

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

93 900

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 24.08.73 (P. 164836)

Pierwszeństwo: 24.08.1972 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 05.09.1974

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 29/12
C07d 49/36
C07d 51/36

Int. Cl.²
C07D 211/26
C07D 233/95
C07D 239/10

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy A.G., Bazylea (Szwajcaria)

CZYTELNIJA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza jednokrotnie lub dwukrotnie podstawioną grupę fenyłową, R_2 oznacza grupę 2-ketoimidazolidynową-1, grupę 2-keto-3-metyloimidazolidynową-1 lub grupę 2-ketosześsiowodoropiryimidynową-1, R_4 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a symbol n oznacza liczbę 1—4, oraz soli tych związków.

Oznaczoną symbolem R_1 jednokrotnie lub dwukrotnie podstawioną resztę fenyłową stanowi reszta fenyłowa, korzystnie jednokrotnie podstawiona, np. reszta fenyłowa podstawiona alifatycznymi resztami węglowodorowymi, korzystnie niższymi alifatycznymi resztami węglowodorowymi, które również mogą zawierać podstawniki.

Przykładem takich ewentualnie podstawionych niższych węglowodorowych reszt alifatycznych są niższe grupy alkilowe, alkenyłowe, alkinylowe, alkoksyalkilowe, alkoksykarbonyloaminoalkilowe i acetyloaminoetenylowe.

Podstawnikami grupy fenyłowej R_1 może być grupa wodorotlenowa, ewentualnie podstawiona szczególnie zeteryfikowana niższym alifatycznym rodnikiem węglowodorowym, który z kolei również może być podstawiony. Przykładami takich grup są niższe grupy alkoksyłowe, alkenyloksyłowe, alkinyloksyłowe, alkoksyalkoksyłowe, alkilotiokoksyłowe, aryloalkoksyłowe, takie jak feny-

2

loalkoksyłowe, np. grupa benzyloksyłowa oraz wolna grupa wodorotlenowa.

Grupa fenyłowa R_1 może być również ewentualnie podstawiona grupą alkanoilową, alkanoiloksyłową, niższą grupą alkilotiową, grupą acyloaminową, cyjanową, aminową, nitrową i/lub atomami chlorowców.

Dalszymi podstawnikami grupy fenyłowej R_1 mogą być ewentualnie podstawione grupy karbonyłowe, np. N-alkilo-, N,N-dwualkilo- lub N,N-alkilenokarbonyłowe. Podstawnikiem grupy fenyłowej R_1 może być również grupa ureidowa, ewentualnie podstawiona.

Szczególnie odpowiednimi podstawnikami grupy fenyłowej R_1 są ewentualnie podstawione grupy karbonyłowe alkoksykarbonyloaminoalkilowe, niższe alkoksyalkoksyłowe, acylaminoetenylowe, niższe alkilotiokoksyłowe, grupa wodorotlenowa, grupy alkanoilowa, cyjanowa, a szczególnie grupy acyloaminowe, niższe grupy alkoksyłowe, alkanylowe, alkenyloksyłowe i atomy chlorowców.

Za niższe grupy uważa się reszty zawierające do 7, a korzystnie do 4 atomów węgla.

Niższą grupą alkilową jest np. grupa metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, prostolańcuchowa lub rozgałęziona grupa butylowa, pentylowa lub heksylowa, związane w dowolnym położeniu.

Niższą grupą alkoksyłową jest grupa zawierająca w części alkilowej do 7 korzystnie do 4 ato-

mów węgla, przy czym grupa alkilowa ma wyżej podane znaczenie. Przykładami takich niższych grup alkoksylowych są: grupa metoksylova, etoksylova, n-propoksylova, izopropoksylova, n-butoksylova lub n-anyloksylova. Dwie niższe grupy alkoksylowe, szczególnie sąsiadujące, mogą być ze sobą powiązane, stanowiąc niższą grupę alkilendioksylova np. metylenodioksylova.

Przykładami niższych grup alkenylova są: grupa winylova, propenylova, alililova lub metyloalililova. Przykładami niższych grup alkenyloksylova są: grupa alililoksylova, metyloalililoksylova lub propenyloksylova.

Niższymi grupami alkoksyalokilowymi są np. takie które w części alkilowej zawierają do 7, korzystnie do 4 atomów węgla, przykładowo grupa metoksymetylova, etoksymetylova, n-propoksymetylova, n-butoksymetylova, 2-(n-butoksy)etylova, 3-(n-propoksy)propylova, a szczególnie 2-metoksyetylova.

Niższymi grupami alkoksyalokoksylowymi są np. takie, które w części alkilowej zawierają do 7 korzystnie do 4 atomów węgla, przy czym grupa alkilowa ma wyżej podane znaczenie. Przykładami takich grup są: metoksymetoksylova, 1-metoksyetoksylova, 4-metoksy-n-butoksylova, 3-metoksy-n-butoksylova, a szczególnie 3-metoksy-n-propoksylova, 2-metoksyetoksylova i 2-etoksyetoksylova.

Niższą grupą alkinylova jest przede wszystkim grupa propargilova, a niższą grupą alkinyloksylova grupa propargiloksylova.

Grupami alkanoilkowymi są przede wszystkim niższe grupy alkanoilowe, takie jak propionylova lub butyrylova, a zwłaszcza acetylova. Grupami alkanoiloksylovi są np. takie, w których część alkanoilova ma wyżej podane znaczenie.

Niższymi grupami alkilotiolowymi są np. takie, w których część alkilova ma wyżej podane znaczenie, przykładowo grupa etylotiolova, izopropylova, n-butylova, a zwłaszcza metylova.

Niższymi grupami alkilotioalkilowymi są np. grupy zawierające w części alkilowej do 7, korzystnie do 4 atomów węgla. Przykładami takich grup są: grupa metyloetioetylova, 2-etylotioetylova, 3-metylotio-n-propylova, a szczególnie 2-metylotioetylova.

Niższymi grupami alkilotioalkoksylowymi są np. grupy zawierające w części alkilowej do 7, korzystnie do 4 atomów węgla. Przykładami takich grup są: metyloetioetoksylova, 2-etylotioetoksylova, 3-metylotio-n-propoksylova, a zwłaszcza 2-metylotioetoksylova.

Niższymi grupami hydroksyalokilowymi są przede wszystkim zawierające co najwyżej 7, korzystnie co najwyżej 4 atomy węgla i których grupa alkilova ma wyżej podane znaczenie. Przykładami takich grup są: 2-hydroksyetylova, 3-hydroksy-n-propylova, a zwłaszcza hydroksymetylova.

Spośród atomów chlorowców wchodzi w rachubę atomy fluoru, bromu, a zwłaszcza chloru. Grupami chlorowcoalkilowymi są np. takie, w których część alkilova jest niższą grupą alki-

lową o wyżej podanym znaczeniu. Spośród nich wymienić można grupę chlorometylova, 2-chloroetylova, dwuchlorometylova, a zwłaszcza trójfluorometylova.

Podstawnikami alkilowymi grup N-alkilokarbonylova są przede wszystkim niższe grupy alkilowe wyżej opisane. Dotyczy to również podstawników alkilowych grup N,N-dwualkilokarbonylova. Korzystnym podstawnikiem alkilowym grupy N,N-alkilenokarbonylova jest grupa butylova-1,4 oraz pentylova-1,5. Przykładami powyższych grup są: N-metylokarbonylova, N,N-dwumetylokarbonylova i piperydynokarbonylova.

Ewentualnie podstawioną grupą ureidova jest taka, w której wolne grupy aminowe są ewentualnie podstawione niższymi grupami alkilowymi o wyżej podanym znaczeniu, np. N',N'-dwumetyloureidova lub N',N'-dwuetyloureidova. Grupa ureidova może być podstawioną grupą dwuwartościową, która może zawierać heteroatomy i/lub być również podstawioną, korzystnie niższą, prostolącuchową lub rozgałęzioną grupą alkilową o 4—6 atomach węgla w łańcuchu w przypadku braku w niej heteroatomów lub o 4 lub 5 atomach węgla w przypadku obecności heteroatomów w łańcuchu węglowym. Heteroatomy mogą stanowić atomy tlenu, siarki i azotu. Przykładami odpowiednich dwuwartościowych podstawników grup ureidova są: grupa butylova-1,4, pentylova-1,5, heksylova-1,5, heksylova-2,5, heksylova-1,6, heptylova-1,6, 3-oksy-pentylova-1,5, 3-oksyheksylova-1,6, 3-tiapentylova-1,5, 2,4-dwumetylo-3-tiapentylova-1,5, 3-azapentylova-1,5, 3-alkilo-3-azapentylova-1,5, taka jak 3-metylo-3-azapentylova-1,5 lub 3-metylo-3-azaheksylova-1,6. Odpowiednimi grupami ureidowymi są również niższe grupy N'-alkiloureidowe, takie jak N'-metyloureidova oraz N',N'-dwualkiloureidowe.

Za niższe grupy alkoksylkarbonyloaminoalkilowe uważa się takie, w których oba fragmenty alkilowe zawierają po nie więcej niż, korzystnie do 4 atomów węgla. Przykładami takich grup są: metoksykarbonyloaminometylova, etoksykarbonyloaminometylova, 4-metoksykarbonyloamino-n-butylova, 2-etoksykarbonyloaminoetylova, 3-etoksykarbonyloamino-n-propylova, a szczególnie 2-metoksykarbonyloaminoetylova i 3-metoksykarbonyloamino-n-propylova.

Grupami acyloaminowymi są przede wszystkim takie, w których częścią acylova jest cykloalifatyczna, aromatyczna, aralifatyczna, a przede wszystkim alifatyczna grupa acylova.

Alifatycznymi grupami acylovi o wzorze R-CO- są przede wszystkim takie, w których R jest niższą grupą alkilową. Za niższe grupy alkilowe uważa się grupy posiadające co najwyżej 7 atomów węgla, np. grupę metylova, etylova, izo,n-propylova oraz prostolącuchowe i rozgałęzione w dowolnym położeniu grupy butylova, pentylova i heksylova.

Cykloalifatycznymi grupami acylovi o wzorze R'-CO- są przede wszystkim takie, w których R' jest grupą cykloalkilową, ewentualnie alkilo-

waną, posiadającą korzystnie 3—7, a zwłaszcza 5—7 atomów węgla w pierścieniu. Przykładami grup R' są: grupa cyklopropylowa, cyklopentylowa, cykloheksylowa i cykloheptylowa.

Aromatycznymi, względnie aralifatycznymi grupami acylowymi są np. grupa benzoiłowa, grupy naftoilowe lub fenyloalkanoilowe, np. fenyloacetylowa, α -fenylopropionylowa i β -fenylopropionylowa.

Wyżej wymienione grupy acylowe mogą być również dodatkowo podstawione.

Podstawnikami aromatycznych i aralifatycznych grup acylowych, korzystnie w pierścieniu, są przykładowo niższe grupy alkilowe, takie jak wyżej wymienione, atomy chlorowców, jak atom fluorku, bromu i jodu, a zwłaszcza chloru, rodnyk trójfluorometylowy i niższe grupy alkoksylowe. Grupy aromatyczne i aralifatyczne mogą być jedno-, dwu- lub wielokrotnie podstawione.

Korzystną grupą acylową jest benzoiłowa, a zwłaszcza acetylowa.

Grupami acyloaminoetylenowymi są przede wszystkim grupy o wzorze 2, w którym R₆ oznacza niższą grupę alkilową o wyżej podanym znaczeniu, niższą grupę alkoksylową o wyżej podanym znaczeniu, lub pierwszo-, drugo- lub trzeciorzędową grupę aminową, korzystnie alkilo- lub dwualkiloaminową, w której część alkilowa ma wyżej podane znaczenie, R₆ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o wyżej podanym znaczeniu, R₇ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową o wyżej podanym znaczeniu, grupę karboksylową lub alkoksykarbonylową, w której część alkoksylowa ma wyżej podane znaczenie, a R₈ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o wyżej podanym znaczeniu.

