



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 401/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪



619 221

⑳ Gesuchsnummer: 9186/79

㉔ Teilgesuch von: 9814/75

㉒ Anmeldungsdatum: 28.07.1975

㉓ Priorität(en): 16.12.1974 US 533107

㉔ Patent erteilt: 15.09.1980

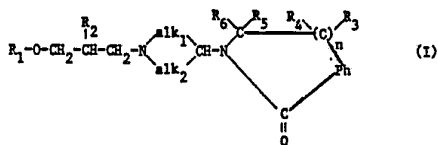
㉕ Patentschrift veröffentlicht: 15.09.1980

㉗ Inhaber:
CIBA-GEIGY AG, Basel

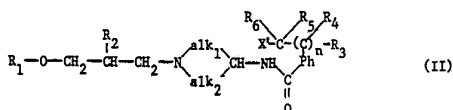
㉘ Erfinder:
Dr. Kurt Eichenberger, Therwil
Dr. Christian Egli, Magden
Dr. Hans Kühnis, Basel
Dr. Oswald Schier, Oberwil BL
Dr. Lincoln Harvey Werner, Summit/NJ (US)

⑤④ Verfahren zur Herstellung von Piperidinderivaten.

⑤⑦ 2-[1-[3-(Aryloxy)-2-hydroxy-1-propyl -4-piperidyl]-3,4-dihydro]-1(2H)-isochinolinone bzw. -isoindolinone der Formel

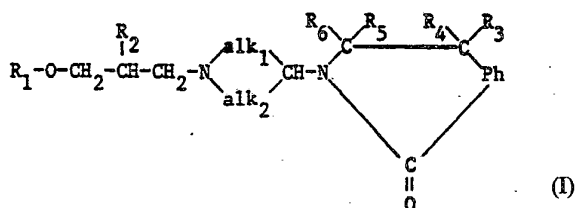


worin R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , Ph, alk_1 , alk_2 die im Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, werden durch Cyclisierung von Verbindungen der Formel II hergestellt. Die erhaltenen Verbindungen weisen blutdrucksenkende, gefässerweiternde und antiarrhythmische Eigenschaften auf und können deshalb in entsprechenden Heilmitteln verwendet werden.

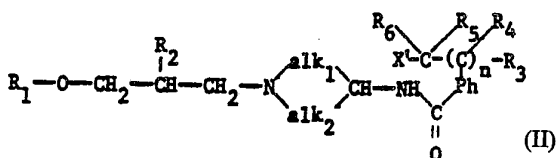


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer Piperidine der Formel I



worin R_1 einen gegebenenfalls substituierten Arylrest bedeutet, alk_1 und alk_2 unabhängig voneinander niedere Alkylreste sind, die jeweils das mit ihnen verbundene Stickstoffatom und die mit ihnen verbundene Methingruppe durch 2 Kohlenstoffatome trennen, R_2 eine gegebenenfalls acylierte Hydroxylgruppe bedeutet, Ph einen gegebenenfalls substituierten O-Phenylrest bedeutet, $n = 0$ oder 1 bedeutet, R_3 ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder die Hydroxylgruppe und R_5 einen niederen Alkylrest oder ein Wasserstoffatom bedeutet oder R_3 und R_5 zusammen für eine zweite Bindung stehen und R_4 und R_6 je ein Wasserstoffatom bedeuten oder R_4 zusammen mit R_3 für eine Oxogruppe steht, R_5 einen niederen Alkylrest oder ein Wasserstoffatom und R_6 ein Wasserstoffatom bedeutet, oder R_6 zusammen mit R_5 für eine Oxogruppe steht, R_3 ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder die Hydroxylgruppe bedeutet und R_4 für ein Wasserstoffatom steht und deren Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel

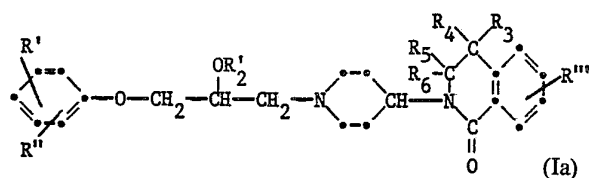


worin R_1 , R_2 , alk_1 , alk_2 , Ph, n , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 die angegebenen Bedeutungen haben und X' eine reaktionsfähige veresterte Hydroxylgruppe bedeutet, intramolekular kondensiert, und gegebenenfalls ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder eine freie Verbindung in eines ihrer Salze überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in erhaltenen Verbindungen der Formel I, worin R_2 die Hydroxylgruppe ist, diese acyliert.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes Isomerengemisch in die reinen Isomeren auf trennt.

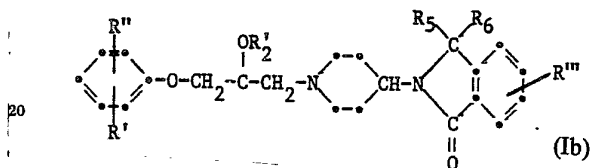
4. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel Ia,



worin R' ein Wasserstoffatom, einen p-Alkanoylaminoäthylrest, einen gegebenenfalls niederalkylierten p-Carbamoylrest, einen o- oder p-Niederalkanoylrest, eine o-Cyanogruppe, einen p-Niederalkoxycarbonylaminoniederalkylrest, ein o-Halogenatom oder eine p-Hydroxygruppe oder vor allem einen p-Niederalkanoylaminorest, einen p-[2(Niederalkoxy)-äthyl]-rest, einen niederen o-Alkyl- oder o-Alkoxyrest, einen o-Alkenyl- oder o-Alkenyloxyrest bedeutet, R'' einen niederen Alkylrest, einen niederen Alkenylrest, einen niederen Alkenyloxyrest oder vor allem ein Wasserstoffatom bedeutet, R_2'

einen niederen Alkanoylrest, wie insbesondere den Acetyl-, Propionyl- oder Pivaloylrest, oder vor allem ein Wasserstoffatom bedeutet, R_3 ein Wasserstoffatom oder die Hydroxylgruppe und R_5 ein Wasserstoffatom bedeutet oder R_3 und R_5 zusammen für eine zweite Bindung stehen und R_4 und R_6 je ein Wasserstoffatom bedeuten oder R_4 zusammen mit R_3 für eine Oxogruppe steht und R_5 und R_6 je ein Wasserstoffatom bedeuten oder R_6 zusammen mit R_5 für eine Oxogruppe steht und R_3 und R_4 je ein Wasserstoffatom bedeuten, und R''' einen niederen Alkanoylaminorest, die Aminogruppe, die Nitrogruppe oder vor allem einen niederen Alkylrest, eine niedere Alkoxygruppe, ein Halogenatom, den Trifluormethylrest oder die Hydroxylgruppe bedeutet, und ihre Salze herstellt.

5. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel Ib



worin R' ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest, einen niederen Alkenylrest, einen niederen Alkylrest, einen 5-7-gliedrigen Cycloalkylrest, einen Carbamoylniederalkylrest, eine Hydroxy-, eine niedere Alkoxygruppe, eine niedere Alkenyloxygruppe, eine niedere Alkinyloxygruppe, ein Halogen, eine Trifluormethylgruppe oder eine Cyanogruppe bedeutet, R'' und R''' je ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest, eine Hydroxylgruppe, einen niederen Alkoxyrest, ein Halogenatom, eine Trifluormethylgruppe, die Nitrogruppe, eine Aminogruppe, eine Alkanoylaminogruppe, R_2' ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkanoylgruppe, insbesondere den Acetyl-, Propionyl- oder Pivaloylrest, R_5 und R_6 je ein Wasserstoffatom, oder R_5 und R_6 zusammengenommen eine Oxogruppe bedeuten und ihre Salze herstellt.

6. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das 2-{1-[3-(o-Allyloxyphenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-piperidyl}-3,4-dihydro-1(2H)-isochinolinon herstellt.

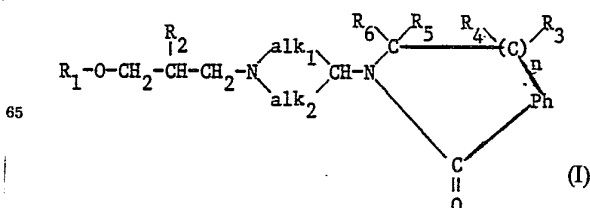
7. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das 2-{1-[3-(o-Chlorphenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-piperidyl}-3,4-dihydro-1(2H)-isochinolinon herstellt.

8. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das 2-{1-[3-(Methoxyphenoxy)-2-pivaloxypropyl]-4-piperidyl}-3,4-dihydro-1(2H)-isochinolinon herstellt.

9. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das 2-{1-[3-(o-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-piperidyl-(4)}-3,4-dihydro-1(2H)-isochinolinon herstellt.

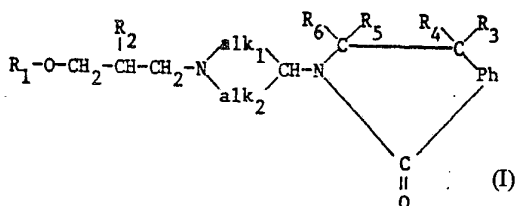
10. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man das 2-{1-[3-(o-Methoxyphenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-piperidyl}-3,4-dihydro-1(2H)-isochinolinon herstellt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Piperidinderivate der Formel I,

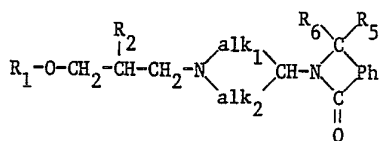


worin R_1 einen gegebenenfalls substituierten Arylrest bedeutet, alk_1 und alk_2 unabhängig voneinander niedere Alkylreste sind, die jeweils das mit ihnen verbundene Stickstoffatom und die mit ihnen verbundene Methingruppe durch 2 Kohlenstoffatome trennen, R_2 eine gegebenenfalls acylierte Hydroxylgruppe bedeutet, Ph einen gegebenenfalls substituierten o-Phenylrest bedeutet, $n = 0$ oder 1 bedeutet, R_3 ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder die Hydroxylgruppe und R_5 einen niederen Alkylrest oder ein Wasserstoffatom bedeutet oder R_3 und R_5 zusammen für eine zweite Bindung stehen und R_4 und R_6 je ein Wasserstoffatom bedeuten oder R_4 zusammen mit R_3 für eine Oxogruppe steht, R_5 einen niederen Alkylrest oder ein Wasserstoffatom und R_6 ein Wasserstoffatom bedeutet, oder R_6 zusammen mit R_5 für eine Oxogruppe steht, R_3 ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest oder die Hydroxylgruppe bedeutet und R_4 für ein Wasserstoffatom steht und deren Salze. In der DOS 2 143 794 (Farbwerke Hoechst) werden 3,4-Dihydro-2H-isochinolin-1-one beschrieben, die jedoch in ihrer Konstitution von den erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen der Formel I stark abweichen. Die von uns hergestellten Verbindungen sind Piperidinderivate, die in 4-Stellung durch einen Isochinolinrest substituiert sein können. Auch in der Verwendung weichen beide Verbindungstypen voneinander ab. Die erfindungsgemässen Verbindungen weisen in erster Linie blutdrucksenkende Eigenschaften und die Verbindungen der DOS 2 143 794 Cholesterin- und Triglyceridspiegel-senkende Eigenschaften auf, d.h. die Serumlipidwerte werden gesenkt. Die in der DOS 2 143 794 beschriebenen Verbindungen können lediglich als zum Stand der Technik gehörend betrachtet werden, die jedoch in keiner Weise die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I tangieren.

Wenn $n = 1$ ist, betrifft die Erfindung Verbindungen der Formel



und, wenn $n = 0$ ist, betrifft die Erfindung Verbindungen der Formel



worin in den oberen Formeln R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , Ph, alk_1 und alk_2 die vorher angegebenen Bedeutungen haben.

Ein gegebenenfalls substituiertes Arylrest R_1 ist beispielsweise ein durch einen, zwei oder mehr Substituenten substituierten Phenyl-, Indenyl- oder Naphthylrest, wie z.B. gegebenenfalls substituiertes 2,3-Dihydro-5- oder 6-Indenylrest, sowie ferner z.B. ein gegebenenfalls substituiertes 5,6,7,8-Tetrahydro-1- oder -2-Naphthylrest. Bevorzugt ist ein einfach oder zweifach substituiertes Phenylrest oder Naphthylrest und ganz besonders ein einfach substituiertes Phenylrest.

Der Arylrest R_1 ist beispielsweise durch aliphatische oder cycloaliphatische Kohlenwasserstoffreste substituiert, insbesondere durch niedere aliphatische Kohlenwasserstoffreste, welche auch substituiert sein können. Beispiele solcher gegebenenfalls substituierten niederen aliphatischer oder cycloaliphatischer Kohlenwasserstoffreste sind niedere Alkylgruppen, niedere Alkenylgruppen, niedere Alkinygruppen, Cycloalkylgruppen mit 5 bis 7 Ringgliedern, Niederalkoxy-nieder-

alkylgruppen, Niederalkylthioniederalkylgruppen, Hydroxy-niederalkylgruppen, Halogen-niederalkylgruppen, Carbamoyl-niederalkylgruppen, Niederalkoxy-carbonylaminoniederalkylgruppen und Acylaminoäthylgruppen.

Ein Substituent eines Arylrestes R_1 kann auch gegebenenfalls durch einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, insbesondere durch einen niederen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest, welcher noch weiterhin substituiert sein kann, veräthertes Hydroxy sein. Beispiel solcher Reste sind niedere Alkoxygruppen, niedere Alkenyloxygruppen, niedere Alkinyloxygruppen, Hydroxyniederalkoxygruppen, Niederalkoxy-niederalkoxygruppen, Niederalkylthioniederalkoxygruppen, Arylniederalkoxygruppen, wie Phenyl-niederalkoxygruppen, sowie Hydroxygruppen.

Der Arylrest R_1 kann auch durch folgende Substituenten substituiert sein: Niederalkanoylgruppen, Niederalkanoyloxygruppen, Niederalkylmercaptogruppen, Acylaminogruppen, Halogenatome, Cyano-, Amino- und Nitrogruppen.

Weitere mögliche Substituenten des Arylrestes R_1 sind gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppen, wie z.B. N-Mononiederalkylcarbamoylgruppen, N,N-Diniederalkylcarbamoylgruppen oder N,N-Niederalkylencarbamoylgruppen.

Als Substituenten des Arylrestes R_1 kommen ferner gegebenenfalls substituierte Ureidogruppen in Betracht.

Speziell hervorzuheben als Substituenten des Arylrestes sind gegebenenfalls niederalkylierte Carbamoylreste. Acylaminoäthenylreste wie z.B. Niederalkanoylaminoäthenylreste und Niederalkoxy-carbonylaminoniederalkylreste (die am Phenylrest vorzugsweise in para-Stellung stehen), sowie Cyanogruppen (die am Phenylrest vorzugsweise in ortho-Stellung stehen) und Niederalkanoylreste (die am Phenylrest vorzugsweise in ortho- oder para-Stellung stehen). Besonders bevorzugt als Substituenten des Arylrestes sind jedoch Halogenatome (die am Phenylrest vorzugsweise in o- oder p-Stellung stehen) und Hydroxygruppen (die am Phenylrest vorzugsweise in para-Stellung stehen) und vor allem Niederalkoxy-niederalkylgruppen und Acylaminogruppen (die am Phenyl vorzugsweise in para-Stellung stehen), sowie niedere Alkylreste, niedere Alkenylreste, Cycloalkyl mit 5 bis 7 Ringgliedern, niedere Alkoxygruppen, niedere Alkenyloxygruppen und niedere Alkinyloxygruppen (die am Phenyl vorzugsweise in ortho-Stellung stehen).

Niedere Alkylreste alk_1 bzw. alk_2 sind beispielsweise 2,3-Butylenreste, 1,2-Butylenreste, 1,1-Dimethyl-1,2-äthylreste, oder vorzugsweise 1,2-Propylenreste oder insbesondere 1,2-Äthylenreste.

Der o-Phenylrest Ph kann einen, zwei oder mehr Substituenten tragen; er enthält vorzugsweise aber nicht mehr als zwei Substituenten. Als Substituenten des o-Phenylrestes kommen insbesondere in Betracht: niedere Alkylreste, niedere Alkoxygruppen, Halogenatome, Trifluoromethylgruppen, Hydroxylgruppen sowie in zweiter Linie auch Acylaminogruppen, Nitrogruppen und Aminogruppen.

Eine gegebenenfalls acylierte Hydroxylgruppe R_2 ist beispielsweise eine Niederalkanoyloxygruppe, wie z.B. eine Acetoxy-, Propionyloxy- oder Butyryloxygruppen oder vorzugsweise die Pivaloyloxygruppe, oder vor allem eine freie Hydroxygruppe.

