

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

21 SET. 1977

CONCEDIDA
PATENTE DE INVENCION

(19) ES	(11) NUMERO 450.207	(10) A1
	(21) FECHA DE PRESENTACION 27.7.76	

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 599.551 682.682	(32) FECHA 28.7.75 3.5.76	(33) PAIS Estados Unidos " "
--	---------------------------------	------------------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D/A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS SALES DE 4,5-DIHI-DRO-2-ALCOXICARBONILAMINO-4-ARIL-IMIDAZOLES.

(71) SOLICITANTE (S)

SYNTEX (USA) INC.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

3401 Hillview Avenue, Palo Alto California 94304, Estados Unidos.

(72) INVENTOR (ES)

ADOLPH PETER ROSZKOWSKI, estadounidense; COLIN CHARLES BEARD, británico, CHARLES ALOIS DVORAK, estadounidense y KLAUS KURT WEINHARDT alemán, los cuales han cedido sus derechos a la firma solicitante.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU

1

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. La Invención

5

Esta invención se refiere a los 4,5-dihidro-2-alcoxicarbonilamino-4-(fenil y fenil sustituido)-imidazoles y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y a métodos para preparar tales compuestos. En un aspecto más, esta invención se refiere a los 4,5-dihidro-2-alcoxicarbonilamino-4-(fenil y fenilmonosustituido)-imidazoles y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y a métodos para preparar dichos compuestos. En un aspecto más aún, la invención se refiere a los 4,5-dihidro-2-alcoxicarbonilamino-4-(fenil disustituido)-imidazoles y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y a métodos para preparar tales compuestos. En otro aspecto, esta invención se refiere a los 4,5-dihidro-2-alcoxicarbonilamino-4-(metilendioxfenil)-imidazoles y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y a métodos para preparar tales compuestos.

10

15

20

Esta invención se refiere también a los métodos para tratar o mitigar padecimientos anormales relacionados con el sistema nervioso central, en mamíferos, v.g., depresión, ansiedad, convulsiones, espasmos y espasticidad músculo esqueléticos centralmente inducidos por la administración de los compuestos de la invención.

25

2. Conocimientos previos

Una discusión general de los padecimientos psicóticos y el uso de medicamentos psicotrópicos se pueden encontrar en The Pharmacological Basis of The-

30

1 rapentica, 4a. Edición, L.S. Goodman and A. Gilman eds.,
McMillan Co., Nueva York (1970).

5 En 1973 se describió un grupo de 2-amino-4-
aril-2-imidazolinas en el Journal of Medicinal Chemis-
try, Vol. 16, No. 8, página 901 (1973), principalmente
como agentes anti-hipertensivos pero también se proba-
ron para varias actividades biológicas incluyendo
cuando los compuestos invierten o evitan el efecto de
la reserpina en ratones. Esta publicación indica que
10 algunas 2-amino-4-aril-2-imidazolinas evitan el efecto
de la ptosis inducida por la reserpina, inducida por
la administración de 2 mg./kg. de reserpina, mientras
que otros fueron inactivos en esta prueba. En contras-
te con los compuestos descritos en el Journal of Medi-
15 cinal Chemistry, los compuestos de la presente inven-
ción son las 2-alcoxicarbonilamino-4-aril-2-imidazoli-
nas, varias de las que se han encontrado que exhiben
habilidad para invertir la hipotermia y ptosis induci-
da por 5 mg./kg. de reserpina en animales de laborato-
20 rio; dos métodos de ensayo bien aceptados para la iden-
tificación de compuestos de utilidad clínica en el
tratamiento de depresión endógena. Además, varios de
los compuestos de la presente invención muestran propie-
dades de tranquilizantes y/o sedantes débiles en ensa-
25 yos estimulatorios y/o tienen la habilidad de proteger
a los animales contra varias clases de estados de ata-
ques convulsivos inducidos experimentalmente y además
exhiben propiedades relajantes del sistema músculo es-
quelético que actúan centralmente. Este espectro de
30 actividades indica que los compuestos de la presente

1

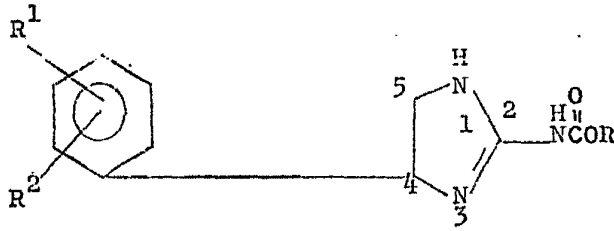
invención poseen una actividad singular que los hace diferentes de cualquiera de los agentes psicotrópicos comunmente conocidos.