Grupami alkilowymi R₄ są przede wszystkim wyżej wymienione niższe grupy alkilowe, np. etylowa, n-propylowa, izopropylowa, a zwłaszcza metylowa.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują cenne właściwości farmakologiczne. Obniżają one ciśnienie krwi w dawkach 1—100 mg/kg, np. wprowadzanych dożylnie, co można wykazać w badaniach na zwierzętach, np. na narkotyzowanych kotach. Ponadto zwalniają akcję serca i działają α -sympatykologicznie, co również można wykazać w badaniach na zwierzętach, np. w badaniach *in vitro* w stężeniu 3—100 γ /ml na świnkach morskich (preparat Lagondorfa) lub w badaniach *in vitro* w stężeniu 0,1—100 γ /ml na szczurach (wyizolowana głęboko arteria trzewna). Tak więc nowe związki mogą być stosowane jako środki obniżające ciśnienie krwi, zwalniające akcję serca i działające α -sympatykologicznie. Poza tym nowe pochodne piperidyny mogą stanowić produkty wyjściowe lub przejściowe do syntezy innych związków, a szczególnie związków o właściwościach leczniczych.

Szczególnie cennymi związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku, są związki o wzorze 1, w których:

a) R₁ oznacza grupę fenyłową, ewentualnie jednopodstawioną w położeniu o-, z- lub p-, R₂

oznacza grupę 2-ketoimidazolidynową-1, R₄ oznacza atom wodoru.

b) R₁ oznacza niższą grupę alkilową, alkoksylową, alkenylową, alkenyloksylową, atom chlorowca, niższą grupę chlorowcoalkilową, grupę karbonylową, ewentualnie podstawioną niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksykarbonyloaminoalkilową, niższą grupę alkoksyaloksyłową, grupę acyloamonietenylową, niższą grupę alkilotioalkoksylową, grupę wodorotlenową, niższą grupę alkanoilową, niższą grupę alkoksyaloksyłową, niższą grupę alkinyłową, niższą grupę alkilotioalkilową, hydroksyalokilową, alkanoiloksyłową, alkilotio-, grupę acyloaminową, cyjanową, aminową, nitrową, ureidową, ewentualnie podstawioną i/lub grupę fenyłową jedno- lub dwukrotnie podstawioną niższą grupą alkinyloksylową, R₂ oznacza grupę 2-ketoimidazolidynową, zaś R₄ oznacza atom wodoru.

c) R₁ oznacza grupę fenyłową, jednokrotnie podstawioną niższą grupą alkilową, alkoksylową, alkenylową, alkenyloksylową, atomem chlorowca, grupą karbonylową, ewentualnie podstawioną niższymi grupami alkilowymi, niższą grupą alkoksylkarbonyloaminoalkilową, alkoksyaloksyłową, alkanoilaminoetenylową, alkilotioalkoksylową, grupą wodorotlenową lub niższą grupą alkanoilową, R₂ oznacza grupę 2-ketoimidazolidynową-1, zaś R₄ oznacza atom wodoru.

d) R₁ oznacza grupę fenyłową jednokrotnie podstawioną, niższą grupą alkilową, alkoksylową, alkenylową, alkenyloksylową, alkanoilaminoaminową, grupą wodorotlenową, N-alkilokarbonylową lub atomem chlorowca, R₂ oznacza grupę 2-ketoimidazolidynową, zaś R₄ oznacza atom wodoru.

e) R₁ oznacza grupę fenyłową jednokrotnie podstawioną grupą metylową, allilową, grupą alliloksyłową, metoksyłową, wodorotlenową, acyloaminową, propionylową, N-metylokarbonylową lub atomem chloru, R₂ oznacza grupę 2-ketoimidazolidynową, zaś R₄ oznacza atom wodoru.

Szczególnie cennymi są następujące związki wytwarzane sposobem według wynalazku:

- 1-{1-[3-(n-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2,
- 1-{1-[3-(p-acetamidofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2,
- 1-{1-[3-(acetamidofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2,
- 1-{1-[3-(p-hydroksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2,
- 1-{1-[3-(o-allilofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2,
- 1-{1-[3-(o-chlorofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2,
- 1-{1-[3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}-3-metyloimidazolidynon-2,
- 1-{1-[2-(o,p-dwumetoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2,
- 1-{1-[3-(2-metoksy-4-dwumetylokarbanylofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2,
- 1-{1-[3-(2-chloro-4-acetaminofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2,

1-{1-[3-(2,4-dwuchlorofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperdylo-4}imidazolidynon-2,

1-{1-[3-(p-N-metylokarbonylofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperdylo-4}-imidazolidynon-2,

1-{1-[3-(o-metylofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperdylo-4}imidazolidynon-2, a zwłaszcza

1-{1-[3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperdylo-4}imidazolidynon-2.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze $R_1-O-CH_2-CH(X)-CH_2-Z$, w którym X i Z łącznie oznaczają grupę epoksydową lub X oznacza grupę hydroksylową zaś Z oznacza zdolną do reakcji grupę hydroksylową zestrzyfikowaną silnym kwasem organicznym lub nieorganicznym, zwłaszcza kwasem chlorowodorowym, takim jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy lub jodowodorowy, kwasem siarkowym lub organicznym kwasem sulfonowym, zwłaszcza aromatycznym kwasem sulfonowym takim jak benzenosulfonowy, p-bromobenzenosulfonowy, p-toluenosulfonowy, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym R_1 , R_2 i R_4 mają znaczenie określone wyżej, przy czym reakcję prowadzi się ewentualnie w obecności zasadowego środka kondensującego.

Zależnie od warunków reakcji i materiałów wyjściowych, produkty końcowe otrzymuje się w postaci wolnej lub również wchodzącej w zakres wynalazku, postaci addycyjnej soli z kwasem. Tak więc otrzymuje się przykładowo zasadowe, obojętne lub mieszane sole, ewentualnie ich pół-, jedno-, półtora- lub wielowodziany. Sole addycyjne nowych związków otrzymywanych sposobem według wynalazku z kwasami znanymi sposobami przeprowadza się ewentualnie w wolne związki, np. za pomocą środków zasadowych, takich jak wodorotlenki metali lub wymiennicze jonowe. Wolne zasady przeprowadza się ewentualnie w sole z organicznymi lub nieorganicznymi kwasami. Do tego celu nadają się szczególnie takie kwasy które dają sole stosowalne w lecznictwie. Jako przykłady takich kwasów można wymienić kwasy chlorowodorowe, np. chlorowodorowy, kwas siarkowy, kwasy fosforowe, kwas azotowy, nadchlorowy, alifatyczne, alicykliczne, aromatyczne lub heterocykliczne kwasy karboksylowe i sulfonowe, takie jak mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, maleinowy, hydroksymaleinowy lub pirogronowy, kwas fumarowy, benzoowy, p-aminobenzoowy, antranilowy, p-hydroksybenzoowy, salicylowy lub p-aminosalicylowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy, kwasy chlorowobenzenosulfonowe, toluenosulfonowy, nftalenosulfonowy lub sulfanilowy, metioninę, tryptofan, lizynę lub argininę.

Przeprowadzenie nowych związków w te i inne sole, np. pikryniany, służy ewentualnie do oczyszczania otrzymanych wolnych zasad. Oczyszczanie polega na przeprowadzeniu zasady w sól, wyodrębnieniu soli i regeneracji wodnej zasady. Z uwagi na ścisłe pokrewieństwo nowych związków w postaci wolnej i w postaci soli, mówiąc w opi-

sie o wolnych związkach ma się na myśli również ich sole.

Wynalazek obejmuje również te warianty realizacji, w których wychodzi się ze związku przejściowego, otrzymanego w jakimkolwiek etapie syntezy i dokonuje brakujących operacji, przerywa syntezę na jakimkolwiek etapie, otrzymuje materiał wyjściowy w warunkach reakcji lub w których stosuje się reagenty w postaci odpowiednich soli.

Sposobem według wynalazku można otrzymać nowe związki odpowiednio dobierając materiały wyjściowe i warunki syntezy, w postaci optycznych antypodów lub recematów lub o ile mają one co najmniej dwa asymetryczne atomy węgla, w postaci mieszaniny recematów i/lub czystych izomerów geometrycznych lub mieszaniny tych izomerów.

Otrzymaną mieszaninę izomerów można rozdzielić na czyste izomery geometryczne, wykorzystując różnice ich właściwości fizyko-chemicznych. Znanym sposobem rozdzielania jest chromatografia na odpowiedniej fazie stacjonarnej, takiej jak żel krzemionkowy, lub tlenek glinu, obsadzony tworzącym kompleksy związkiem metalu ciężkiego, np. związkiem srebra lub tworzenia addycyjnych soli metalu ciężkiego, np. kompleksów azotanu srebra, wyodrębnienie czystych izomerów związków addycyjnych, np. w drodze frakcjonowanej krystalizacji i rozkład związków z wyodrębnieniem czystych izomerów.

Czyste izomery, np. izomery trans, można w zwykły sposób, np. fotochemicznie, np. naświetlając promieniowaniem odpowiedniej długości fali, korzystnie w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak alifatyczny węglowodór lub w obecności odpowiedniego katalizatora, przeprowadzić w izomery o konfiguracji przeciwnej, np. cis.

Mieszaniny racemiczne można w znany sposób, wykorzystując różnice właściwości fizyko-chemicznych, rozdzielić na czyste stereoisomery (diastereoizomery). Rozdzielenia można dokonać np. w drodze chromatografii i/lub frakcjonowanej krystalizacji.

Rozdzielenia racematów można dokonać również w drodze krystalizacji z optycznie czynnego rozpuszczalnika, za pomocą mikroorganizmów lub przez podstawienie optycznie czynnym kwasem, tworzącym sole z racemicznym związkiem, rozdział diastereoizomerycznych soli, np. z wykorzystaniem różnicy rozpuszczalności i wydzieleniem antypodów. Do tego celu szczególnie nadają się kwasy: D- i L-winowy, dwu-o-toluenowy, jabłkowy, migdałowy i kamforosulfonowy. Korzystne jest wyodrębnienie czynnych antypodów L.

Celowym jest stosowanie w reakcjach według wynalazku takich materiałów wyjściowych, które prowadzą do otrzymania szczególnie pożądaných lub specjalnie opisanych produktów końcowych.

Nowe związki otrzymane sposobem według wynalazku znajdują zastosowanie w lecznictwie, np. w postaci preparatów farmaceutycznych, które oprócz składnika czynnego zawierają odpowiednie nośniki organiczne lub nieorganiczne, stałe lub ciekłe i które są obojętne w stosunku do skład-

nika czynnego. Odpowiednimi nośnikami są np. woda, żelatyna, cukier mleczny, skrobia, stearynian magnezu, oleje roślinne, alkohole benzylowe, guma, glikole polialkilenowe, wazelina, cholesteryna i inne znane nośniki leków. Preparaty farmaceutyczne mogą mieć postać tabletek, drażetek, kapsulek, czopków, maści, kremów, roztworów (np. eliksirów lub syropów), zawieszin lub emulsji. Ewentualnie mogą być sterylizowane i/lub zawierać substancje pomocnicze, takie jak środki konserwujące, stabilizujące, sieciujące lub emulgujące, sole do zmiany ciśnienia osmotycznego lub bufor. Ponadto mogą zawierać również inne lecznicze cenne materiały. Preparaty, które znajdują zastosowanie również w medycynie weterynaryjnej, otrzymuje się zwykłymi sposobami.