Wo nichts anderes angegeben, sind niedere Reste solche Reste, die nicht mehr als 7 Kohlenstoffatome und vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatome enthalten.

Niedere Alkylreste sind beispielsweise Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- oder Isopropylreste, oder geradkettige oder verzweigte Butyl-, Pentyl- oder Hexylreste, die in beliebiger Stellung gebunden sein können.

Niedere Alkenylreste sind insbesondere Allyl- oder Methallylreste und als niederer Alkinyrest kommt vor allem der Propargylrest in Betracht.

Als Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Ringgliedern kommt vor

allen die Cyclohexylgruppe in Betracht.

Niederalkoxyniederalkylreste sind z.B. solche, die sich aus den genannten niederen Alkylresten zusammensetzen, beispielsweise Methoxymethyl, Äthoxymethyl, n-Propoxymethyl, n-Butoxymethyl, 2-(n-Butoxy)-äthyl, 3-(n-Propoxy)-propyl oder insbesondere 2-Methoxyäthyl.

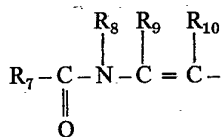
Niederalkylthioniederalkylgruppen sind z.B. solche, die sich aus den genannten niederen Alkylresten zusammensetzen und somit beispielsweise Methylthiomethyl, 2-Äthylthioäthyl, 3-Methylthio-n-propyl und besonders 2-Methylthioäthyl.

Hydroxyniederalkylgruppen sind vor allem solche, in denen der Niederalkylteil obige Bedeutung hat, wie z.B. 2-Hydroxyäthyl, 3-Hydroxy-n-propyl und besonders Hydroxymethyl.

Als Halogenniederalkylreste kommen insbesondere diejenigen in Betracht, die sich von den genannten Alkylresten ableiten und in denen das Halogenatom ein Bromatom oder insbesondere ein Chlor- oder Fluoratom ist, wie z.B. Chlor-methyl, 2-Chloräthyl, Dichlormethyl und insbesondere Trifluormethyl.

Unter Niederalkoxycarbonylaminoniederalkylgruppen werden z.B. solche Reste verstanden, deren Niederalkylteile sich von den genannten Niederalkylgruppen ableiten. Solche Gruppen sind z.B. Methoxycarbonylaminomethyl, Äthoxycarbonylaminomethyl, 4-Methoxycarbonylaminomethyl, 2-Äthoxycarbonylaminomethyl, 3-Äthoxycarbonylaminomethyl und besonders 2-Methoxycarbonylaminomethyl und 3-Methoxycarbonylaminomethyl, Carbamoylmethyl oder 2-Carbamoyläthyl.

Acylamino-äthylgruppen sind insbesondere Reste der Formel



worin R_7 eine Niederalkyl- oder Niederalkoxygruppe, z.B. eine der oben bzw. unten genannten, oder eine Aminogruppe, d.h. primäre, sekundäre oder tertiäre Aminogruppe, vorzugsweise eine Mono- oder Diniederalkylaminogruppe, ist, worin als niedere Alkylreste die genannten in Betracht kommen; R_8 Wasserstoff oder eine Niederalkylgruppe, z.B. eine der genannten, ist, R_9 Wasserstoff, eine Niederalkylgruppe, z.B. eine der genannten, Carboxyl oder Niederalkoxycarbonyl, worin der Niederalkoxyteil sich z.B. von den genannten niederen Alkylresten ableitet; R_{10} Wasserstoff oder eine Niederalkylgruppe, z.B. eine der genannten, ist.

Niederalkoxyreste sind insbesondere solche Reste, die sich von den genannten niederen Alkylresten ableiten. Beispiele solcher Niederalkoxyreste sind Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, n-Amyloxy. Zwei Niederalkoxyreste, insbesondere zwei benachbarte, können auch verbunden sein, wie Niederalkylendioxy, z.B. Methylendioxy.

Niedere Alkenyloxyreste sind beispielsweise Allyloxy- oder Methallyloxyreste.

Niedere Alkinyloxyreste sind insbesondere Propargyloxyreste.

Hydroxyniederalkoxyreste sind insbesondere solche, die sich von den genannten Hydroxyniederalkylgruppen ableiten, wobei jedoch vorzugsweise die beiden Sauerstoffatome durch mindestens 2 Kohlenstoffatome getrennt werden.

Niederalkoxyniederalkoxyreste sind z.B. solche, die sich von den genannten Niederalkoxyresten ableiten. Beispiele solcher Reste sind z.B. Methoxy-methoxy, Äthoxymethoxy, 1-Methoxyäthoxy, 4-Methoxy-n-butoxy, 3-Methoxy-n-butoxy und insbesondere 3-Methoxy-n-propoxy, 2-Methoxy-äthoxy, und 2-Äthoxyäthoxy.

Niederalkylthioniederalkoxygruppen sind z.B. solche Gruppen, die sich von den genannten niederen Alkylresten ableiten. Beispiele solcher Gruppen sind Methylthiomethoxy, 2-Äthylthioäthoxy, 3-Methylthio-n-propoxy und besonders 2-Methylthioäthoxy.

Phenylniederalkoxyreste sind insbesondere α -Phenylniederalkoxyreste, wie Benzyloxyreste, können aber auch andere solche Reste sein, die sich von den genannten niederen Alkylresten ableiten, wie z.B. der Phenäthoxyrest.

Als niedere Alkanoylreste seien vor allem Pivaloyl-, Propionyl- oder Butyrylreste, vor allem aber der Acetylrest genannt; Alkanoyloxyreste sind z.B. solche, in denen der Alkanoylteil obige Bedeutung hat.

Niederalkylmercaptogruppen sind z.B. solche Gruppen, die sich von den genannten niederen Alkylresten ableiten. Beispiele solcher Gruppen sind Äthylmercapto, Isopropylmercapto, n-Butylmercapto und besonders Methylmercapto.

Acylaminogruppen sind insbesondere solche, die als Acylreste cycloaliphatische, aromatische, araliphatische und vor allem aliphatische Acylreste enthalten.

Aliphatische Acylreste der Formel $R-CO-$ sind insbesondere solche, in denen R ein niederer Alkylrest, z.B. einer der genannten, ist.

Cycloaliphatische Acylreste der Formel $R'-CO-$ sind insbesondere solche, in denen R' einen gegebenenfalls niederalkylierten niederen Cycloalkylrest, vor allem einen mit 3 bis 7, insbesondere 5 bis 7 Ringgliedern, wie z.B. den Cyclopropyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptylrest, bedeutet.

Als aromatische bzw. araliphatische Acylreste seien z.B. Benzoyl- und Naphthoylreste bzw. Phenylniederalkanoylreste, wie Phenylacetyl-, α - und β -Phenylpropionylreste genannt.

Die genannten Acylreste können noch weiter substituiert sein.

Als Substituenten für die aromatischen und araliphatischen Acylreste – wobei die Substituenten vorzugsweise an den Ringen sitzen – seien beispielsweise genannt: niedere Alkyl- oder Alkoxyreste, wie die oben genannten, Halogenatome, wie die unten genannten oder das Pseudohalogen Trifluormethyl. Die Substitution kann hierbei ein-, zwei- oder mehrfach sein.

Bevorzugte Acylreste sind Benzoyl und besonders Niederalkanoyl, wie Acetyl.

Als Halogenatome kommen insbesondere Fluor-, oder Bromatome, vor allem Chloratome in Betracht.

Die N-Mononiederalkyl- und N,N-Diniederalkylcarbamoylgruppen enthalten als Niederalkylteil z.B. die oben genannten niederen Alkylreste. Die N,N-Niederalkylencarbamoylreste enthalten als Niederalkylenreste insbesondere Butylen-1,4- oder Pentylen-1,5-reste. Beispiele für solche Reste sind N-Methylcarbamoyl-, N,N-Dimethylcarbamoyl-, Pyrrolidinocarbonyl- und Piperidino-carbonylreste.