SUMARIO

5

En resumen, los compuestos de la invención pueden representarse por la fórmula genérica siguiente:

10



(I)

15

donde R es alquilo inferior; uno de R¹ o R² es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, flúor, cloro, bromo, yodo o trifluorometilo y el otro es hidrógeno, o el mismo grupo como el otro de R¹ o R² y en donde R¹ y R² pueden estar en cualquier posición diferente en el anillo fenilo o R¹ y R² juntos forman metilendioxi y están en átomos de carbono adyacentes en el anillo fenilo.

20

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores también están comprendidas dentro del alcance de la invención.

25

En resumen, el proceso preferido de la invención consiste en hacer reaccionar una β-amino-β-(fenil sustituido o insustituido)-etilamina, o sal de la misma, teniendo el sustituyente de fenilo deseado con l-alcoxicarbonil o 1,3-bis-(alcoxi(inferior)carbonil) -S-metilisotiourea teniendo el sustituyente alcoxi deseado

30

1 para dar el compuesto correspondiente de fórmula I.

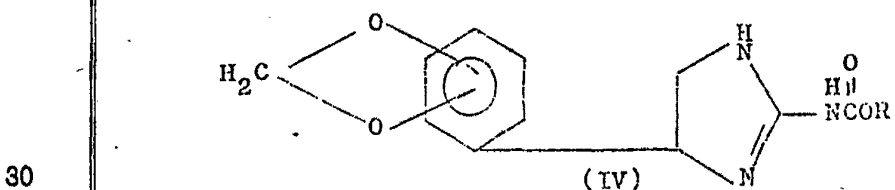
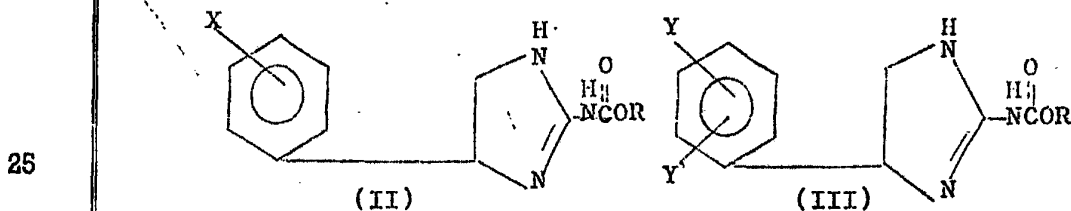
5 En resumen, un proceso alternativo de la invención consiste en hacer reaccionar un 2-amino-4,5-dihidro-4-(fenil sustituido o insustituido)-imidazol o una sal del mismo, teniendo el sustituyente fenilo deseado, con un carbonato de dialquilo inferior o cloroformiato de alquilo, teniendo el sustituyente alquilo deseado correspondiente a R en los compuestos de fórmula I, para dar el compuesto correspondiente de fórmula I.

10 En resumen, procesos adicionales de la invención comprenden métodos para mitigar o inhibir padecimientos psíquicos y/o padecimientos músculo esqueléticos inducidos centralmente y/o padecimientos de convulsiones, en mamíferos por la administración de una cantidad efectiva de los compuestos de la invención.

15 La invención se describe después.

DESCRIPCION ADICIONAL DE LA INVENCION Y REPRESENTACIONES PREFERIDAS

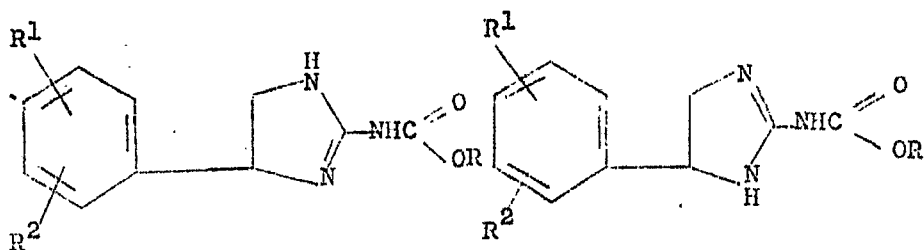
20 Los compuestos de la invención pueden representarse por las fórmulas sub-genéricas siguientes:



1 donde R es alquilo inferior; X es hidrógeno, hidroxí,
alquilo inferior, halo, trifluormetilo o alcoxi infe-
5 rior; cada uno de Y es hidroxí, flúor, cloro, bromo,
yodo, trifluormetilo o el mismo grupo alquilo inferior
o alcoxi inferior; y donde R e Y pueden estar en cual-
quier posición en el anillo fenilo y el grupo metilen-
dioxí de fórmula IV puede estar unido en cualquier par
de átomos de carbono adyacentes en el anillo fenilo.