Korzystne są preparaty farmaceutyczne, które oprócz nowych związków zawierają również inne środki obniżające ciśnienie krwi i/lub środki moczopędne.

Pośród obniżających ciśnienie krwi w skład tych preparatów wchodzi przede wszystkim związki typu kwasu α -amino- β -hydroksyfenylopropionowego i kwasu β -amino- β -alkoksyfenylopropionowego, a zwłaszcza typu hydrazynopirydazyny oraz związki synpatykolityczne.

Odpowiednimi kwasami α -amino- β -hydroksyfenylopropionowymi są szczególnie posiadające w położeniu α rodnik alkilowy, a zwłaszcza metylowy, takie jak kwas α -amino- α -metylo- β -(3,4-dwuhydroksyfenylo)propionowy, ewentualnie w rozpuszczalny w wodnym roztworze kwasu solnego w postaci lewoskrętnej.

Odpowiednimi kwasami β -amino- β -alkoksyfenylopropionowymi są szczególnie posiadające w części alkoksyfenylowej niższy rodnik alkoksylowy o nie więcej niż 6, korzystnie nie więcej niż 3 atomach węgla, a zwłaszcza rodnik metoksyłowy, takie jak kwas β -amino- β -(3,4-dwumetoksyfenylo)propionowy, ewentualnie w postaci prawoskrętnej.

Odpowiednią hydrazynopirydazyną jest przede wszystkim hydrazynoftalazyna, taka jak 1,4-dwuhydrazyftalazyna, korzystnie w postaci soli, np. siarczanu lub 1-hydrazynoftalazyny.

Odpowiednimi środkami sympatykolitycznymi są przede wszystkim pochodne imidazolu, takie jak 2-benzyl-4,5-imidazolina, korzystnie w postaci soli, takiej jak chlorowoderek lub 2- $\{[N$ -p-tolilo(-N)-m-ndroksyfenylo]-aminometylo}imidazolina, korzystnie w postaci soli, takiej jak chlorowoderek lub metanosulfonian.

Odpowiednimi środkami sympatykolitycznymi są przede wszystkim środki obniżające ciśnienie tętnicze krwi w obwodowej części układu sympatycznego, np. p-toluenosulfonian N-O-bromobenzyl-N-etylo-N,N-dwumetyloamoniowy, a zwłaszcza pochodne guanidyny, takie jak 1,2,3,4-czterowodorozochinolino-2-karboksyamidyna, korzystnie w postaci soli, np. siarczanu 7-bromo-1,2,3,4-czterowodorozochinolino-2-karboksyamidyna, korzystnie w postaci soli, np. siarczanu, 1-benzyl-2,3-dwumetyloguanidyna, korzystnie w postaci soli, np. siarczanu, a przede wszystkim β -(1-aza-

cyklooktylo)etyloguanidyna, korzystnie w postaci soli, np. siarczanu.

Odpowiednimi środkami moczopędnymi są związki zwiększające diurezę, bądź to w wyniku działania nerkowego, bądź też pozanerkowego działania na tkankę. Wchodzą przy tym w rachubę związki o działaniu hamującym resorpcję zwrotną w kanaliku dystalnym, szczególnie środki wydalające z ustroju mole oraz kwas etakrynowy i jego analogi.

Szczególnie odpowiednie są pochodne benzotiadwiazyny, takie jak tiazidy, hydratiazidy, benzenosulfonamidy, kwasy fenoksyoctowe, kwasy benzofuranokarboksyłowe-2 i kwasy benzofuran-2,3-dwuodorokarboksyłowe-2, a zwłaszcza tiazidy o wzorze 4, w którym R_9 oznacza atom wodoru lub grupę fenyloalkilotioalkilową, a R_{10} oznacza atom chlorowca lub grupę trójfluorometylową.

Grupę fenyloalkilotioalkilową R_9 stanowi przede wszystkim taka grupa, w której składnik alkilowy ma do 4, a korzystnie 1 atom węgla, a część fenyłowa jest nie podstawiona. Przykładem takiej grupy jest grupa benzylotiometylowa.

Atomem chlorowca R_{10} może być atom bromu, jodu, fluoru, a zwłaszcza chloru.

Pośród związków o wzorze 4 należy wymienić przede wszystkim 1,1-dwutlenek 6-chloro-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadwiazyny, 1,1-dwutlenek 6-trójfluorometylo-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadwiazyny oraz 1,1-dwutlenek 2-benzylotiometylo-6-chloro-7-sulfamilo-1,2,4-benzotiadiazyny.

Szczególnie odpowiednie są również hydrotiazyny o wzorze 5, w którym R_{11} oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R_{12} oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, alkenylołą, grupę cykloalkilową, cykloalkenylołą, niższą grupę cykloalkiloalkilową, grupę arylołą, niższą grupę aryloalkilową, chlorowcoalkilową, alkiotioalkilową, alkenyloalkilową, chlorowcoalkilotioalkilową, fenyloalkilotioalkilową lub heterocykloalkiloalkilową, R_{13} oznacza atom wodoru lub łącznie z podstawnikiem R_{12} stanowi niższą grupę alkilenową, a R_{14} oznacza atom chlorowca lub grupę trójfluorometylową.

Niższą grupą alkilową R_{11} jest przede wszystkim grupa o co najwyżej 7, korzystnie nie więcej niż 4 atomach węgla taka jak grupa etylowa, n-propylowa, izopropylowa, lub prostolącuchowa lub dowolnie rozgałęziona grupa butylowa, pentylowa, heksylowa, a zwłaszcza metylowa.

Niższą grupą alkilową R_{12} jest przede wszystkim taka jak R_{11} , a zwłaszcza metylowa, etylowa lub izobutylowa. Niższą grupą alkenylołą R_{12} jest przede wszystkim grupa o co najwyżej 7, korzystnie nie więcej niż 4 atomach węgla, taka jak alilowa.

Grupą cykloalkilową R_{12} jest przede wszystkim grupa o 3—8, a zwłaszcza 5—7 atomach węgla w pierścieniu i do 8, a zwłaszcza do 7 atomach węgla łącznie, taka jak grupa cyklopenylowa lub cykloheksylowa.

Grupą cykloalkenylołą R_{12} jest przede wszystkim grupa o 5—8, a zwłaszcza 5—7 atomach wę-

gła w pierścieniu i korzystnie do 8, a zwłaszcza do 7 atomach węgla łącznie, taka jak grupa cyklopentylowa, cykloheksylowa, a zwłaszcza 5-norbornen-2-ylowa.

Grupą cykloalkiloalkilową R_{12} jest przede wszystkim grupa, w której oba składniki są typu grup wyżej wymienionych, a zwłaszcza grupa cyklopentylometylowa.

Grupą arylową R_{12} jest przede wszystkim grupa o 6 atomach węgla w pierścieniu taka jak grupa fenylowa, ewentualnie podstawiona niższą grupą alkilową, taką jak metylową, niższą grupą alkoksylową, taką jak metoksylova, atomem chlorowca, takim jak chlor lub grupą trójfluorometylową.

Grupą aryloalkilową R_{12} jest przede wszystkim grupa, w której część alkilowa ma wyżej podane znaczenie, a część arylova jest grupą fenylową, podstawioną niższą grupą alkilową, taką jak metylową, niższą grupą alkoksylową taką jak metoksylova, atomem chlorowca, takim jak chlor lub, co jest szczególnie korzystne, niepodstawioną grupą fenylową, przykładem takiej grupy jest grupa benzylowa lub 1-fenylometylowa.

Grupą chlorowcoalkilową R_{12} jest przede wszystkim niższa grupa alkilowa, podstawiona dwoma lub trzema atomami chlorowca, korzystnie taka w której część alkilowa ma wyżej podane znaczenie, a szczególnie grupa chlorowcometylowa, np. trójfluorometylowa, chlorometylowa lub trójchlorometylowa.

Grupą alkilotioalkilową R_{12} jest przede wszystkim grupa, w której oba składniki alkilowe mają wyżej podane znaczenie, taka jak metylotiometylowa lub 2-metylotiometylowa.

Grupa alkenyloalkilowa R_{12} może zawierać np. jedną z wyżej wymienionych niższych grup alkenylowych. Taką grupą jest np. grupa alilotiometylowa.

Grupą chlorowco-alkilotioalkilową R_{12} jest przede wszystkim grupa alkilotioalkilowa R_{12} , podstawiona dwoma lub trzema atomami chlorowca, np. 2,2,2-trójfluoroetylotiometylowa.

Grupą fenylalkilotioalkilową R_{12} jest przede wszystkim grupa, w której składniki alkilowe mają wyżej podane znaczenie, taka jak grupa benzylotiometylowa.

Grupą heterocykloalkiloalkilową jest np. grupa z jednym lub większą liczbą heteroatomów w 3-10, a zwłaszcza w 5 członowym pierścieniu, np. grupa furylowa lub pirolowa i ze składnikiem alkilowym mającym do 7, korzystnie do 4 atomów węgla, takim jak grupa etylowa, n-propylowa, prosta lub rozgałęziona grupa butylowa, pentylowa, heksylowa lub heptylowa, a zwłaszcza metylowa.

Niższą grupą alkilenową obejmującą łącznie podstawnik R_{12} i R_{13} jest przede wszystkim grupa posiadająca do 7, a zwłaszcza do 6 atomów węgla i co najmniej 4 atomy węgla w łańcuchu alkilenowym, taka jak 1,5-pentylen lub 3-metylo-1,5-pentylen.

Atomem chlorowca R_{14} jest atom bromu, jodu, fluoru, a zwłaszcza chloru.

Należy wymienić następujące związki o wzo-

rze 5: 1,1-dwutlenek 3-etylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiodwuazyny, 1,1-dwutlenek 3-trójchlorometylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuazyny, 1,1-dwutlenek 3-benzilo-6-trójfluorometylo-7-sulfamilo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuazyny, 1,1-dwutlenek 2-metylo-3-(2,2,2-trójfluoro-etylotiometylo)-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuazyny, 1,1-dwutlenek 3-(2,2,2-trójfluoroetylotiometylo)-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuazyny, 1,1-dwutlenek 3-(5-norbornen-2-yl)-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuazyny, 1,1-dwutlenek 2-metylo-3-chlorometylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuazyny, 1,1-dwutlenek 6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuazyny, 1,1-dwutlenek 3-dwuchlorometylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuazyny, 1,1-dwutlenek 3-cyklopentylometylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuazyny, 1,1-dwutlenek 6-trójfluorometylo-7-sulfamilo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuazyny i 1,1-dwutlenek 3-izobutylo-6-chloro-7-sulfamilo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuazyny.

Szczególnie odpowiednimi benzenosulfonamidami są związki o wzorze 6, w którym R_{15} oznacza atom chlorowca, niższą grupę alkilową, lub grupę trójfluorometylową, R_{16} oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę fenylalkilową, fenylową, ewentualnie podstawioną niższą grupą alkoksylową lub aminową grupę piperidynometylową, piperazynometylową, morfolinometylową lub tiomorfolinometylową, R_{17} oznacza grupę karboksylową, ewentualnie N-jedno- lub N-dwupodstawioną grupę karbamylova, ewentualnie N-jedno- lub N-dwupodstawioną grupę sulfamylową, grupę alkilosulfonylową lub izoindolinylową lub R_{17} jest związane z R_{16} , R_{18} oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę aminową, ewentualnie jedno- lub dwupodstawioną, a R_{19} oznacza atom wodoru lub chlorowca.