Eine gegebenenfalls substituierte Ureidogruppe ist beispielsweise eine solche, in der die freie Aminogruppe gegebenenfalls durch Niederalkylgruppen, z.B. die genannten, substituiert sein kann, wie z.B. eine N',N'-Dimethylureidogruppe oder N',N'-Diäthylureidogruppe. Wenn die Ureidogruppe durch zweiwertige Reste substituiert ist, sind diese Reste, die gegebenenfalls durch Heteroatome unterbrochen und/oder substituiert sein können, vorzugsweise niedere Alkylreste, die geradkettig oder verzweigt sein können und vor allem 4-6 Kettenkohlenstoffatome bei ununterbrochener Kohlenstoffkette bzw. 4 oder 5 Kohlenstoffatome bei durch Heteroatome unterbrochener Kohlenstoffkette aufweisen. Als Heteroatome kommen insbesondere Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff in Frage. Beispiele für derartige Reste sind Butylen-(1,4)-, Pentylen-(1,5)-, Hexylen-(1,5)-, Hexylen-(2,5)-, Hexylen-(1,6)-, Heptylen-(1,6)-, 3-Oxypentylen-(1,5)-, 3-Oxahexylen-(1,6)-, 3-Thiapentylen-(1,5)-, 2,4-Dimethyl-3-thiapentylen-(1,5)-, 3-Niederalkyl-3-azapentylen-(1,5)-, wie 3-Methyl-3-aza-penty-

len-(1,5)- oder 3-Azahexylen-(1,6)-reste.

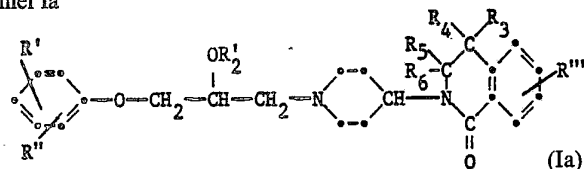
Die neuen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. So zeigen sie eine blutdrucksenkende Wirkung, wie sich im Tierversuch, z.B. bei i.v. Gabe in Dosen von etwa 0,01-1 mg/kg an der narkotisierten Katze zeigen lässt. Ferner bewirken die neuen Verbindungen eine Tachycardiehemmung, wie sich ebenfalls im Tierversuch zeigen lässt, z.B. in in vitro Versuchen bei Konzentrationen von 0,3 bis 3 γ /ml am isolierten Meerschweinchenherz nach Langendorff (Auflösung der Tachycardie durch Isoproterenol [5×10^{-9} γ /ml] bzw. Histamin [3×10^{-7} γ /ml]). Weiter bewirken die neuen Verbindungen eine Vasodilatation, die sich am Tier, z.B. am narkotisierten Hund durch Messung der Hämodynamik bei einer intraduodenalen Verabreichung in einer Dosis von etwa 10 mg/kg zeigen lässt.

Weiter besitzen die neuen Verbindungen eine noradrenolytische Wirkung, die sich in vitro, z.B. in Versuchen an isolierten perfundierten Mesenterialarterien von Ratten bei Konzentrationen von 0,001-0,01 γ /ml zeigen lässt.

Ferner zeigen die neuen Verbindungen einen antiarrhythmischen und positiv inotropen Effekt.

Die neuen Verbindungen können demgemäß insbesondere als antihypertensive Mittel und als vasodilatative Mittel Verwendung finden. Ferner können die neuen Verbindungen als Ausgangs- und Zwischenprodukte für die Herstellung anderer, insbesondere therapeutisch wirksamer Verbindungen dienen.

Besonders zu erwähnen sind die Verbindungen der Formel Ia



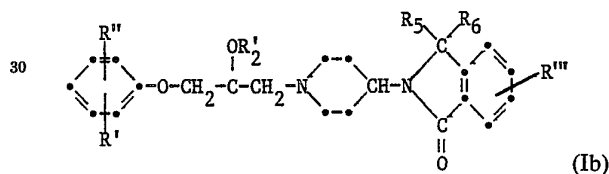
worin R' ein Wasserstoffatom, einen p-Alkanoylaminoäthylrest, einen gegebenenfalls niederalkylierten p-Carbamoylrest, einen o- oder p-Niederalkanoylrest, eine o-Cyanogruppe, einen p-Niederalkoxycarbonylaminoniederalkylrest, ein o-Halogenatom oder eine p-Hydroxygruppe oder vor allem einen p-Niederalkanoylaminorest, einen p-[2(Niederalkoxy)äthyl]-rest, einen niederen o-Alkyl- oder o-Alkoxyrest, einen o-Alkenyl- oder o-Alkenyloxyrest bedeutet, R'' einen niederen Alkylrest, einen niederen Alkenylrest, einen niederen Alkenyloxyrest oder vor allem ein Wasserstoffatom bedeutet, R'₂ einen niederen Alkanoylrest, wie insbesondere den Acetyl-, Propionyl- oder Pivaloylrest, oder vor allem ein Wasserstoffatom bedeutet, R₃ ein Wasserstoffatom oder die Hydroxylgruppe und R₅ ein Wasserstoffatom bedeutet und R₃ und R₅ zusammen für eine zweite Bindung stehen und R₄ und R₆ je ein Wasserstoffatom bedeuten oder R₄ zusammen mit R₃ für eine Oxogruppe steht und R₅ und R₆ je ein Wasserstoffatom bedeuten oder R₆ zusammen mit R₅ für eine Oxogruppe steht und R₃ und R₄ je ein Wasserstoffatom bedeuten und R''' einen Niederalkanoylaminorest, die Aminogruppe, die Nitrogruppe oder vor allem einen niederen Alkylrest, eine niedere Alkoxygruppe, ein Halogenatom, den Trifluormethylrest oder die Hydroxylgruppe bedeutet, und ihre Salze.

Speziell zu erwähnen sind insbesondere die Verbindungen der Formel Ia, worin R' einen p-Niederalkanoylaminorest, z.B. p-Acetylamo, einen p-[2(Niederalkoxy)äthyl]-rest, z.B. 2-Methoxyäthyl, oder speziell einen niederen o-Alkenyl- oder o-Alkenyloxyrest, z.B. o-Allyl- oder o-Allyloxy, oder vor allem einen niederen o-Alkyl- oder o-Alkoxyrest, wie den o-Methyl- oder o-Methoxyrest, bedeutet, R'' für Wasserstoff steht, R'₂ den Acetyl-, Propionyl- oder insbesondere Pivaloylrest oder vor allem ein Wasserstoffatom bedeutet, R₃ ein Wasserstoff-

atom oder die Hydroxylgruppe und R₅ ein Wasserstoffatom bedeutet oder R₃ und R₅ zusammen für eine zweite Bindung stehen und R₄ und R₆ je ein Wasserstoffatom bedeuten oder R₄ zusammen mit R₃ für eine Oxogruppe steht und R₅ und R₆ je ein Wasserstoffatom bedeuten oder R₆ zusammen mit R₅ für eine Oxogruppe steht und R₃ und R₄ je ein Wasserstoffatom bedeuten, wobei vor allem R₄ und R₆ je für Wasserstoff stehen und R₃ und R₅ entweder für eine zweite Bindung stehen oder je ein Wasserstoffatom bedeuten, und R''' einen niederen Alkylrest, z.B. Methyl, einen niederen Alkoxyrest, z.B. Methoxy, ein Halogenatom, z.B. Chlor, den Trifluormethylrest oder insbesondere ein Wasserstoffatom bedeutet, und ihre Salze.

Speziell zu nennen von den Verbindungen der Formel Ia sind das 2-{1-[3-(o-Allyloxyphenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-piperidyl}-3,4-dihydro-1(2H)-isochinolinon, das 2-{1-[3-(o-Chlorphenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-piperidyl}-3,4-dihydro-1(2H)-isochinolinon, das 2-{1-[3-(o-Methoxyphenoxy)-2-pivaloyloxypropyl]-4-piperidyl}-3,4-dihydro-1(2H)-isochinolinon, das 2-{1-[3-(o-Tolyloxy)-2-hydroxypropyl]-4-piperidyl}-3,4-dihydro-1(2H)-isochinolinon, sowie vor allem das 2-{1-[3-(o-Methoxyphenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-piperidyl}-3,4-dihydro-1(2H)-isochinolinon, welches beispielsweise an der narkotisierten Katze bei intravenöser Applikation in einer Dosis von ungefähr 0,01 mg/kg eine deutliche Blutdrucksenkung hervorruft.