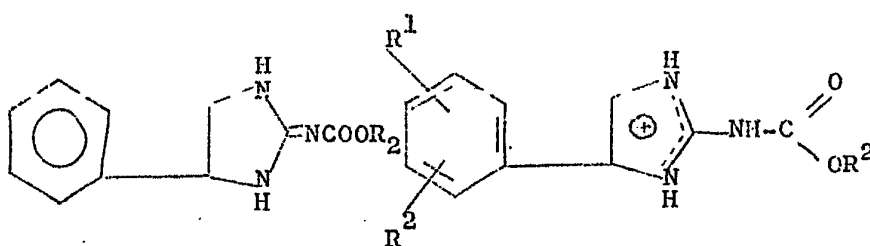
10 También están incluídas en la invención las
sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos
anteriores.

15 Los compuestos de la invención tienen un átomo
de carbono asimétrico (es decir, el átomo de carbono
del anillo imidazol al cual está unido el grupo fenilo)
y por lo tanto existen como isómeros ópticamente acti-
vos. Correspondientemente, se pretenden las fórmulas
anteriores para representar los isómeros ópticos indi-
viduales (+) y (-) respectivos, así como también mez-
20 clas de los mismos y de acuerdo con esto, los isómeros
individuales así como mezclas de los mismos (v.g., mez-
clas racémicas) están comprendidos dentro de la inven-
ción. También, aún cuando los compuestos de la inven-
ción se mostrarán y describirán aquí, con fines de
conveniencia, como 4,5-dihidro-4-fenil-imidazoles, los
25 compuestos de la invención pueden existir principal-
mente en cualquiera de las formas tautoméricas del
anillo (A:, B:, C:) o en la forma protonada, como la
estructura híbrida D:



A: 4-Fenilo

B: 5-Fenilo



C:

D: Anión \ominus

20

Por tanto, mientras que los compuestos de la invención se han ilustrado como 4,5-dihidro-4-fenilimidazoles, con fines de brevedad y conveniencia, debe entenderse que todas las formas anteriores de los compuestos están abarcadas dentro de la estructura y designaciones de la palabra fórmula y están comprendidas dentro de la invención.

25

Ilustraciones típicas de los compuestos de fórmula II pueden tenerse por referencia a los Ejemplos 1-3, 9-13 y 18. Los sustituyentes X preferidos son hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo (especialmente en la posición 2), alquilo de 1-6 carbonos (especialmente metilo y etilo), trifluorometilo, hidroxilo y alcoxi de 1-6 carbonos (particularmente en las posiciones 2 ó 4 y especialmente metoxi o etoxi). Preferiblemente R es metilo o etilo.

30

1 Representativos de los compuestos preferidos de fórmula II (y sus sales correspondientes farmacéuticamente aceptables) son:

4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-fenilimidazol;

5 4,5-dihidro-2-ctoxicarbonilamino-4-fenilimidazol;

4,5-dihidro-4-(3-fluorfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

4,5-dihidro-4-(2-fluorfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

10 4,5-dihidro-4-(4-fluorfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

4-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

15 4-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2-trifluorometilfenil)-imidazol;

4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(4-trifluorometilfenil)-imidazol;

20 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2-metilfenil)imidazol;

4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(3-metilfenil)imidazol;

25 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(4-metilfenil)imidazol; y

4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(3-metoxifenil)imidazol.

30 Ilustraciones típicas de los compuestos de fórmula III pueden tenerse por referencia a los Ejemplos 5-13. Los sustituyentes y preferidos son flúor,

1 cloro, alquilo de 1-6 átomos de carbono (especialmen-
te en las posiciones 2,6-, 2,5-, 2,4-, ó 2,3-, siendo
particularmente preferidos metilo y etilo), hidroxí,
alcoxi de 1-6 carbonos (especialmente en las posiciones
5 2,6- ó 2,4-), bromo (especialmente 2,6-) y yodo (espe-
cialmente 2,6-). Los sustituyentes R preferidos son
metilo y etilo, especialmente metilo. Representativos
de los compuestos preferidos de fórmula III (y sus sa-
les correspondientes farmacéuticamente aceptables)
10 son:
4,5-dihidro-4-(2,4-diclorofenil)-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;
4,5-dihidro-4-(2,6-diclorofenil)-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;
15 4,5-dihidro-4-(2,3-dimetilfenil)-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;
4,5-dihidro-4-(3,5-dimetilfenil)-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;
4,5-dihidro-4-(3,4-diclorofenil)-2-metoxicarbonila-
20 minoimidazol;
4,5-dihidro-4-(2,4-difluorfenil)-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;
4,5-dihidro-4-(3,4-difluorfenil)-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;
25 4,5-dihidro-4-(2,6-difluorfenil)-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;
4,5-dihidro-4-(2,5-difluorfenil)-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;
4,5-dihidro-4-(2,3-difluorfenil)-2-metoxicarbonila-
30 minoimidazol;

1

4,5-dihidro-4-(3,5-difluorfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

4,5-dihidro-4-(2,6-dimetilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol; y

5

4,5-dihidro-4-(2,4-dimetilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol.