(Niższą grupę alkilową R_{15} , R_{16} lub R_{18} stanowi przede wszystkim jedna z wyżej wymienionych grupa, szczególnie grupa metylowa.

Grupą aminofenylową R_{16} jest przede wszystkim grupa jednoaminofenylowa, taka jak p-aminofenylowa.

N-jednopolstawioną grupą karbamylova R_{17} jest przede wszystkim grupa N-alkilokarbamylova, w której część alkilowa ma wyżej podane znaczenie, np. N-metylokarbamylova lub N-aminopolstawiona grupa karbamylova, a której podstawionym fragmentem aminowym jest przede wszystkim grupa dwaalkiloaminowa, taka jak dwumetyloaminowa lub alkilidenoaminowa, taka jak piperolidyno, piperidyno lub 2,6-dwumetylopi-peridyno. Przykładem takiej grupy jest grupa N-(2,6-dwumetylopi-peridyno)karbamylova.

N-dwupodstawioną grupą karbamylova R_{17} jest przede wszystkim grupa N-dwaalkilokarbamylova, w której rdniki alkilowe mają wyżej podane znaczenie, taka jak N,N-dwumetylokarbamylova.

N-jednopolstawioną grupą sulfamylową R_{17} jest przede wszystkim grupa N-alkilosulfamylowa, w

której grupa alkilowa ma wyżej podane znaczenie, np. N-metylosulfamylova, grupa N-furfurylo- lub N-czterowodorofurfurylosulfamylova, np. N-(2-metyloczterowodorofurfurylo)sulfamylova lub N-(2-metylo-4-ketoczterowodorofurfurylo)sulfamylova.

N-dwupodstawioną grupą sulfamylova R_{17} jest przede wszystkim grupa N,N-dwualkilosulfamylova, w której grupy alkilowe mają wyżej podane znaczenie, np. N,N-dwumetylosulfamylova, grupa N,N-alkilenosulfamylova, w której grupa alkilowa ma wyżej podane znaczenie, np. piperydynosulfamylova, grupa N-alkilo-N-karboksyalkilosulfamylova, w której składniki alkilowe mają wyżej podane znaczenie, np. N-metylo-N-karboksymetylosulfamylova, grupa N-alkilo-N-furfurylosulfamylova, w której grupa alkilowa ma wyżej podane znaczenie, np. N-metylo-N-furfurylosulfamylova lub grupa N-alkilo-N-czterowodorofurfurylosulfamylova, w której grupa alkilowa ma wyżej podane znaczenie, np. N-metylo-N-(2-metyloczterowodorofurfurylo)sulfamylova lub N-metylo-N-(2-metylo-4-ketoczterowodorofurfurylo)sulfamylova.

Grupą alkilosulfonylova R_{17} jest przede wszystkim grupa, w której część alkilowa ma wyżej podane znaczenie, np. metylosulfonylova, etylosulfonylova lub n-butylosulfonylova.

Przykładem grupy izoindolinylova R_{17} jest grupa 3-hydrokso-1-ketoizoindolinylova-3.

Podstawnikami R_{18} związanymi z podstawnikami R_{17} są przede wszystkim grupy karbamylowe R_{17} , związane z grupą aminową R_{18} lub z niższą grupą alkilową R_{18} , takie jak 1-keto-2-cykloheksylo-2-azapropylen-1,3 lub 1-keto-2,4-dwuaza-3-etylobutylen-1,4.

Jednopedstawioną grupą aminową R_{18} jest przede wszystkim niższa grupa alkiloaminowa, w której grupa alkilowa ma wyżej podane znaczenie, taka jak metyloaminowa lub czterowodorofurfuryloaminowa, a zwłaszcza furfuryloaminowa lub benzyloaminowa.

Dwupodstawioną grupą aminową R_{18} jest przede wszystkim niższa grupa dwualkiloaminowa, w której składniki alkilowe mają wyżej podane znaczenia, np. dwumetyloaminowa lub dwu(feniloalkilo)aminowa, w której składniki alkilowe mają wyżej podane znaczenia, np. dwubenzyloaminowa.

Atomem chlorowca R_{19} jest atom bromu, jodu, fluoru, a zwłaszcza chloru.

Spośród związków o wzorze 6 szczególnie cenne są te, w których R_{15} oznacza atom chloru, R_{16} oznacza grupę aminofenylową, metylową, a zwłaszcza atom wodoru, R_{17} oznacza grupę karboksylową, karbamylową, N-metylokarbamylową, N-(2,6-dwumetylopiperydylo)karbamylową, 3-hydrokso-1-ketoizoindolinylova-3 lub N-metylo-N-(2-metyloczterowodorofurfurylo)karbamylową lub łącznie R_{18} stanowi grupę 1-keto-2-cykloheksylo-2-azapropylenowa-1,3 lub 1-keto-2,4-dwuaza-3-etylobutylenowa-1,4, R_{18} oznacza atom wodoru lub grupę furfuryloaminową, a R_{19} oznacza atom wodoru.

Spośród tej klasy związków o wzorze 6 należy wymienić następujące:

- 2-chloro-5-N-metylosulfonamidobenzenosulfonamid,
2-chloro-5-piperydynosulfonamidobenzenosulfonamid,
2-chloro-5-(N-karboksymetylo-N-metylo)sulfonamidobenzenosulfonamid,
5 2-chloro-5-(N-czterowodorofurfurylosulfonamid)benzenosulfonamid,
2-chloro-5-[N-metylo-N-(2-metylo-4-ketoczterowodorofurfurylo)sulfonamido]benzenosulfonamid.
2-chloro-5-N,N-dwumetylosulfonamidobenzenosulfonamid,
10 2-chloro-5-(N-furfurylosulfonamido)benzenosulfonamid,
4,5-dwuchlorobenzeno-1,3-dwusulfonamid,
4-chloro-5-metylobenzeno-1,3-dwusulfonamid,
15 4-chloro-6-aminobenzeno-1,3-dwusulfonamid
2-chloro-5-metylosulfonylobenzenosulfonamid,
2-chloro-5-etylosulfonylobenzenosulfonamid,
2-chloro-5-n-butylosulfonylobenzenosulfonamid,
2-metylo-5-etylosulfonylobenzenosulfonamid,
20 2-metylo-5-metylosulfonylobenzenosulfonamid,
2-metylo-5-n-butylosulfonylobenzenosulfonamid,
2-chloro-4-(N,N-dwubenzylamino)-5-karboksybenzenosulfonamid,
kwas furfuryloamino-4-chloro-5-N(p-aminofenilo)sulfamylbenzoesowy,
25 kwas 2-furfuryloamino-4-chloro-5-N[(o-aminofenilo)sulfamyl]sulfamylbenzoesowy, a zwłaszcza kwas 3-sulfamido-4-chlorobenzoesowy,
3-sulfamido-4-chlorobenzamid,
3-(N-metylosulfamyl)-4-chloro-N-metylobenzamid,
30 1-chloro-4-[N-metylo-N-(2-metyloczterowodorofurfurylo)sulfamyl]benzenosulfonamid,
1,3-dwusulfamyl-4-chlorobenzen,
2-chloro-5-(3-hydrokso-1-ketoizoindolinylo-3)benzenosulfonamid,
35 2-etylo-4-keto-6-sulfamyl-7-chloro-1,2,3,4-czterowodorochinazolina,
1-keto-2-cykloheksylo-5-chloro-6-sulfamyl-1,2-dwuodorozindol,
2-chloro-5-[N-(2,6-dwumetylopiperydylo)karbamyl]benzenosulfonamid,
40 2-chloro-4-furfuryloamino-5-karboksybenzenosulfonamid i 2-chloro-4-benzyloamino-5-karboksybenzenosulfonamid.

55 Szczególnie odpowiednimi są kwasy fenoksoctowe o wzorze 7, w którym R_{20} oznacza niższą grupę alkilową, R_{21} oznacza atom chlorowca lub niższą grupę alkilową, a R_{22} oznacza atom wodoru, atom chlorowca lub niższą grupę alkilową lub R_{21} i R_{22} stanowią łącznie grupę 1,3-butadienylową-1,4.
60

Niższą grupą alkilową R_{20} jest przede wszystkim posiadająca 2-7, a zwłaszcza 2-4 atomów węgla grupa taka jak jedna z wymienionych, korzystnie grupa o nierozgałęzionym łańcuchu, taka jak grupa n-propylowa, n-butylova, a zwłaszcza etylowa.
55

Atomem chlorowca R_{21} lub R_{22} jest atom bromu, jodu, fluoru, a zwłaszcza chloru.
60

Niższą grupą alkilową R_{21} lub R_{22} jest przede wszystkim grupa posiadająca do 7, korzystnie do 4 atomów węgla, a zwłaszcza grupa metylowa.

Jako odpowiednie związki o wzorze 7 należy 65 wymienić przede wszystkim kwas [2,3-dwumetylo-

lo-4-(2-metylenobutyrylo)fenoksy]octowy, kwas [2-metylo-3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)fenoksy]octowy, kwas [4-(2-metylenobutyrylo)-1-naftoksy]octowy, a zwłaszcza kwas [2,3-dwu-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)fenoksy]octowy.

Szczególnie odpowiednimi kwasami benzofuranokarboksyłowymi-2 są związki o wzorze 8, w którym R_{23} oznacza niższą grupę alkilową, a R_{24} oznacza niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksylową.

Niższą grupą alkilową R_{23} jest przede wszystkim grupa posiadająca 2-7, a zwłaszcza 2-4 atomów węgla, taka jak jedna z wyżej wymienionych, korzystnie grupa o nie rozgałęzionym łańcuchu, taka jak grupa etylowa.

Niższą grupą alkilową R_{24} jest przede wszystkim grupa posiadająca do 7, korzystnie do 4 atomów węgla, a zwłaszcza grupa metylowa. Niższą grupą alkoksylową R_{24} jest przede wszystkim grupa, której część alkilowa ma wyżej podane znaczenie, taka jak metoksylova.

Jako odpowiednie związki o wzorze 8 należy wymienić przede wszystkim kwas 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metylobenzofuranokarboksylovy-2, kwas 5-(2-metylobutyrylo)-6-metoksybenzofuranokarboksylovy-2 i kwas 5-(2-metylenopropionylo)-6-metylobenzofuranokarboksylovy-2.

Szczególnie odpowiednimi kwasami benzofuran-2,3-dwuwodorokarboksyłowymi-2 są związki o wzorze 9, w którym R_{25} oznacza grupę wodorotlenową, alkoksylową, cykloalkoksylową lub aryloalkoksylową, R_{26} oznacza dwa atomy wodoru lub niższą grupę alkilidaniową, R_{27} oznacza niższą grupę alkilową, R_{28} oznacza atom wodoru, atom chlorowca, niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksylową, a R_{29} oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową.

Grupą alkoksylową R_{25} jest przede wszystkim posiadająca 1-18, a zwłaszcza 1-12 atomów węgla, taka jak jedna z wyżej wymienionych, a zwłaszcza metoksylova, etoksylova, n-butoksylova, 2-heksyloksylova i n-decyloksylova.

Grupą cykloalkoksylową R_{25} jest przede wszystkim posiadająca 3-8, a zwłaszcza 5-7 atomów węgla w pierścieniu, taka jak cyklopentoksylova lub cykloheksoksylova.

Grupą aryloalkoksylową R_{25} jest przede wszystkim grupa fenyloalkoksylowa, której część alkilowa jest niższym rodnikiem alkilowym o wyżej podanym znaczeniu; przykładem takiej grupy jest grupa benzoksylova.

Niższą grupą alkilidaniową R_{26} jest przede wszystkim grupa posiadająca do 7, a zwłaszcza do 4 atomów węgla, taka jak grupa metylenowa lub etylidaniowa.