Hervorzuheben sind auch Verbindungen der Formel Ib



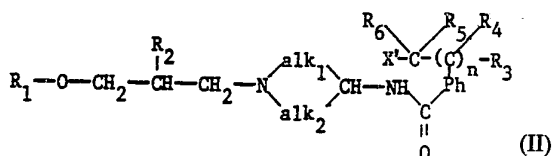
worin R' ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest, einen niederen Alkenylrest, einen niederen Alkylrest, einen 5-7-gliedrigen Cycloalkylrest, einen Carbamoylniederalkylrest, eine Hydroxy-, eine niedere Alkoxygruppe, eine niedere Alkenyloxygruppe, eine niedere Alkinyloxygruppe, ein Halogen, eine Trifluormethylgruppe oder eine Cyanogruppe bedeutet, R'' und R''' je ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest, eine Hydroxygruppe, einen niederen Alkoxyrest, ein Halogenatom, eine Trifluormethylgruppe, die Nitrogruppe, eine Aminogruppe, eine Alkanoylaminogruppe, R'₂ ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkanoylgruppe, insbesondere den Acetyl-, Propionyl- oder Pivaloylrest, R₅ und R₆ je ein Wasserstoffatom, oder R₅ und R₆ zusammen genommen eine Oxogruppe bedeuten und ihre Salze. In den genannten Verbindungen befindet sich der Substituent R' bevorzugt in einer der Orthostellungen, R'' in einer der Metastellungen oder in der Parastellung und R''' bevorzugt in Metastellung zur Carbonylgruppe und Parastellung zur Methylengruppe.

Besonders hervorzuheben sind auch Verbindungen der Formel Ib, worin R' die Methyl-, Allyl-, Cyclohexyl-, Carbamoylmethyl-, Methoxy-, Allyloxy-, Propargyloxygruppe, Chlor, Brom, die Trifluormethyl- oder Cyanogruppe bedeutet, R'' und R''' je ein Wasserstoffatom, die Methyl-, Methoxy- oder Acetylaminogruppe, R'₂ ein Wasserstoffatom, die Acetyl-, Propionyl- oder die Pivaloylgruppe, R₅ und R₆ je ein Wasserstoffatom bedeuten und ihre Salze. Bei den aufgezählten Verbindungen ist R' vorzugsweise die o-Methyl-, o-Allyl-, o-Cyclohexyl-, p-Carbamoylmethyl-, o-Methoxy-, o-Allyloxy-, o-Propargyloxygruppe, o- oder p-Chlor-, -Brom oder -Trifluormethyl oder die o-Cyanogruppe, R'' ist vorzugsweise ein Wasserstoffatom, die m-Methyl-, m-Methoxy-, m-Acetylaminogruppe, R'₂ ist ein Wasserstoffatom, die Acetyl-, Propionyl- oder die Pivaloylgruppe und R''' R₅ und R₆ je ein Was-

serstoffatom und ihre Salze.

Besonders zu nennen von den Verbindungen der Formel Ib sind das 1-[3-(o-Methoxyphenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-(1-oxo-isoindolino)-piperidin und das 1-[3-(o-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-(1-oxo-isoindolino)-piperidin und ihre therapeutisch verwendbaren Säureadditionssalze, welche beispielsweise an der narkotisierten Katze bei intravenöser Applikation in einer Dosis von 0,01 mg/kg eine deutliche Blutdrucksenkung hervorruft.

Die neuen Verbindungen der Formel I werden erfindungsgemäss nach einer an sich bekannten Methode erhalten, indem man in einer Verbindung der Formel II



worin R_1 , R_2 , alk_1 , alk_2 , Ph , n , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 die angegebenen Bedeutungen haben und X' eine reaktionsfähige veresterte Hydroxylgruppe bedeutet, intramolekular kondensiert.

Eine reaktionsfähige veresterte Hydroxylgruppe ist insbesondere eine der oben genannten.

Die Cyclisierung (intramolekulare Kondensation) kann in üblicher Weise erfolgen, vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie eines inerten, polaren Lösungsmittels wie eines Alkohols, z.B. Äthanol oder Isopropanol, oder von Dimethylformamid und vorteilhaft in Anwesenheit eines Kondensationsmittels, besonders eines basischen Kondensationsmittels. Vorzugsweise arbeitet man in Gegenwart eines Alkali- oder Erdalkali-hydroxyds, -carbonats oder -bicarbonats, z.B. Natriumhydroxyd, Kaliumhydroxyd, Calciumhydroxyd, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat, Natriumbicarbonat oder Kaliumbicarbonat, oder eines Alkaliacetats, wie Natriumacetat, oder eines Alkalialkoholats, wie Natriummethylat, oder organischen tertiären Stickstoffbasen, wie Trialkylamine, z.B. Trimethylamin oder Triäthylamin, oder Pyridin.

In erhaltenen Verbindungen kann man im Rahmen der Endstoffe Substituenten abspalten, einführen oder umwandeln.

So kann man beispielsweise in Verbindungen der Formel I, worin R_1 einen durch einen in eine gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe überführbaren Rest Z'' in eine gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe überführen.

Ein Rest Z'' ist dabei vor allem eine Oxogruppe enthaltende gegebenenfalls funktionell abgewandelte Carboxylgruppe.

Eine Oxogruppe enthaltende funktionell abgewandelte Carboxylgruppe ist beispielsweise eine veresterte Carboxylgruppe, wie insbesondere mit einem niederen Alkanol oder Aralkanol, wie Methanol, Phenol, p-Nitrophenol, oder Benzylalkohol veresterte Carboxylgruppe oder eine aktivierte veresterte Carboxylgruppe, wie eine mit Cyanmethanol veresterte Carboxylgruppe, oder eine Säurehalogenid-, wie insbesondere Säurechlorid-gruppierung oder eine Säureazid- oder Säureanhydrid-gruppierung. Als Säureanhydrid-gruppierungen kommen insbesondere solche von gemischten Anhydriden, insbesondere von gemischten Anhydriden mit Kohlensäuremonoalkylestern, wie Kohlensäuremonoäthyl- oder -isobutylester in Betracht.

Die Umwandlung der Gruppe Z'' erfolgt z.B. durch Umsetzen mit Ammoniak oder einem entsprechenden mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin.

Die Umsetzung erfolgt in üblicher Weise, insbesondere bei erhöhter Temperatur, gegebenenfalls drastisch erhöhter Temperatur, wie bis über 200°C , wenn erwünscht unter Druck und

wenn erwünscht mit einem Überschuss des jeweiligenamins. Arbeitet man bei Zimmertemperatur oder nur mässig erhöhter Temperatur, so erfolgt die Umsetzung vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel bei längerer Reaktionszeit. Inerte Lösungsmittel sind z.B. Alkohole, wie Methanol und Äthanol, Äther, wie Diäthyläther oder Dioxan, Benzol und dgl.

Ferner kann man beispielsweise in Verbindungen der Formel I, worin R_1 einen durch einen in ein gegebenenfalls substituierte Ureidogruppe überführbaren Rest Z''' in eine gegebenenfalls substituierte Ureidogruppe überführen.

Z''' ist dabei insbesondere ein reaktionsfähig abgewandelter Carboxyaminorest, wie ein durch ein niederes Alkanol oder Phenol veresteter Carboxyaminorest oder ein entsprechender Halogencarbonylamino- wie insbesondere Chlorcarbonylaminorest.

Die Umwandlung in die Ureidogruppe erfolgt z.B. durch Umsetzen mit Ammoniak oder einem entsprechenden mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin.

Die Umsetzung kann in üblicher Weise, insbesondere unter Verwendung eines Überschusses an Ammoniak oder Amin und gegebenenfalls in einem Lösungsmittel und vorzugsweise bei erhöhter Temperatur durchgeführt werden.

Ferner kann man erhaltene Verbindungen, in denen R_1 einen durch einen Hydroxyalkyl-, Hydroxyalkoxy-, Mercaptoalkyl- oder Mercaptoalkoxyrest substituierten Arylrest bedeutet, alkylieren, z.B. durch Umsetzen mit einem reaktionsfähigen Ester eines entsprechenden Alkanols. Reaktionsfähige Ester sind dabei vor allem Ester mit starken anorganischen oder organischen Säuren, vorzugsweise mit Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoffsäure, mit Schwefelsäure, oder mit Arylsulfonsäuren, wie Benzol-, p-Brombenzol- oder p-Toluolsulfonsäure.

Die Umsetzung kann in üblicher Weise, vorteilhaft in Anwesenheit von Lösungsmitteln und beispielsweise in Anwesenheit von Kondensationsmitteln, wie basischen Kondensationsmitteln, bei erniedrigter, gewöhnlicher oder erhöhter Temperatur erfolgen.

Ferner kann man in Verbindungen der Formel I, worin R_1 einen durch einen Z_2 -alkyl- oder Z_2 -alkoxyrest substituierten Arylrest bedeutet und Z_2 für eine reaktionsfähig veresterte Hydroxylgruppe R_1 steht, durch Umsetzen mit Alkanolen bzw. Alkylmercaptanen in Alkoxy- bzw. Alkylmercaptoalkyl- bzw. -alkoxyreste umwandeln.

