløsning av fosgen i toluen og 135 ml 6 N kalilut.

Etter avsluttet tildrypning omrører man videre ½ time ved 0°C og 20 timer ved værelsestemperatur.

Deretter blander man med vann, adskiller den vandige fase fra toluensjiktet, innstiller den med konsentrert natronlut på pH 11-12 og ekstraherer flere ganger med metylenklorid.

Etter tørkning og inndampning av metylenkloridoppløsningen får man 1-(2,2,6,6-tetrametyl-4-piperidyl)-imidazolidinon-(2), som etter omkrystallisering fra metylenklorid/petrol-eter smelter ved 176-178,5°C.

Eksempel 23.

12,4 g gujakol, 84 ml 2 N natronlut og 11,3 g 1-[1-(2,3-epoksy-propyl)-piperidyl-(4)]-imidazolidinon-(2) kokes i 20 timer under tilbakesløp. Etter avkjøling tilsettes metylenklorid og den vandige fase adskilles. Metylenkloridoppløsningen vaskes ennu flere ganger med natronlut og vann. Etter tørkning med magnesiumsulfat inndampes til tørrhet. Det således dannede krystallinske residu oppløses i absolutt etanol og i et overskudd av etanolisk saltsyre. Ved tilsetning av eter utkrystalliserer hydrokloridet av 1-{1-[3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-propyl]-piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2) av smeltepunkt 158-160°C. Den fri base smelter ved 138°C (fra etanol).

Eksempel 24.

12,4 g gujakol og 31 g 1- $\sqrt{1}$ -(3-brom-2-hydroksy-1-propyl)-piperidyl-(4) $\sqrt{7}$ -imidazolidinon-(2) kokes med 14 g kaliumkarbonat i 24 timer under tilbakeløp og omrøring. Deretter filtreres reaksjonsblandingen. Man inndamper filtratet til tørrhet, blander residuet med vandig saltsyre og ekstraherer med eter. Den vandige sure fase gjøres alkalisk og utrystes to ganger med metylenklorid. Etter tørkning og inndampning av metylenkloridopløsningen opptas residuet i alkohol og blandes med den beregnede mengde alkoholisk saltsyre. Ved tilsetning av eter utkrystalliserer hydrokloridet av 1-{1- $\sqrt{3}$ -(o-metoksy-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl $\sqrt{7}$ -piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2) av smeltepunkt 148-160°C.

Eksempel 25.

På analog måte som angitt i eksempel 1 eller 2 kan man ved omsetning av det tilsvarende fenol med det tilsvarende 1- $\sqrt{1}$ -(2,3-epoksypropyl)-4-piperidyl $\sqrt{7}$ -imidazolidinon-(2) resp. -2-heksahydropyrimidinon få følgende forbindelser:

- a) 1-{1- $\sqrt{3}$ -(m-metoksy-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl $\sqrt{7}$ -piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2) (olje); smeltepunkt av fumaratet 192-193°C;
- b) 1-{1- $\sqrt{3}$ -(p-allyloksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propyl $\sqrt{7}$ -piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2), smeltepunkt 132-133°C (fra etanol); smeltepunkt av metansulfonatet 154-157°C;
- c) 1-{1- $\sqrt{3}$ -(p-hydroksy-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl)-piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2), smeltepunkt av hydrokloridet 238°C;
- d) 1-{1- $\sqrt{3}$ -(p-benzyloksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propyl)-piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2), smeltepunkt 166°C;
- e) 1-{1- $\sqrt{3}$ -(p-acetamido-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl $\sqrt{7}$ -piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2), smeltepunkt 162-165°C (av etanol); smeltepunkt av hydrokloridet 257-259°C;
- f) 1-{1- $\sqrt{3}$ -(o-allyl-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl $\sqrt{7}$ -piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2) (olje); smeltepunkt av hydrokloridet 186-189°C;
- g) 1-{1- $\sqrt{3}$ -(o-allyloksy-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl $\sqrt{7}$ -piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2) (olje); smeltepunkt av cykloheksylsulfamatet 128-130°C (av etanol);
- h) 1-{1- $\sqrt{3}$ -(o-metoksy-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl $\sqrt{7}$ -piperidyl-(4)}-3-metyl-imidazolidinon-(2), (olje); smeltepunkt av hydrokloridet 172°C (av etanol/eter);