Niższą grupą alkilową R_{27} jest przede wszystkim grupa posiadająca do 7, korzystnie do 4 atomów węgla, szczególnie grupa o łańcuchu prostym, taka jak grupa metylowa, n-propylowa, n-butylova, a zwłaszcza etylowa.

Atomem chlorowca R_{28} jest atom bromu lub jodu, korzystnie fluoru, a zwłaszcza chloru. Niższą grupą alkilową R_{28} lub R_{29} jest przede wszystkim grupa posiadająca do 7, korzystnie do 4 ato-

mów węgla, taka jak jedna z wyżej wymienionych, przede wszystkim metylowa.

Niższą grupą alkoksylową R_{25} jest przede wszystkim grupa posiadająca do 7, a zwłaszcza do 4 atomów węgla, taka jak jedna z wyżej wymienionych, przede wszystkim metoksylova.

Spośród związków o wzorze 9 szczególnie odpowiednie są te, w których R_{25} oznacza grupę wodorotlenową, R_{26} oznacza grupę metylenową lub etylidaniową, R_{27} oznacza prostolańcuchową grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, R_{28} oznacza grupę matylową, grupę metoksylova, atom chloru, lub atom fluoru, a R_{29} oznacza atom wodoru lub grupę metylową. Przykładami takich związków są: kwas 5-(2-metylenobutyrylo)-5-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylovy-2, kwas 5-(2-metylenobutyrylo)-6-fluoro-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylovy-2, kwas 5-(2-metylenobutyrylo)-6-chloro-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylovy-2, kwas 5-(2-metylenopropionylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylovy-2, kwas 5-(2-metylenoheksynoilo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylovy-2, kwas 5-(2-metylenowalerylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylovy-2, kwas 5-(2-metylenopropionylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylovy-2, kwas 5-(2-etylidaniobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylovy-2, ester metylowy kwasu 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, ester etylowy kwasu 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, ester n-butylovy kwasu 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, ester heksylovy kwasu 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, ester n-decylovy kwasu 5-(2-metylobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, ester cyklopentylowy kwasu 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, ester cykloheksylovy kwasu 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, ester benzylovy kwasu 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego, ester metylowy kwasu 5-(2-metylenobutyrylo)-7-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, ester metylowy kwasu 5-(2-metylenowalerylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, ester metylowy kwasu 5-(2-metyleno-3-metylobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, ester metylowy kwasu 5-(2-metylenobutyrylo)-6-fluoro-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, a zwłaszcza kwas 5-(2-metylenobutyrylo)-6,7-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylovy-2, kwas 5-(2-metyleno-3-metylobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylovy-2 i kwas 5-(2-metylenobutyrylo)-6-chloro-7-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylovy-2.

Szczególnie cenne są preparaty farmaceutyczne zawierające 1-{1-[3-(n-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[3-(p-alliloksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[3-(p-acetamidofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[3-(p-hydroksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[3-(o-allilofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[3-(o-chlorofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, 2-{1-[3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]metylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[2-(o,p-dwumetoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[3-(o,p-dwuchlorofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2 lub 1-{1-[3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2 łącznie z siarczanem 1,4-dwuhydrazyno-ftalazyny, chlorowodorokiem 2-benzylo-4,5-imidazoliny, chlorowodorokiem 2-(N-p-tolilo)-N-(n-hydroksyfenilo)-aminometylo]imidazoliny, siarczanem 1,2,3,4-czterowodorochinolino-2-karboksyamidyny, a zwłaszcza z kwasem 1- α -amino- α -metylo- β -(3,4-dwuhydroksyfenilo)propionowym lub z siarczanem β -(1-azacyklooktylo)etyloguanidyny.

Szczególną wartość przedstawiają preparaty farmaceutyczne zawierające 1-{1-[3-(O-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[3-(m-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[3-(p-alliloksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[3-(p-hydroksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[3-(p-acetamidofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2 lub 1-{1-[3-(o-allilofenoksy)-2-hydroksy-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, łącznie z kwasem 1- α -amino- α -metylo- β -(3,4-dwuhydroksyfenilo)propionowym lub z kwasem β -(1-azacyklooktylo)etyloguanidyny, a zwłaszcza preparaty zawierające 1-{1-[3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, łącznie z kwasem 1- α -amino- α -metylo- β -(3,4-dwuhydroksyfenilo)propionowym lub z siarczanem β -(1-azacyklooktylo)etyloguanidyny.

Jako składniki preparatów farmaceutycznych zawierających dodatkowo środki moczopędne szczególnie cenne są: 1-{1-[3-(n-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[3-(p-alliloksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[3-(p-acetamidofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[3-(p-hydroksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[3-(o-allilofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[3-(o-chlorofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]metylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[2-(o,p-dwumetoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[3-(o,p-dwuchlorofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2 lub 1-{1-[3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imida-

zolidynon-2, stosowane łącznie z takimi związkami jak 1,1-dwutlenek 6-chloro-7-sulfamylo-1,2,4-benzotiodwuazyny, 1,1-dwutlenek 6-trójfluorometylo-7-sulfamylo-1,2,4-benzotiodwuazyny i 1,1-dwutlenek 2-benzylotiometylo-6-chloro-7-sulfamylo-1,2,4-benzotiodwuazyny lub łącznie z takimi związkami jak 1,1-dwutlenek 3-etylo-6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiodwuazyny, 1,1-dwutlenek 3-trójchlorometylo-6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuazyny 1,1-dwutlenek 3-benzylo-6-trójfluorometylo-7-sulfamylo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiodwuazyny, 1,1-dwutlenek 2-metylo-3-(2,2,2-trójfluoroetylotiometylo)-6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuazyny, 1,1-dwutlenek 3-(2,2,2-trójfluoroetylotiometylo)-6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuazyny, 1,1-dwutlenek 3-(5-norbornen-2-ylo)-6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuazyny, 1,1-dwutlenek 2-metylo-3-chlorometylo-6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuazyny, 1,1-dwutlenek 6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuazyny, 1,1-dwutlenek 3-dwuchlorometylo-6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuazyny, 1,1-dwutlenek 3-cyklopentylometylo-6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuazyny, 1,1-dwutlenek 6-trójfluorometylo-7-sulfamylo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuazyny lub 1,1-dwutlenek 3-izobutylo-6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuazyny lub łącznie z takimi związkami jak 2-chloro-5-N-metylosulfamidobenzenosulfamid, 2-chloro-5-N,N-dwumetylosulfamidobenzenosulfamid, 2-chloro-5-piperydynosulfonylobenzenosulfamid, 2-chloro-5-(N-karboksymetylo-N-metylo)sulfamidobenzenosulfamid, 2-chloro-5-(N-furfurylo)sulfamido)benzenosulfamid, 2-chloro-5-(N-czterowodorofurfurylosulfamido)benzenosulfamid, 2-chloro-5-[N-metylo-N-(2-metylo-4-ketoczworowodorofurfurylo)sulfamido-benzenosulfamid, 4,5-dwuchlorobenzeno-1,3-dwusulfamid, 4-chloro-6-aminobenzeno-1,3-dwusulfamid, 2-chloro-5-metylosulfonylobenzenosulfamid, 2-chloro-5-n-butylsulfonylobenzenosulfamid, 2-metylo-5-etylosulfonylobenzenosulfamid, 2-metylo-5-metylosulfonylobenzenosulfamid, 2-metylo-5-n-butylsulfonylobenzenosulfamid, 2-chloro-4-(N,N-dwubenzylamino)-5-karboksybenzenosulfamid, kwas 2-furfuryloamino-4-chloro-5-N-(o-aminofenilo)sulfamylobenzoowy, kwas 2-furfuryloamino-4-chloro-5-N-(o-aminofenilo)sulfamylobenzoowy, a zwłaszcza kwas 3-sulfamido-4-chlorobenzoowy, 3-sulfamido-4-chlorobenzamid, 3-(N-metylosulfamylo)-4-chloro-N-metylobenzamid, 1-chloro-4-[N-(2-metyloczworowodorofurfurylo)sulfamylo]benzenosulfamid, 1,3-dwusulfamylo-4-chlorobenzen, 2-chloro-5-(3-hydroksy-1-ketoizoidnyloilo-3)benzenosulfamid, 2-etylo-4-keto-2-cykloheksylo-5-chloro-6-sulfamylo-1,2-dwuwodoroizoidol, 2-chloro-5-[N-(2,6-dwumetylo]piperydylo)-karbamylol]benzenosulfamid, 2-chloro-4-furfuryloamino-5-karboksybenzenosulfamid lub łącznie z takimi związkami jak kwas [2,3-dwumetylo-4-(2-metylenobutyrylo)fenoksy]octowy, kwas [4-(2-metylenobutyrylo)-1-naftoksy]octowy lub kwas [2,3-dwu-chloro-4(2-metylenobutyrylo)fenoksy]octowy lub

łącznie z takimi związkami jak kwas 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metylobenzofuranokarboksylowy-2.

kwas 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metoksybenzofuranokarboksylowy-2 lub kwas 5-(2-metylenopropionylo)-6-metylobenzofuranokarboksylowy-2, lub łącznie z takimi związkami jak kwas 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowy-2, kwas 5-(2-metylenobutyrylo)-6-fluoro-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowy-2, kwas 5-(2-metylenobutyrylo)-6-chloro-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowy-2, kwas 5-(2-metylenopropionylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowy-2, kwas 5-(2-metylenoheksanoilo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowy-2, kwas 5-(2-metylenowalerylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowy-2, kwas 5-(2-metylenopropionylo)-6-naftylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowy-2, kwas 5-(2-etylidenobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowy-2, ester metylowy kwasu 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, ester etylowy kwasu 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, ester n-butylowy kwasu 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, ester heksylowy kwasu 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, ester n-decylowy kwasu 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, ester cyklopentylowy kwasu 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, ester cykloheksylowy kwasu 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, ester benzyloxy kwasu 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, ester metylowy kwasu 5-(2-metylenobutyrylo)-7-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, ester metylowy kwasu 5-(2-metyleno-3-metylobutyrylo)-6-metylo-2,4-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, ester metylowy kwasu 5-(2-metylenopropionylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorokarboksylowego-2, ester metylowy kwasu 5-(2-metylenowalerylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, ester metylowy kwasu 5-(2-metyleno-3-metylobutyrylo)-6-metylo-2,4-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, a zwłaszcza kwas 5-(2-metylenobutyrylo)-6,7-dwumetylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowego-2, kwas 5-(2-metyleno-3-metylobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowy-2 lub kwas 5-(2-metylenobutyrylo)-6-chloro-7-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowy-2.