Reaktionsfähig veresterte Hydroxylgruppen sind dabei insbesondere mit den genannten starken Säuren veresterte Hydroxylgruppen.

Die Umsetzung kann in üblicher Weise, vorteilhaft in Anwesenheit von Lösungsmitteln und beispielsweise in Anwesenheit von Kondensationsmitteln, wie basischen Kondensationsmitteln, bei erniedrigter, gewöhnlicher oder erhöhter Temperatur erfolgen.

Ferner kann man in Verbindungen der Formel I, worin R_1 einen durch eine Hydroxylgruppe substituierten Arylrest bedeutet, die Hydroxylgruppe in eine Gruppe der Formel R_xO umwandeln, worin R_x einen Alkylrest, einen Alkenylrest, einen Alkinyrest, einen Alkoxyalkylrest oder einen Alkylmercaptoalkylrest bedeutet. Diese Umwandlung kann in üblicher Weise erfolgen, beispielsweise durch Umsetzen mit einem reaktionsfähigen Ester eines Alkohols der Formel R_xOH oder einem Diazoalkan, wie Diazomethan. Ferner kann man Hydroxylgruppen im Rest Ph alkylieren, z.B. durch Umsetzen mit einem reaktionsfähigen Ester eines niederen Alkanols oder einem Diazoalkan, wie Diazomethan.

Reaktionsfähige Ester sind vor allem Ester mit starken anorganischen oder organischen Säuren, vorzugsweise mit Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoffsäuren, mit Schwefelsäure, oder mit Arylsulfonsäuren, wie Benzol-, p-Brombenzol- oder p-Toluolsulfonsäure.

Die Umsetzung kann in üblicher Weise erfolgen, vorteilhaft in Anwesenheit von Lösungsmitteln. Bei der Verwendung von reaktionsfähigen Estern arbeitet man vorzugsweise in Anwesenheit von Kondensationsmitteln, wie basischen Kondensationsmitteln oder man setzt die phenolische Hydroxylverbindung in Form eines Salzes, z.B. eines Metallsalzes, wie eines Alkalimetallsalzes, z.B. des Natrium- oder Kaliumsalzes ein. Dabei kann man bei erniedrigter, gewöhnlicher oder erhöhter Temperatur arbeiten.

Weiterhin kann man in Verbindungen der Formel I, worin R_1 ein durch eine Aminogruppe oder durch einen, eine Aminogruppe enthaltenden Substituenten substituierter Arylrest und/oder Ph einen eine Aminogruppe enthaltenden o-Phenylrest bedeutet, ist, die genannte(n) Aminogruppe(n) acylieren, wie z.B. durch Umsetzung mit einem Acylierungsmittel.

Als Acylierungsmittel kommen Carbonsäuren, beispielsweise aliphatische, araliphatische oder cycloaliphatische Carbonsäuren, vorzugsweise in Form ihrer funktionellen Derivate, wie Halogenide, insbesondere Chloride, oder Anhydride, z.B. reine oder gemischte Anhydride, oder innere Anhydride, wie Ketone, in Betracht.

Ferner kann man in Verbindungen der Formel I, die Hydroxylgruppen enthalten, diese acylieren (verestern). Die Acylierung erfolgt in üblicher Weise, z.B. durch Umsetzung mit Carbonsäuren, vorteilhaft in Form ihrer reaktionsfähigen funktionellen Derivate, wie Säurehalogenide, z.B. Chloride, Ester, insbesondere Ester mit niederen Alkanolen, wie Methanol und Äthanol, oder aktivierte Ester wie Cyanmethylester, oder reine oder gemischte Anhydride, z.B. gemischte Anhydride mit Kohlensäuremonoalkylestern wie Kohlensäuremonoäthyl- und -isobutylester.

In Verbindungen der Formel I, die eine acylierte Hydroxyl- oder Aminogruppe enthalten, kann man diese in üblicher Weise zur freien Hydroxyl- bzw. Aminogruppe spalten, insbesondere hydrolytisch, je nach Zweckmäßigkeit sauer oder basisch katalysiert, z.B. mit anorganischen Säuren oder Alkalilaugen (Basen), z.B. mit Salzsäure oder mit Natronlauge. Sollte eine solche Spaltung bereits im Verlauf einer der obigen Herstellungsmethoden eintreten, so kann eine erhaltene freie Hydroxyl- oder Aminogruppe gegebenenfalls wie oben beschrieben acyliert werden.

Ferner kann in Verbindungen der Formel I, welche Substituenten mit einer C-C-Doppel- oder -Dreifach-Bindung enthalten, die C-C-Doppel- bzw. -Dreifach-Bindung durch katalytische Hydrierung, wie durch Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, beispielsweise Nickel, Platin oder Palladium, wie Raney-Nickel, Platinschwarz oder Palladium auf Aktivkohle, in eine C-C-Einfach-Bindung überführt werden. Dabei muss darauf geachtet werden, dass andere reduzierbare Gruppen, nicht angegriffen werden.

In Verbindungen der Formel I, welche Substituenten mit einer C-C-Dreifachbindung enthalten, kann diese ferner lediglich zu einer C-C-Doppelbindung und wenn erwünscht stereospezifisch zu einer C-C-cis- oder C-C-trans-Doppelbindung reduziert werden. Die Reduktion einer C-C-Dreifachbindung zu einer C-C-Doppelbindung kann beispielsweise durch Hydrierung mit 1 Mol Wasserstoff in Gegenwart eines weniger aktiven Hydrierungskatalysators, wie Eisen oder Palladium, beispielsweise Raney-Eisen oder Palladium auf Bariumsulfat, insbesondere bei erhöhter Temperatur, erfolgen. Die Reduktion zu einer C-C-cis-Doppelbindung kann beispielsweise mittels 1 Mol Wasserstoff in Gegenwart eines desaktivierten Katalysators, wie Palladium auf Tierkohle in Gegenwart von Chinolin, Palladium auf Calciumcarbonat in Gegenwart von Bleisalzen, oder auch Raney-Nickel, erfolgen. Die Reduktion zu einer C-C-trans-Doppelbindung kann beispielsweise mittels Natrium in flüssigem Ammoniak erfolgen, wobei insbesondere mit Rücksicht auf eine Harnstoffgruppe kurze Reak-

tionszeiten und kein Überschuss an Reduktionsmittel angewendet werden, und wobei gegebenenfalls ein Ammoniumhalogenid, wie Ammoniumchlorid, als Katalysator zugegeben wird.

In erhaltenen Verbindungen der Formel I die eine α -Aralkylamino- oder α -Aralkoxycarbonylaminogruppe bzw. eine α -Aralkoxy- oder α -Aralkoxycarbonyloxygruppe enthalten, kann man diese Reste zu freien Amino- bzw. Hydroxylgruppen spalten. α -Aralkyl ist dabei insbesondere Benzyl. Die Abspaltung kann in üblicher Weise erfolgen, insbesondere mittels Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie eines Palladium-, Platin- oder Nickelkatalysators.

In erhaltenen Verbindungen der Formel I, die an einem aromatischen Kern Nitrogruppen aufweisen, kann man diese zu Aminogruppen reduzieren.

Die Reduktion kann in üblicher Weise erfolgen, z.B. durch naszierenden Wasserstoff (z.B. mit Eisen und Salzsäure oder mit Aluminiumamalgam) oder mit katalytisch erregtem Wasserstoff, wie Wasserstoff in Gegenwart von Platin-, Nickel- oder Palladiumkatalysatoren.

Ferner kann man Verbindungen der Formel I, in denen R_3 und R_4 zusammen für eine Oxogruppe stehen, zu Verbindungen reduzieren, worin R_3 für Hydroxyl und R_4 für Wasserstoff steht.

Die Reduktion der Oxogruppe erfolgt in üblicher Weise, z.B. durch metallische Reduktion, wie durch Behandeln mit Natrium in Alkohol, oder mit komplexen Metallhydriden, wie Natriumborhydrid, oder durch katalytisch erregten Wasserstoff, z.B. Wasserstoff in Gegenwart eines Platin-, Palladium-, Nickel- oder Kupferkatalysators, wie Platinoxid, Palladiumkohle, Raney-Nickel oder Kupferchromit. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Anwesenheit von Verdünnungs- und/oder Lösungsmitteln, bei tiefer, gewöhnlicher oder erhöhter Temperatur, im offenen oder im geschlossenen Gefäß unter Druck.