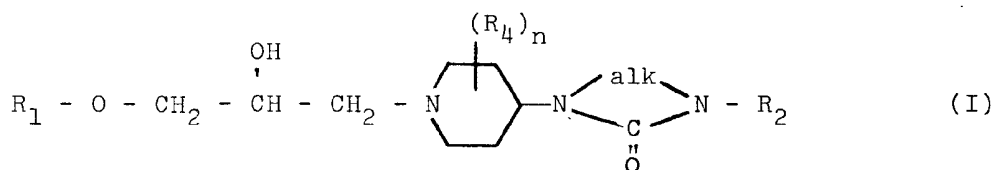
- i) 1-{1- $\sqrt{3}$ -(p-N-metylkarbamoyl-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl $\sqrt{7}$ -piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2), smeltepunkt 180-182°C (av etylacetat); smeltepunkt av det nøytrale fumarat 194-196°C (av metanol/eter);
- j) 1-{1- $\sqrt{3}$ -(o-metyl-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl $\sqrt{7}$ -piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2), smeltepunkt 114-116°C;
- k) 1-{1- $\sqrt{3}$ -(o-klor-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl $\sqrt{7}$ -piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2), smeltepunkt 150-151°C; smeltepunkt av det nøytrale fumarat 172-173°C (under sintring ved 170°C) (av metanol/eter);
- l) 1-{1- $\sqrt{3}$ -(2-metoksy-4-N-metylkarbamoyl-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl $\sqrt{7}$ -piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2), smeltepunkt 104-107°C (fra isopropanol);
- m) 1-{1- $\sqrt{3}$ -(o-hydroksyfenoksy)-2-hydroksypropyl $\sqrt{7}$ -piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2), smeltepunkt 183-185°C;
- n) 1-1- $\sqrt{3}$ -(o-tolyloksy)-2-hydroksy-propyl $\sqrt{7}$ -piperidyl-(4)-heksahydro-1-pyrimidinon-(2), smeltepunkt 145-147°C;
- o) 1-1- $\sqrt{3}$ -(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksypropyl $\sqrt{7}$ -piperidyl-(4)-heksahydro-1-pyrimidinon-(2), smeltepunkt 130 - 133°C; smeltepunkt av fumaratet (1:1) 149 - 151°C (av etanol/eter);
- p) 1-1- $\sqrt{3}$ -(p-(2-metoksyetyl)-fenoksy)-2-hydroksypropyl $\sqrt{7}$ -piperidyl-(4)-heksahydro-1-pyrimidinon-(2), smeltepunkt 113 - 115°C; smeltepunkt av fumaratet (2:1) 157-159°C (av etanol/eter);
- q) 1-{1- $\sqrt{3}$ -(p-acetamido-fenoksy)-2-hydroksypropyl $\sqrt{7}$ -piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2), smeltepunkt 218-221°C, smeltepunkt av hydrokloridet 260-263°C (av metanol/eter);
- r) 1-{1- $\sqrt{3}$ -(o-klor-fenoksy)-2-hydroksypropyl $\sqrt{7}$ -piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2), smeltepunkt 150-153°C; smeltepunkt av fumaratet (2:1) 169-171°C (av etanol/eddikester/eter);
- s) 1-{1- $\sqrt{3}$ -(o-allyloksy-fenoksy)-2-hydroksypropyl $\sqrt{7}$ -piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2), smeltepunkt 122-125°C, smeltepunkt av fumaratet (1:1) 154-156°C (av etanol/eter);
- t) 1-{1- $\sqrt{3}$ -(p-metoksy-fenoksy)-2-hydroksypropyl $\sqrt{7}$ -piperidyl-(4)}-imidazolidinon-(2), smeltepunkt 148-150°C (av isopropanol); smeltepunkt av hydrokloridet 209-211°C (av etanol);
- u) 1-{1- $\sqrt{3}$ -(o-metoksy-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl $\sqrt{7}$ -2,2,6,6-tetrametyl-4-piperidyl}-imidazolidinon-(2), smeltepunkt 197-198°C (av etanol); smeltepunkt av hydrokloridet 211-213°C (av isopropanol);
- v) 1-1- $\sqrt{3}$ -(o-benzylloksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propyl $\sqrt{7}$ -piperidyl-(4)-imidazolidinon-(2) av smeltepunkt 145-147°C (av isopropa-

nol;