Cenne są preparaty farmaceutyczne zawierające 1-{1-[3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[3-(m-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[3-(p-alliloksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[3-(p-hydroksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2, 1-{1-[3-(p-acetamidofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazo-

lidynon-2, lub 1-{1-[3-(o-allilofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2 łącznie z takim związkiem jak 1,1-dwutlenek 6-chloro-7-sulfamylo-1,2,4-benzotiadwuażyny, 1,1-dwutlenek 6-trójjfluorometylo-7-sulfamylo-1,2,4-benzotiadwuażyny, 1,1-dwutlenek 2-benzylotiometylo-6-chloro-7-sulfamylo-1,2,4-benzotiadwuażyny, 1,1-dwutlenek 2-metylo-3-chlorometylo-6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuażyny, 1,1-dwutlenek 6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuażyny, 1,1-dwutlenek 3-dwuchlorometylo-6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuażyny, 1,1-dwutlenek 3-benzylotiometylo-6-chloro-7-sulfamylo-1,2,4-benzotiadwuażyny, 1,1-dwutlenek 3-cyklopentylometylo-6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuażyny, 1,1-dwutlenek 6-trójjfluorometylo-7-sulfamylo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuażyny, 1,1-dwutlenek 3-izobutylo-6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuażyny, kwas 3-sulfamido-4-chlorobenzoesowy, 3-sulfamido-4-chlorobenzamid, 3-(N-metylosulfamylo)-4-chloro-4-metylobenzamid, 1-chloro-4-[N-metylo-N-(2-metyloczterowodorofurfurylo)sulfamylo]benzenosulfamid, 2-chloro-5-(3-hydroksy-1-ketoizoindolilo-3)benzenosulfamid, 2-etylo-4-keto-6-sulfamylo-7-chloro-1,2,3,4-czterowodorochinazolina, 1-keto-2-cykloheksylo-5-chloro-6-sulfamylo-1,2-dwuwodoroizoindol, 2-chloro-4-furfuryloamino-5-karboksybenzenosulfamid, 2-chloro-4-benzylamino-5-karboksybenzenosulfamid, kwas [2,3-dwumetylo-4-(2-metylenobutyrylo)fenoksy]octowy, kwas [2-metylo-3-chloro-4-(2-metylenobutyrylo)fenoksy]octowy, kwas [4-(2-metylenobutyrylo)-1-naftoksy]octowy, kwas [2,3-dwuchloro-4-(2-metylenobutyrylo)fenoksy]octowy, kwas 5-(2-metylenobutyrylo)-6,7-dwumetylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowy-2, kwas 5-(2-metyleno-3-metylobutyrylo)-6-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowy-2, kwas 5-(2-metylenobutyrylo)-6-chloro-7-metylo-2,3-dwuwodorobenzofuranokarboksylowy-2, kwas 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metylobenzofuranokarboksylowy-2, kwas 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metoksybenzofuranokarboksylowy-2, lub kwas 5-(2-metylenopropionylo)-6-metylo-benzofuranokarboksylowy-2.

Szczególnie cenne są farmaceutyczne preparaty zawierające 1-{1-[3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2, łącznie z takimi związkami jak 1-keto-3-(3-sulfamylo-4-chlorofenylo)-3-hydroksyizoindolina, 1,1-dwutlenek 6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuażyny, 1,1-dwutlenek 3-cyklopentylometylo-6-chloro-7-sulfamylo-3,4-dwuwodoro-1,2,4-benzotiadwuażyny lub kwas 5-(2-metylenobutyrylo)-6-metylobenzofuranokarboksylowy-2. Temperaturę podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Roztwór 10 g 1-(o-metoksyfenoksy)-2,3-spoksypropanu i 10 g 1-piperidylo-4-imidazolidynonu-2 w 50 ml etanolu ogrzewa się w ciągu 4 godzin w 80°, a następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml 2n kwasu solnego, ekstrahuje eterem i alkalizuje fazę wodną za pomocą 10n wodorotlenku sodu. Wytrąca się 1-{1-[3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2.

rydylo-4}imidazolidynon-2, który po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w 138°C. Chlorowodorek topnieje w 158—160°C.

Stanowiący materiał wyjściowy 1-[piperidylo-4]imidazolidynon-2 można otrzymać w następujący sposób: do roztworu 47 g 4-aminopirydyny w 200 ml dwumetyloformamidu wkrapla się 55 g izocyjanianu β-chloroetylu i całość miesza się w ciągu 1 godziny. Następnie dodaje się 400 ml wody, co powoduje wytrącenie N-(4-pirydylo)-N'-β-chloroetylomocznika, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny etanolu z wodą topi się w 120—122°C.

66 g N-(4-pirydylo)-N'-β-chloroetylomocznika ogrzewa się w ciągu 2 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z roztworem 12 g etylenu sodu w 400 ml etanolu. Wypada 1-(4-pirydylo)imidazolidynon-2 o temperaturze topnienia 205—206°C.

15 g 1-(4-pirydylo)imidazolidynonu-2 rozpuszczonego w 150 ml etanolu uwodarnia się w obecności 1,5 g 10% rutenu na węglu w 150°C, pod ciśnieniem 150 atm. Po zakończeniu pochłaniania wodoru odsąca się katalizator, przesącz odparowuje do sucha, a pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny chlorku metylenu z eterem naftowym. Otrzymuje się 1-(piperidylo-4)imidazolidynon-2 w postaci kryształów o temperaturze topnienia 154—153°C.

Przykład II. Roztwór 15 g 1-(m-metoksyfenoksy)-2,3-epoksypropanu i 15 g 1-(piperidylo-4)imidazolidynonu-2 w 30 ml etanolu ogrzewa się w ciągu 4 godzin w 80°C, a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zmydla się 100 ml kwasu solnego i ekstrahuje eterem. Warstwę wodną alkaliczuje się za pomocą 10n wodorotlenku sodu i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Po odparowaniu rozpuszczalników otrzymuje się 1-{1-[3-(n-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2 w postaci oleju o dużej lepkości. Fumaran tego związku topi się w 192—193°C.

Przykład III. Roztwór 15 g 1-(p-alliloksyfenoksy)-2,3-epoksypropanu i 15 g 1-(piperidylo-4)imidazolidynonu-2 w 30 ml etanolu ogrzewa się w ciągu 4 godzin w 90°C, a następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 2n kwasie solnym, ekstrahuje eterem, a fazę wodną doprowadza do odczynu zasadowego za pomocą 10n wodorotlenku sodu i ekstrahuje chlorkiem metylenu. Po odparowaniu rozpuszczalników otrzymuje się 1-{1-[3-(p-alliloksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2, który po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w 132°C. Temperatura topnienia wynosi 154°C.

Przykład IV. 15 g 1-(p-benzoksyfenoksy)-2,3-epoksypropanu i 15 g 1-(4-piperidylo)imidazolidynonu-2 ogrzewa się w 80°C w 30 ml etanolu, a następnie odparowuje rozpuszczalnik. Otrzymuje się 1-{1-[3-(p-benzoksyfenilo)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2 o temperaturze topnienia 166°C.

Przykład V. Mieszaninę 15 g 1-(p-acetaminofenoksy)-2,3-epoksypropanu, 15 g 1-(4-piperidylo)imidazolidynonu-2 i 30 ml etanolu ogrzewa się

w ciągu 3 godzin w 80°C, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w 2n kwasie solnym, ekstrahuje eterem i alkaliczuje fazę wodną za pomocą 10n ługu sodowego. Z roztworu wytrąca się 1-{1-[3-(p-acetamidofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2, który po przekrystalizowaniu z etanolu topnieje w 162—165°C. Chlorowodorek tego związku ma temperaturę topnienia 257—259°C.

Przykład VI. Mieszaninę 15 g 1-(o-allilofenoksy)-2,3-epoksypropanu, 15 g 1-(4-piperidylo)imidazolidynonu-2 i 30 ml etanolu ogrzewa się w ciągu 4 godzin w 80°C, a następnie odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w 200 ml 2n kwasu solnego, ekstrahuje eterem i za pomocą 10n wodorotlenku sodu doprowadza fazę wodną do odczynu zasadowego, co powoduje wytrącenie 1-{1-[3-(o-allilofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynonu-2 w postaci oleju. Chlorowodorek tego związku topi się w 186—189°C.

Przykład VII. Mieszaninę 15 g 1-(o-allilofenoksy)-2,3-epoksypropanu, 15 g 1-(4-piperidylo)imidazolidynonu-2 i 45 ml etanolu ogrzewa się w ciągu 4 godzin w 90°C, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w 200 ml 2n kwasu solnego, ekstrahuje eterem i za pomocą stężonego wodorotlenku sodu doprowadza fazę wodną do odczynu zasadowego. Wytrącony 1-{1-[3-(o-alliloksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2 wytrąca się z chlorkiem metylenu. Olej pozostały po wysuszeniu i odpędzeniu eteru rozpuszcza się w 44 ml etanolu. Do roztworu dodaje się 10,5 g kwasu cykloheksylosulfaminowego, co powoduje wytrącenie cykloheksylosulfaminianu, który po przekrystalizowaniu z etanolu topi się w 128—130°C.

Przykład VIII. Roztwór 30 g 1-(o-metoksyfenoksy)-2,3-epoksypropanu i 30 g 1-[piperidylo-4]-3-metyloimidazolidynonu-2 w 100 ml etanolu ogrzewa się w ciągu 3 godzin w 90°C, a następnie pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml 2n kwasu solnego, ekstrahuje eterem i za pomocą 10n wodorotlenku sodu doprowadza fazę wodną do odczynu zasadowego. Po ekstrakcji chlorkiem metylenu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 1-{1-[3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}-3-metyloimidazolidynon-2 w postaci oleju. Chlorowodorek tego związku, przekrystalizowany z mieszaniny etanolu z eterem topi się w 172°C.

Stanowiący materiał wyjściowy 1-[piperidylo-4]-3-metyloimidazolidynon-2 można otrzymać przez katalityczne uwodornienie 1-(4-piperidylo)-3-metyloimidazolidynonu-2 nad rutenem. Temperatura topnienia związku 60—64°C.

Przykład IX. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I otrzymuje się, z 1-(p-N-metylokarbamylfenoksy)-2,3-epoksypropanu i 1-(piperidylo-4)imidazolidynonu-2, 1-{1-[3-(p-N-metylokarbamylfenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperidylo-4}imidazolidynon-2, który po przekrystalizowaniu

zowaniu z octanem etylu topnieje w 180—182°. Obojętny fumaran tego związku topi się, po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu z eterem, w 194—196°.

Przykład X. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I otrzymuje się, z 1-(o-metylofenoksy)-2,3-epoksypropanu i 1-(piperydylo-4)-imidazolidynonu-2, 1-{1-[3-(o-metylofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2 o temperaturze topnienia 114—116°.

Przykład XI. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I otrzymuje się, z 1-(o-chlorofenoksy)-2,3-epoksypropanu i 1-(piperydylo-4)imidazolidynonu-2, 1-{1-[3-(o-chlorofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2 o temperaturze topnienia 150°—151°. Obojętny fumaran tego związku, przekrystalizowany z mieszaniny metanolu z eterem, topi się w 172—173° (spieką się do 170°).

Przykład XII. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie V, z 1-(2-metoksy-4-N-metylokarbanylofenoksy)-2,3-epoksypropanu i 1-(piperydylo-4)imidazolidynonu-2 otrzymuje się 1-{1-[3-(2-metoksy-4-N-metylokarbanylofenoksy)-2-hydroksy-1-propylo]piperydylo-4}imidazolidynon-2, który po przekrystalizowaniu z izopropanolu topnieje w 104—107°.

Przykład XIII. W podobny sposób jak w poprzednio opisanych przykładach otrzymuje się następujące związki:

a) 1-{1-[3-(p-hydroksyfenoksy)-2-hydroksypropylo-1]piperydylo-4}imidazolidynon-2, temperatura topnienia chlorowodoru 238°C;

b) 1-{1-[3-(o-hydroksyfenoksy)-2-hydroksypropylo-1]piperydylo-4}imidazolidynon-2, temperatura topnienia 183—185°C.

Przykład XIV. Roztwór 6,56 g 1-(o-toliloksy)-2,3-epoksypropanu i 7,7 g 1-(piperydylo-4)-2-keto-heksahydro-piryminy w 5 ml etanolu ogrzewa się przez 3,5 godziny przy temperaturze łaźni 95°C i następnie zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Po rozratarciu z octanem etylu następuje krystalizacja. Otrzymane w ten sposób kryształy miesza się z wodą, odsąca na nuczcy i przekrystalizowuje z mieszaniny octanu i eteru naftowego. Otrzymuje się 1-{3-(o-toliloksy)-2-hydroksypropylo-1}-(2-keto-heksahydro-piryminylo-1)-piperydynę o temperaturze topnienia 145—147°C.