Die Reduktion der Oxogruppe kann auch nach der Meerwein-Ponndorf-Verley-Methode erfolgen. So kann man beispielsweise die Oxoverbindung in üblicher Weise mit einem niederen Alkanol wie Isopropanol in Gegenwart eines entsprechenden Alkanolats, wie Aluminiumisopropylat, behandeln.

Ferner kann man in Verbindungen der Formel I, worin R_3 für Hydroxyl steht die Hydroxylgruppe abspalten. Man erhält so Verbindungen, in denen R_3 und R_5 für eine zweite Bindung stehen.

Die Abspaltung kann in üblicher Weise erfolgen, z.B. durch Behandlung mit starken Säuren, wie Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, konzentrierter Salzsäure, Oxalsäure oder andere wasserabspaltenden Mitteln, wie Phosphorpentoxid, Zinkchlorid oder Bortrioxid. Gegebenenfalls entfernt man das Wasser mittels eines Wasserabscheiders. Beispielsweise kann man die Reaktion in einem siedenden Kohlenwasserstoff, wie Benzol oder Toluol durchführen.

Ferner kann man Verbindungen der Formel I, worin R_3 für Hydroxyl steht, die Hydroxylgruppe durch Wasserstoff ersetzen. Dies kann beispielsweise durch katalytische Hydrierung geschehen.

Ferner kann man in Verbindungen der Formel I, worin R_3 und R_5 für eine zweite Bindung stehen, zu Verbindungen hydrieren, in denen R_3 und R_5 für Wasserstoffatome stehen. Dies kann insbesondere durch katalytische Hydrierung erfolgen.

Die katalytische Hydrierung kann in üblicher Weise durchgeführt werden, insbesondere mittels Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie eines Palladium-, Platin- oder Nickelkatalysators.

Die genannten Reaktionen können gegebenenfalls gleichzeitig oder nacheinander und in beliebiger Reihenfolge durch-

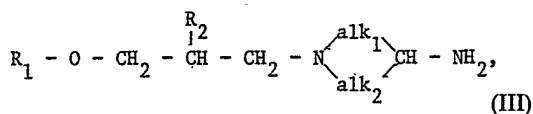
geführt werden.

Die genannten Reaktionen können in üblicher Weise in An- oder Abwesenheit von Lösungs- oder Verdünnungsmitteln, sauren oder basischen Kondensationsmitteln und/oder Katalysatoren bei erniedrigter, gewöhnlicher oder erhöhter Temperatur, gegebenenfalls im geschlossenen Gefäß unter erhöhtem Druck und/oder unter einer Inertgasatmosphäre durchgeführt werden.

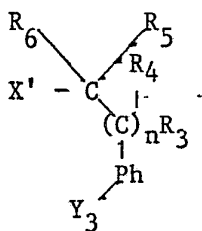
Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen erhält man die Endstoffe in freier Form oder in der ebenfalls in der Erfindung inbegriffenen Form ihrer Säureadditionssalze. So können beispielsweise basische, neutrale oder gemischte Salze, gegebenenfalls auch Hemi-, Mono-, Sesqui- oder Polyhydrate davon, erhalten werden. Die Säureadditionssalze der neuen Verbindungen können in an sich bekannter Weise in die freie Verbindung übergeführt werden, z.B. mit basischen Mitteln, wie Alkalien oder Ionenaustauschern. Andererseits können die erhaltenen freien Basen mit organischen oder anorganischen Säuren Salze bilden. Zur Herstellung von Säureadditionssalzen werden insbesondere solche Säuren verwendet, die zur Bildung von therapeutisch verwendbaren Salzen geeignet sind. Als solche Säuren seien beispielsweise genannt: Halogenwasserstoffsäuren, z.B. Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäuren, z.B. Schwefelsäure, Phosphorsäuren, Salpetersäure, Perchlorsäure, aliphatische, alicyclische, aromatische oder heterocyclische Carbon- oder Sulfonsäuren, wie Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Äpfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Malein-, Hydroxymalein- oder Brenztraubensäure-, Fumar-, Benzoe-, p-Aminobenzoe-, Anthranil-, p-Hydroxybenzoe-, Salicyl- oder p-Aminosalicylsäure, Embonsäure, Methansulfon-, Äthansulfon-, Hydroxyäthansulfon-, Äthylensulfonsäure; Halogenbenzolsulfon-, Toluolsulfon-, Naphthalinsulfonsäure oder Sulfanilsäure; Methionin, Tryptophan, Lysin oder Arginin.

Diese oder andere Salze der neuen Verbindungen, wie z.B. die Pikrate, können auch zur Reinigung der erhaltenen freien Basen dienen, indem man die freien Basen in Salze überführt, diese abtrennt und aus den Salzen wiederum die Basen freimacht. Infolge der engen Beziehungen zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind im Vorausgegangenen und nachfolgend unter den freien Verbindungen sinn- und zweckmässig gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze zu verstehen.

Ausgangsverbindungen der Formel II können erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel III



worin R_1 , R_2 , alk_1 und alk_2 die angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel



umsetzt, worin n , R_3 , R_4 , R_5 und R_6 die angegebenen Bedeutungen haben, und X' eine reaktionsfähige veresterte Hydroxylgruppe und Y_3 eine freie oder vorzugsweise eine eine Oxogruppe enthaltende funktionell abgewandelte Carboxylgruppe

bedeuten. Dabei entsteht eine Verbindung der Formel II. Die Umsetzung kann in üblicher Weise durchgeführt werden, z.B. wie oben für die intramolekularen Kondensationen beschrieben.

Die neuen Verbindungen können je nach der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen als optische Antipoden oder Razemate oder, sofern sie mindestens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten, auch als Razematgemische und/oder als reine geometrische Isomere oder als Gemische derselben (Isomerengemische) vorliegen.

Erhaltene Isomerengemische können aufgrund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die beiden reinen geometrischen Isomeren aufgetrennt werden, beispielsweise durch Chromatographie an einer geeigneten stationären Phase, wie mit einer komplexbildenden Schwermetallverbindung, z.B. mit einer Silberverbindung, vorbehandeltem Kieselgel oder Aluminiumoxid, oder durch Bildung einer Schwermetalladditionsverbindung, z.B. des Silbernitrat-Komplexes, Trennung derselben in die Additionsverbindungen der reinen Isomeren, z.B. durch fraktionierte Kristallisation, und anschliessende Freisetzung der reinen Isomeren.

Erhaltene reine Isomere, z.B. trans-Isomere, können in üblicher Weise, z.B. photochemisch, beispielsweise durch Bestrahlen mit Licht geeigneter Wellenlänge, vorteilhaft in einem geeigneten Lösungsmittel, wie einem aliphatischen Kohlenwasserstoff, oder in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, in die jeweils entgegengesetzt konfigurierten Isomeren, z.B. in die cis-Isomeren, umgewandelt werden.

Razematgemische können aufgrund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die beiden stereoisomeren (diastereomeren) reinen Razemate aufgetrennt werden, beispielsweise durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

Erhaltene Razemate lassen sich nach bekannten Methoden, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe von Mikroorganismen oder durch Umsetzen mit einer mit der razemischen Verbindung Salze bildenden optisch aktiven Säure und Trennung der auf diese Weise erhaltenen Salze, z.B. aufgrund ihrer verschiedenen Löslichkeiten, in die Diastereomeren, aus denen die Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können, zerlegen. Besonders gebräuchliche optisch aktive Säuren sind z.B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Di-o-Toluolweinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure oder Chinasäure. Vorteilhaft isoliert man den wirksamen L-Antipoden.

Die neuen Verbindungen können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate, Verwendung finden, welche sie oder ihre Salze in Mischung mit einem z.B. für die enterale, z.B. orale, oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen, organischen oder anorganischen, festen oder flüssigen Trägermaterial enthalten. Für die Bildung derselben kommen solche Stoffe in Frage, die mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, z.B. Wasser, Gelatine, Milchk Zucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Gummi, Polyalkylenglykole, Vaseline, Cholesterin oder andere bekannte Arzneimitteltäger. Die pharmazeutischen Präparate können z.B. als Tabletten, Dragées, Kapseln, Suppositorien, Salben, Crèmen oder in flüssiger Form als Lösungen (z.B. als Elixier oder Sirup), Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und bzw. oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten. Die Präparate welche auch in der Veterinärmedizin Verwendung finden können, werden nach üblichen Methoden gewonnen.