- w) 1-1-[3-(o-acetyl-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl]-piperidiny-
(4)-imidazolidinon-(2) av smeltepunkt 147-148°C (av iso-
propanol); smeltepunkt av det nøytrale fumarat 184-185°C (av
isopropanol);
- x) 1-1-[3-(o-cyan-fenoksy-2-hydroksy-1-propyl)-piperidiny-
(4)-imidazolidinon-(2); smeltepunkt av det nøytrale fumarat
181-183°C (av isopropanol);
- y) 1-1-[2-hydroksy-3-(o-nitro-fenoksy)-1-propyl]-piperidiny-
(4)-imidazolidinon-(2); smeltepunkt av det nøytrale fumarat
166-168°C (av isopropanol);
- z) 1-1-[3-((p-(2-metyl-tioetoksy)-fenoksy))-2-hydroksy-1-propyl]-
piperidiny-(4)-imidazolidinon-(2); smeltepunkt av fumaratet
165-167°C (av isopropanol);
- aa) 1-1-[2-hydroksy-3-(o-propargyloksy-fenoksy)-propyl]-piperidyl-
(4)-imidazolidinon-(2)-hydroklorid av smeltepunkt 193-195°C
(av isopropanol);
- ab) 1-1-[3-(o-metoksy-fenoksy)-2-hydroksy-1-propyl]-2,2,6,6-tetra-
metyl-4-piperidyl-imidazolidinon-(2) av smeltepunkt 197-198°C
(av etanol).

Patentkrav

1. Analogifremgangsmåte til fremstilling av nye terapeu-
tisk aktive piperidiner med den generelle formel I



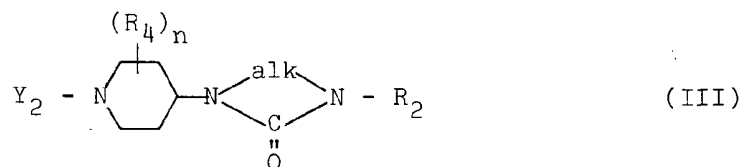
hvor R_1 betyr en eventuelt med lavere alkylrester, lavere alke-
nylrester, laverealkoksy-laverealkylgrupper, acetamino, acetimido,
acetyl, laverealkoksygrupper, laverealkenyloksygrupper, lavere-
alkinyloksygrupper, laverealkyltiolaverealkoksygrupper, benzyl-
oksygrupper, hydroksygrupper, halogenatomer, cyangrupper, nitro-
grupper eller N-metylkarbamoylgrupper en eller to ganger substi-
tuert fenylrest, R_2 betyr hydrogen, en lavere alkylrest, alk betyr
en laverealkylenrest, som adskiller de to nitrogenatomer med 2
eller 3 karbonatomer fra hverandre, R_4 betyr hydrogen eller lavere-
alkyl og n betyr 1 til 4 samt deres salter, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at en forbindelse med den generelle formel II

138658

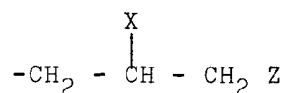
20



omsettes med en forbindelse med den generelle formel III



hvor i en av restene Y_1 og Y_2 betyr resten med formel



og den andre betyr et hydrogenatom, idet X betyr OH og Z betyr en reaksjonsdyktig forestret hydroksylgruppe eller X og Z danner sammen en epoksygruppe og R_1 , R_2 , R_4 , n og alk har overnevnte betydning, og hvis ønsket, i dannede forbindelser som inneholder en benzyloksyrest avspaltes denne og/eller i dannede forbindelser hvori R_1 betyr en med en hydroksylgruppe substituert fenylrest laverealkyleres hydroksylgruppen og/eller dannede salter omdannes i de fri forbindelser eller andre salter eller dannede fri forbindelser i deres salter.