Zastosowaną jako produkt wyjściowy 1-(piperydylo-4)-2-keto-heksahydro-piryminy otrzymuje się w następujący sposób:

Do roztworu 18,8 g 4-amino-pirydyny w 80 ml dwumetyloformamidu wkrapla się w czasie 2 godzin w temperaturze pokojowej 30 g izocyjanianu 7-chloropropylu i miesza następnie jeszcze 24 godziny. Po odparowaniu dwumetyloformamidu w temperaturze 80°, pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskiwanym pompą wodną strumieniową, rozpuszcza się 4,27 g pozostałości w 25 ml metanolu i zadaje podczas wrzenia przy mieszanii i w czasie 20 minut roztworem 1,10 g metylanu sodu w 25 ml metanolu. Następnie ogrzewa się jeszcze 1 godzinę pod chłodnicą zwrotną. Oddziela się wydzielony chlorek sodu, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje pozosta-

łość z mieszaniny chloroformu i eteru naftowego. Otrzymuje się 1-(pirydylo-4)-2-keto-heksahydro-piryminy o temperaturze topnienia 180—182°C.

17,7 g 1-(pirydylo-4)-2-keto-heksahydro-piryminy uwodarnia się w 180 ml wody w obecności 2,5 g katalizatora węglo-nutenowego (10-procentowy) w temperaturze 120°C i ciśnieniu 120 atmosfer nado ciśnienia. Po zakończeniu pobierania wodoru odsąca się katalizator, odparowuje do sucha i krystalizuje z mieszaniny chloroformu i eteru naftowego. Otrzymuje się 1-(piperydylo-4)-2-keto-heksahydro-piryminy o temperaturze topnienia 207—210°C.

Przykład XV. Roztwór 9 g 1-(o-metoksy-fenoksy)-2,3-epoksypropanu i 9,15 g 1-(piperydylo-4)-2-keto-heksahydro-piryminy w 7 ml bezwodnego etanolu ogrzewa się w czasie 5 godzin do 95°C i następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego. Otrzymuje się 1-{3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksypropylo-1}-4-(2-keto-heksahydro-piryminylo-1)-piperydynę o temperaturze topnienia 130—133°C.

17,1 g powyższej zasady rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego etanolu oraz dodaje do roztworu 5,5 g kwasu fumarowego w 105 ml bezwodnego etanolu. Dodanie eteru wytrąca fumaran 1-{3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksypropylo-1}-4-(2-keto-heksahydro-piryminylo-1)-piperydyny (1:1) o temperaturze topnienia 149—151°C.

Przykład XVI. Roztwór 10,4 g 1-[p-(2-metoksyetylo)-fenoksy]-2,3-epoksypropanu i 9,15 g 1-(piperydylo-4)-2-keto-heksahydro-piryminy w 7 ml bezwodnego etanolu ogrzewa się w czasie 5 godzin do 95°C i następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowuje się z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego. Otrzymuje się 1-{3-[p-(2-metoksyetylo)-fenoksy]-2-hydroksypropylo-1}-4-(2-keto-heksahydro-piryminylo-1)-piperydynę o temperaturze topnienia 113—115°C.

18,5 g powyższej zasady rozpuszcza się w 30 ml bezwodnego etanolu i dodaje się do roztworu 5,5 g kwasu fumarowego w 105 ml bezwodnego etanolu. Dodanie eteru wytrąca fumaran 1-{3-[p-(2-metoksyetylo)-fenoksy]-2-hydroksypropylo-1}-4-(2-keto-heksahydro-piryminylo-1)-piperydyny (2:1) o temperaturze topnienia 157—159°C.

Przykład XVII. Roztwór 10,35 g 1-(p-acetamido-fenoksy)-2,3-epoksypropanu i 9,15 g 1-(piperydylo-4)-2-keto-heksahydro-piryminy w 10 ml bezwodnego etanolu ogrzewa się do 95°C. Po ok. 5 minutach wykryszalizowuje w temperaturze wrzenia produkt reakcji. Rozcieńcza się bręję krystaliczną za pomocą 10 ml bezwodnego etanolu i ogrzewa dalsze 5 godzin. Po zakończeniu reakcji odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje pozostałość z mieszaniny etanolu i eteru. Otrzymuje się 1-{3-(p-acetamido-fenoksy)-2-hydroksypropylo-1}-4-(2-keto-heksahydro-piryminylo-1)piperydynę o temperaturze topnienia 218—221°C.

Wytworzony w znany sposób chlorowodorek powyższej zasady topi się po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu i eteru przy 260—263°C.

Przykład XVIII. Roztwór 9,225 g 1-(o-chloro-fenoksy)-2,3-epoksy-propanu i 9,15 g 1-(piperdylo-4)-2-keto-heksahydro-pyrimidyny w 7 ml bezwodnego alkoholu ogrzewa się w ciągu 5 godzin do 95°C i następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekształca się z mieszaniny chloroformu i eteru naftowego. Otrzymuje się 1-[3-(o-chloro-fenoksy)-2-hydroksypropylo]-4-(2-keto-heksahydro-pyrimidynylo)-piperdyne o temperaturze topnienia 150—153°C.

12,7 g powyższej zasady rozpuszcza się w 60 ml bezwodnego etanolu i dodaje do roztworu 4,05 g kwasu fumarowego w 77 ml bezwodnego etanolu. Dodanie octanu i eteru wytrąca fumaran 1-[3-(o-chloro-fenoksy)-2-hydroksypropylo]-4-(2-keto-heksahydro-pyrimidynylo-4)-piperdyne (2 : 1) o temperaturze topnienia 169—171°C.

Przykład XIX. Roztwór 10,3 g 1-(o-alliloksy-fenoksy)-2,3-epoksy-propanu i 9,15 g 1-(piperdylo-4)-2-keto-heksahydro-pyrimidyny w 7 ml bezwodnego etanolu ogrzewa się w czasie 5 godzin do 95°C i następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekształca się z izopropanolu. Otrzymuje się 1-[3-(o-alliloksy-fenoksy)-2-hydroksypropylo]-4-(2-keto-heksahydro-pyrimidynylo-1)-piperdyne o temperaturze topnienia 122—125°C.

3,45 g powyższej zasady rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego etanolu i dodaje do roztworu 2,52 g kwasu fumarowego w 50 ml bezwodnego etanolu. Dodanie eteru wytrąca fumaran 1-[3-(o-alliloksy-fenoksy)-2-hydroksypropylo]-4-(2-keto-heksahydro-pyrimidynylo-1)-piperdyne (1 : 1) o temperaturze topnienia 154—156°C.

Przykład XX. Roztwór 10,8 g 1-(p-metoksy-fenoksy)-2,3-epoksy-propanu i 10,15 g 1-(piperdylo-4)-imidazolidynonu-2 w 10 ml bezwodnego etanolu ogrzewa się w czasie 5 godzin do 95°C i następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 80 ml 2n kwasu solnego, ekstrahuje za pomocą chlorku metylenu i alkaliczuje wodną warstwą za pomocą dodania stężonego roztworu wodorotlenku sodu. Po wyekstrahowaniu za pomocą chlorku metylenu i odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 1-[3-(p-metoksy-fenoksy)-2-hydroksypropylo]-4-(2-keto-imidazolidynylo-1)-piperdyne która po przekształcaniu z izopropanolu topi się w 149—150°C.

13,7 g powyższej zasady rozpuszcza się w 40 ml bezwodnego etanolu i zadaje 20,7 ml 1,9n alkoholowego roztworu kwasu solnego. Przy ostudzeniu wytrąca się chlorowodorek 1-[3-(p-metoksy-fenoksy)-2-hydroksypropylo]-4-(2-keto-imidazolidynylo-1)-piperdyne o temperaturze topnienia 209—211°C.

Przykład XXI. 11 g chlorku 3-(o-metoksy-fenoksy)-2-hydroksypropylo i 9 g 1-(piperdylo-4)-imidazolidynonu-2 gotuje się przez 18 godzin pod chłodnicą zwrotną z 8,4 g wodorowęglanu sodu w 200 ml izopropanolu. Następnie odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml 2n kwasu solnego, ekstrahuje eterem i alkaliczuje wodną warstwą za pomocą dodania 10n roztworu wodorotlenku sodu. Wytrąca

się 1-{1-[3-(o-metoksy-fenoksy)-2-hydroksypropylo-1]-piperdylo-4}-imidazolidynonu-2, który po przekształcaniu z etanolu topnieje w 138° — i jest identyczny z produktem wytworzonym według przykładu I.

Przykład XXII. 35,2 g 1-(o-benzylloksy)-2,3-epoksypropanu i 21,6 g 1-(piperdylo-4)-imidazolidynonu-2 gotuje się pod chłodnicą zwrotną w 200 ml izopropanolu 3 godziny. Po oddestylowaniu ok. 100 ml izopropanolu wykrystalizowuje przy ostudzeniu 48,2 g (88%) 1-{1-[3-(o-benzylloksy-fenoksy)-2-hydroksypropylo-1]-piperdylo-4}-imidazolidynonu-2 o temperaturze topnienia 145—147°.

Przykład XXIII. 6,4 g (0,033 mola) o-(2,3-epoksypropoksy)-acetofenonu i 5,07 g (0,030 mola) 1-(piperdylo-4)-imidazolidynonu-2 w 100 ml izopropanolu gotuje się 4 godziny pod chłodnicą zwrotną. Po odparowaniu pod zmniejszonym ciśnieniem i przekształcaniu z izopropanolu otrzymuje się 8,65 g 1-{1-[3-(o-acetylo-fenoksy)-2-hydroksypropylo-1]-piperdylo-4}-imidazolidynonu-2 o temperaturze topnienia 147—148°C, który tworzy obojętny fumaran o temperaturze topnienia 184—185° (z izopropanolu).

W sposób analogiczny otrzymuje się przy zastosowaniu:

a) 5,8 g (0,033 mola) 1-(o-cyjano-fenoksy)-2,3-epoksypropanu — 9,1 g 1-{1-[3-(o-cyjano-fenoksy)-2-hydroksypropylo-1]-piperdylo-4}-imidazolidynonu-2 jako obojętny fumaran o temperaturze topnienia 181—183° (z izopropanolu).

b) 5,85 g (0,030 mola) 1-(o-nitrofenoksy)-2,3-epoksypropanu — 10,5 g 1-{1-[2-hydroksy-3-(o-nitrofenoksy)-propylo-1]-piperdylo-4}-imidazolidynonu-2 jako obojętny fumaran o temperaturze topnienia 166—168° (z izopropanolu).

Przykład XXIV. Mieszaninę 20,0 g 1-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2,3-epoksypropanu i 12,6 g 1-(piperdylo-4)-imidazolidynonu-2 w 200 ml izopropanolu gotuje się 4 godziny pod chłodnicą zwrotną. Potem dodaje się 4,1 g kwasu fumarowego i ogrzewa do czasu rozpuszczenia kwasu. Przy studzeniu roztworu wykrystalizowuje 25,8 g 1-{1-[3-p-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2-hydroksypropylo-4}-imidazolidynonu-2 jako obojętny fumaran, temperatura topnienia 165—167°C.

Stosowany jako produkt wyjściowy związek epoksydowy można wytworzyć w następujący sposób: Z eteru hydrokchino-jednobenzylowego i 2,3-dihdropirany w benzenie wytwarza się za pomocą katalizy z kwasem p-toluenosulfonowym 2-(4-benzylloksy-fenoksy)-tetrahydropiran o temperaturze topnienia 67—69° po przekształcaniu z eteru naftowego.