Die Dosierung der neuen Verbindungen hängt von der Art der zu behandelnden Zustände und von den individuellen Bedürfnissen ab. Beispielsweise kann man die neuen Verbindungen einem Warmblütler von ungefähr 75 kg Körpergewicht in einer täglichen Dosis von etwa 5-100 mg, insbesondere etwa 5-60 mg verabreichen.

Die neuen Verbindungen können auch vorteilhafterweise in Kombination mit anderen Antihypertensiva und/oder Diuretika in pharmazeutischen Präparaten verwendet werden.

Als antihypertensiv wirksame Verbindungen kommen insbesondere solche vom Typ der α -Amino- β -hydroxyphenyl-propionsäure, der β -Amino- β -alkoxyphenyl-propionsäure, und besonders der Hydrazinopyridazine und der Sympathikolytika in Betracht.

Geeignete Diuretika sind Stoffe, die sowohl durch renale als auch durch extrarenale Wirkung auf die Gewebe die Diurese erhöhen. Dabei kommen Substanzen mit hemmender Wirkung auf die Rückresorption im Tubulus, wie z.B. besonders Saluretika sowie Äthacrinaure und deren Analoge in Betracht.

Insbesondere geeignet sind Benzothiadiazin-Derivate, wie Thiazide und Hydrothiazide, Benzolsulfonamide, Phenoxyessigsäuren, Benzofuran-2-carbonsäuren und Benzofuran-2,3-dihydro-2-carbonsäuren.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung ohne sie jedoch einzuschränken. Die Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1

Zu 4,1 g 1-(3-o-Methoxyphenoxy)-2-hydroxy-(propyl)-4-amino-piperidin und 3 g Kaliumhydroxid in 50 ml Aceton wird eine Lösung von 2,6 g 2-(2-Chloräthyl)-benzoylchlorid in 50 ml Aceton zugetropft, und das erhaltene Reaktionsgemisch 9 Stunden am Rückfluss erhitzt. Man filtriert das ausgefallene Material ab und dampft das Filtrat zur Trockne ein. Das hierbei anfallende Öl wird mit 2-n Salzsäure versetzt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die gesammelten Auszüge werden getrocknet und eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man aus Methylenchlorid/Essigester um und erhält so das 2-[1-(3-o-Methoxy-phenoxy)-2-hydroxy-propyl]-4-piperidyl-3,4-dihydro-1(2H)-isochinolinon-hydrochlorid, Smp. 174 bis 176°.

Beispiel 2

In analoger Weise, wie unter Beispiel 1 beschrieben, erhält man unter Verwendung der jeweils äquivalenten Mengen an Ausgangsmaterial folgende Verbindung:

- a) 2-[1-(3-(o-Tolyloxy)-2-hydroxypropyl)-4-piperidyl]-3,4-dihydro-1(2H)-isochinolinon, Smp. 104-105°;
- b) 2-[1-(3-(o-Chlorphenoxy)-2-hydroxypropyl)-piperidyl-(4)]-3,4-dihydro-1(2H)-isochinolinon-maleat, Smp. 139-140°;
- c) 2-[1-(3-(p-(2-Methoxyäthyl)-phenoxy)-2-hydroxypropyl)-4-piperidyl]-3,4-dihydro-1(2H)-isochinolinon, Smp. 116-117°;
- d) 2-[1-(3-(o-Allyloxyphenoxy)-2-hydroxypropyl)-4-piperidyl]-3,4-dihydro-1(2H)-isochinolinon-fumarat, Smp. 145-146° (unter Zersetzung);
- e) 2-[1-(3-(β -Naphthoxy)-2-hydroxy-1-propyl)-piperidyl-(4)]-3,4-dihydro-1(2H)-isochinolinon, Smp. 181-183°;
- f) 2-[1-(3-(2-Methoxy-4-chlorphenoxy)-2-hydroxy-1-propyl)-piperidyl-(4)]-3,4-dihydro-1(2H)-isochinolinon, Smp. 210-212°;
- g) 2-[1-(3-(o-Cyanophenoxy)-2-hydroxy-1-propyl)-piperidyl-(4)]-3,4-dihydro-1(2H)-isochinolinon, Smp. 138-140°.

Beispiel 3

In analoger Weise, wie unter Beispiel 1 beschrieben, erhält man unter Verwendung der jeweils äquivalenten Mengen an

Ausgangsmaterial folgende Verbindungen:

- a) 1-[3-(2-Chlor-5-methylphenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-(1-oxo-isoinolono)-piperidin-hydrochlorid, Smp. 206-208°;
- b) 1-[3-(o-Allylphenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-(1-oxo-isoinolono)-piperidin-hydrochlorid, Smp. 205-207°;
- c) 1-[3-(2-Allyl-3-acetylaminophenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-(1-oxo-isoinolono)-piperidin-hydrochlorid, Smp. 177-180°;
- d) 1-[3-(2-Cyclohexylphenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-(1-oxo-isoinolono)-piperidin-hydrochlorid, Smp. 214-216°;
- e) 1-[3-(p-Carbamoylmethylphenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-(1-oxo-isoinolono)-piperidin-hydrochlorid, Smp. 266-270°;
- f) 1-[3-(2-Methoxy-3-methoxyphenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-(1-oxo-isoinolono)-piperidin-hydrochlorid, Smp. 161-163°;
- g) 1-[3-(o-Allyloxyphenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-(1-oxo-isoinolono)-piperidin-hydrochlorid, Smp. 185-186°;
- h) 1-[3-(o-Propargyloxyphenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-(1-oxo-isoinolono)-piperidin-hydrochlorid, Smp. 173-175°;
- i) 1-[3-(p-Bromphenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-(1-oxo-isoinolono)-piperidin-hydrochlorid, Smp. 253-257°;
- j) 1-[3-(o-Cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-(1-oxo-isoinolono)-piperidin-hydrochlorid, Smp. 203-205°;
- k) 1-[3-(5-Indanyloxy)-2-hydroxypropyl]-4-(1-oxo-isoinolono)-piperidin-hydrochlorid, Smp. 270-272°;
- l) 1-[3-(o-Methoxyphenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-(1-oxo-isoinolono)-piperidino-hydrochlorid, Smp. 172-174°;
- m) 1-[3-(o-Methoxyphenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-phthalimidopiperidin-maleinat, Smp. 201-202° (unter Zersetzung).

Beispiel 4

Eine Lösung von 8,1 g 2-[1-(3-(o-Methoxyphenoxy)-2-hydroxy-1-propyl)-piperidyl-(4)]-3,4-dihydro-1(2H)-isochinolinon-hydrochlorid und 5 g Pivaloylchlorid in 50 ml Pyridin wird während 1½ Stunden auf 100°C erwärmt und dann im Vakuum eingedampft. Den Rückstand stellt man mit alkoholischer Salzsäure sauer und dampft wiederum ein. Nach Umkristallisation aus Isopropanol erhält man das 2-[1-(3-(o-Methoxyphenoxy)-2-pivaloyloxy-1-propyl)-piperidyl-(4)]-3,4-dihydro-1(2H)-isochinolinon-hydrochlorid vom F. 232-234°C.

Beispiel 5

Zu einer Lösung von 3,96 g 1-[3-(o-Methoxyphenoxy)-2-hydroxypropyl]-4-(1-oxo-isoinolono)-piperidin (hergestellt aus dem Hydrochlorid durch Umsetzung mit 2-n-Natronlauge, Extrahieren mit einem Gemisch aus Äthylacetat und Eindampfen des Extrakts im Vakuum) und 2 ml Pyridin in 50 ml Methylenchlorid werden 1,32 g Pivaloylchlorid in 10 ml Methylenchlorid tropfenweise unter Rühren und Eiskühlung in einer Zeitspanne von 20 Minuten hinzugegeben. Das Rühren wird 48 Stunden bei Raumtemperatur, weitere 48 Stunden unter Rückflusstemperatur und anschließend nochmals 48 Stunden bei Raumtemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit einer 10%igen kalten, wässrigen Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird in 20 ml Äthanol gelöst, die Lösung mit Salzsäuregas gesättigtem Äthylacetat sauergestellt und der entstandene Niederschlag gesammelt. Der erhaltene Niederschlag wird in 50 ml heissem Äthanol, dem 50 ml Äthylacetat hinzugegeben werden, gelöst. Nach dem Kühlen der Lösung mit Eis wird der ausgefallene Niederschlag gesammelt. Man erhält das 1-[3-(o-Methoxyphenoxy)-2-pivaloyloxypropyl]-4-(1-oxo-isoinolono)-piperidin-hydrochlorid mit einem Smp. von 206-212°C.