Ten zaś związek odbenzylowuje się za pomocą katalizatora palladowo-węglowego i otrzymuje 2-(4-hydroksyfenoksy)-tetrahydropiran o temperaturze topnienia 90—93° po przekształcaniu z mieszaniny eteru i eteru naftowego.

Ostatnio wymieniony fenol poddaje się reakcji z podwojoną ilością równoważnikową chlorku metyloetyle i technicznego węgla potasu w acetonie przez trzy dni w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną i następnie kwaśnej hydrolizie otrzymując 4-(2-metylotioetoksy)-fenol, olej,

który wrze w temperaturze 120—130° przy ciśnieniu 0,03 torr.

Mieszanina 142 g 4-(2-metylotioetoksy)-fenolu, 171 g węglanu potasu, 115 g epichlorohydryny ogrzewa się i miesza przez 40 godzin pod chłodnicą zwrotną. Ciemną zawiesinę studzi się, sączy i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostały o barwie ciemnobrązowej olej rozpuszcza się w 1500 ml eteru i ekstrahuje dwukrotnie stosując każdorazowo 500 ml 2n roztworu wodorotlenku sodu. Roztwór eterowy przemywa się trzykrotnie stosując każdorazowo 500 ml wody, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Otrzymuje się surowy, oleisty 1-[4-(2-metylotioetoksy)-fenoksy]-2,3-epoksypropan, który topnieje w temperaturze 53—58° po przekrystalizowaniu z mieszaniny eteru i eteru naftowego.

Przykład XXV. Mieszaninę 24,5 g 0,12 mola) 1-(propargiloksy-fenoksy)-2,3-epoksypropanu i 20,3 g (0,12 mola) 1-(piperdylo-4)-imidazolidynonu-2 gotuje się 6 godzin pod chłodnicą zwrotną w 250 ml izopropanolu. Po ostudzeniu roztworu zakwasza się do odczynu mocno kwaśnego za pomocą 5n roztworu kwasu solnego w metanolu. Kwaśny roztwór odparowuje się i z krystalicznej pozostałości usuwa się zatrzymaną wilgoć za pomocą działania toluenem. Po przekrystalizowaniu z izopropanolu z dodatkiem węgla aktywnego otrzymuje się jako białe kryształy chlorowoderek 1-{1-[2-hydrokso-3(o-propargiloksy-fenoksy)-propylo]-piperdylo-4}-imidazolidynonu-2 o temperaturze topnienia 193—195°C.

Zastosowany jako produkt wyjściowy 1-(propargiloksy-fenoksy)-2,3-epoksypropan wytwarza się w następujący sposób.

Mieszaninę 51,8 g (0,35 mola) o-propargiloksy-fenolu, 324 g (3,4 mola) epichlorohydryny i 96,6 g (0,7 mola) węglanu potasu ogrzewa się i miesza przez 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Potem zawiesinę studzi się, odsąca i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość oleistą destyluje się frakcjonując i otrzymuje w ten sposób 1-(propargiloksy-fenoksy)-2,3-epoksypropan o temperaturze wrzenia 140—145° (1 mm Hg).

Przykład XXVI. Mieszaninę 10,1 g 1-(o-metoksyfenoksy)-2,3-epoksypropanu i 11,25 g 1-(2,2,6,6-czterometylo-piperdylo-4)-imidazolidynonu-2 w 20 ml bezwodnego etanolu gotuje się pod chłodnicą zwrotną przez 10 godzin. Po zakończeniu reakcji wydzielony produkt rozciera się z eterem, sączy i przemywa eterem. Otrzymuje się w ten sposób 1-{1-[3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydrokso-propylo-1]-2,2,6,6-czterometylo-piperdylo-4}-imidazolidynonu-2, który po przekrystalizowaniu z bezwodnego etanolu topi się w temperaturze 197—198°C.

17 g tej zasady rozprawdza się w 100 ml bezwodnego etanolu i zadaje 2l ml 2,4n roztworu kwasu solnego w etanolu. Otrzymany roztwór zadaje się eterem i octanem etylu, po czym wytrąca się chlorowoderek 1-{1-[3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydrokso-propylo-1]-2,2,6,6-czterometylo-piperdylo-4}-imidazolidynonu-2, który topnieje po przekrystalizowaniu z izopropanolu w temperaturze 211—213°C.

Stosowany jako produkt wyjściowy 1-(2,2,6,6-czterometylo-piperdylo-4)-imidazolidynonu-2 wytwarza się w następujący sposób.

Roztwór 26 g wodzianu 2,2,6,6-czterometylo-piperdydonu-4, 27 g etylenodwuaminy i 3 krople stężonego kwasu siarkowego w 400 ml metanolu uwodornia się w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem normalnym w obecności 1,5 g 5% katalizatora platynowo-węglowego. Po zakończeniu pochłaniania wodoru odsąca się katalizator i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozprawdza się w chlorku metylenu i suszy nad siarczanem sodu. Po odparowaniu chlorku metylenu pozostałość poddaje się frakcjonowaniu w wysokiej próżni. Otrzymuje się w ten sposób N-(2,2,6,6-czterometylo-piperdylo-4)-etylenodwuaminę jako olej o temperaturze wrzenia 78—80°C/0,01 mm Hg.

Do 19,7 g powyższej dwuaminy dodaje się 230 ml toluenu i 150 ml roztworu 3n wodorotlenku potasu. Wkrapla równomiernie przy dobrym mieszaniu przy 0°C w czasie 45 minut 230 ml 20% roztworu fosfenu w toluenie i 135 ml 6n roztworu wodorotlenku potasu.

Po zakończeniu wkraplania miesza się 0,5 godziny w temperaturze 0°C i następnie dalej przez 20 godzin w temperaturze pokojowej.

W końcu zadaje się wodą, oddziela warstwę wodną od warstwy toluenowej, alkalizuje tę warstwę za pomocą roztworu wodorotlenku sodu do pH 11—12 i ekstrahuje wielokrotnie chlorkiem metylenu.

Po wysuszeniu i odparowaniu roztworu chlorku metylenu otrzymuje się 1-(2,2,6,6-czterometylo-piperdylo-4)-imidazolidynonu-2, który po przekrystalizowaniu z mieszaniny chlorku metylenu i eteru naftowego topi się w temperaturze 176—178,5°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperdydy o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza jednokrotnie lub dwukrotnie podstawioną grupę fenyłową, R_2 oznacza grupę 2-keto-imidazolidynową-1, grupę 2-keto-3-metylo-imidazolidynową-1 lub grupę 2-keto-sześciowodoropirymidynową-1, R_4 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową i n oznacza liczbę 1—4, oraz ich soli, znamienny tym, że związek o wzorze $R_1-O-CH_2-CH(X)-CH_2-Z$ poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w których to wzorach X i Z oznaczają w przypadku ich połączenia grupę epoksydową, gdy zaś nie są połączone, X oznacza grupę hydroksylową i Z reaktywną zestryfikowaną grupę hydroksylową, a R_1 , R_2 i R_4 mają znaczenie wyżej podane, przy czym reakcję prowadzi się ewentualnie w obecności środka kondensującego, i otrzymany związek o wzorze 1 w postaci wolnej lub w postaci jego soli ewentualnie przekształca się odpowiednio w sól lub w wolny związek i/lub otrzymany ewentualnie recemat rozdziela na optyczne antypody.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że jako substrat stosuje się związek o wzorze $R_1-O-CH_2-CH(X)-CH_2-Z$, w którym Z jest grupą

hydroksylową zestryfikowaną za pomocą kwasu chlorowcowodorowego lub kwasu benzenosulfonowego.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako substrat stosuje się związek o wzorze $R_1-O-CH_2-CH(X)-CH_2-Z$, w którym symbol Z stanowiący grupę hydroksylową zestryfikowaną kwasem chlorowcowodorowym oznacza atom chloru, bromu lub jodu.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środek kondensujący stosuje się zasadę.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności nadmiaru związku o wzorze 3.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji 1-(o-metoksyfenoksy)-2,3-epoksypropan, z 1-[piperydylo-(4)]imidazolidynonem-(2) i otrzymuje się 1-{1-[3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksypropylo-1]-piperydylo-(4)}imidazolidynon-(2) ewentualnie w postaci soli.

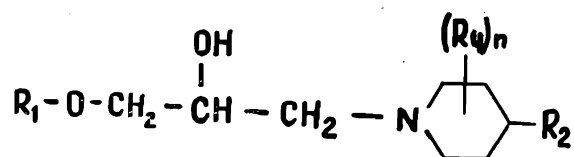
7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji halogenek 3-(o-metoksyfeno-

ksy)-2-hydroksypropyłu, z 1-(piperydylo-4)imidazolidynonem-(2) i otrzymuje 1-{1-[3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksypropylo-1]-piperydylo-(4)}imidazolidynon-(2) ewentualnie w postaci jego soli.

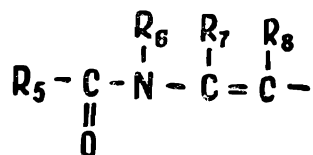
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji halogenek 3-(o-metoksyfenoksy)-2-hydroksypropyłu, z 1-(piperydylo-4)imidazolidynonem-(2) i otrzymuje 1-{1-[3-(o-metylofenoksy)-2-hydroksypropylo-1]-piperydylo-4}-imidazolidynon-(2), ewentualnie w postaci jego soli.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji 1-(o-metylofenoksy)-2,3-epoksypropan, z 1-[piperydylo-(4)]imidazolidynonem-(2) i otrzymuje 1-{1-[3-(o-metylofenoksy)-2-hydroksypropylo-1]-piperydylo-4}-imidazolidynon-(2), ewentualnie w postaci jego soli.

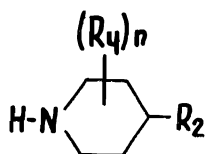
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji 1-(o-toliloksy)-2,3-epoksypropan, z 1-(piperydylo-4)-2-keto-sześciowodoro-pirymidyną i otrzymuje 1-[3-(o-toliloksy)-2-hydroksypropylo-4-(2-keto-sześciowodoro-pirymidynilo-1)-piperydyne].



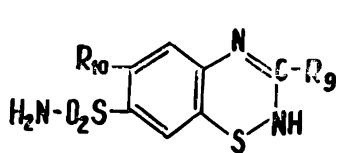
Wzór 1



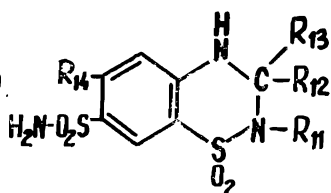
Wzór 2



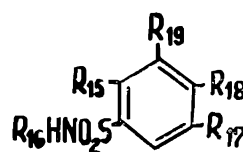
Wzór 3



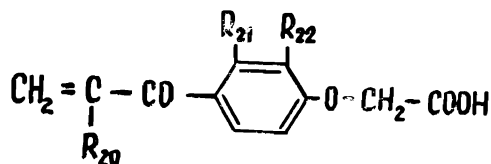
Wzór 4



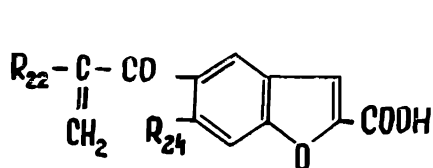
Wzór 5



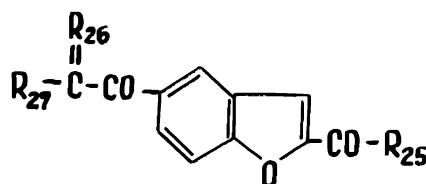
Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8



Wzór 9