4,5-dihidro-4-(2,6-dihidroxifenil)-2-etoxicarbonilaminoimidazol; y

10

4,5-dihidro-2-etoxicarbonilamino-4-(2,6-dimetoxifenil)-imidazol.

Ilustraciones típicas de los compuestos de fórmula IV pueden tenerse por referencia a los Ejemplos 4 y 9-12. Los sustituyentes preferidos R son metilo y etilo.

15

Los compuestos preferidos de fórmula IV (y sus sales correspondientes farmacéuticamente aceptables) son:

4,5-dihidro-4-(3,4-metilendioxfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

20

4,5-dihidro-4-(3,4-metilendioxfenil)-2-etoxicarbonilaminoimidazol; y

4,5-dihidro-4-(2,3-metilendioxfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol.

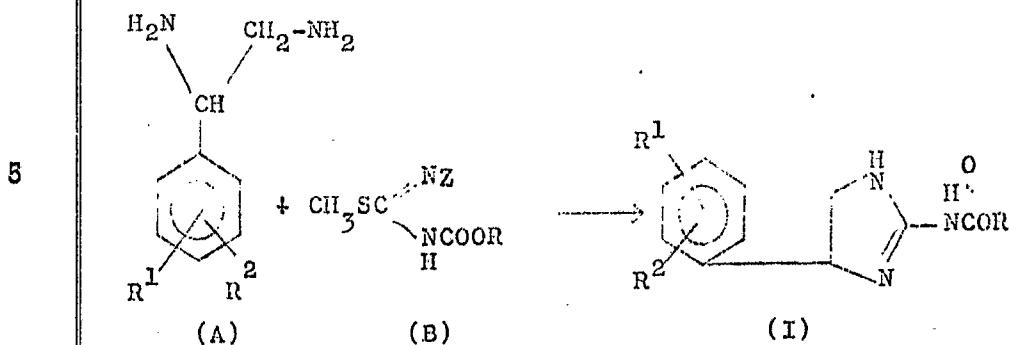
25

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son el clorhidrato, bromhidrato, nitrato, maleato y citrato y correspondientemente las sales particularmente preferidas son las sales correspondientes de este grupo de los compuestos preferidos descritos anteriormente.

30

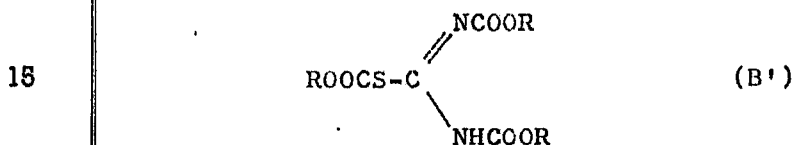
El proceso preferido, de la invención, puede

1 representarse por la ecuación de reacciones siguiente:



10 donde R, R¹ y R² son como se definió anteriormente, y Z es hidrógeno o el mismo grupo que -COOR.

En lugar del reactivo de fórmula B se puede usar el siguiente reactivo en una variante de la reacción:



en donde R es como se definió anteriormente.

20 Esta reacción o la variante puede efectuarse convenientemente por tratamiento del compuesto de fórmula A teniendo el sustituyente R¹ y R² deseado, o típicamente una sal de ácido del mismo, v.g., el clorhidrato, con el material de partida de fórmula B ó B' teniendo el sustituyente R deseado, en un disolvente adecuado. Típicamente, la reacción se lleva a cabo bajo condiciones alcalinas o ligeramente ácidas, de preferencia esencialmente neutras. Típicamente, cuando se usa una sal de ácido de fórmula A se agrega una cantidad suficiente de una base orgánica o inorgánica a la mezcla reaccionante ya sea antes o después de la adición

25

30 de uno o ambos reaccionantes para neutralizar toda o

1 parte de la fracción de la sal de ácido. Bases adecuadas que pueden usarse incluyen, por ejemplo, carbonatos o bicarbonatos o acetatos de metales alcalinos, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, acetato de sodio, alcóxidos inferiores de metales alcalinos, por ejemplo, metóxido de sodio, metóxido de potasio, t-butóxido de sodio, metóxido de litio y similares; metales alcalinos e hidróxidos alcalinotérreos, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio y similares y mezclas de los mismos. Bases orgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, piridina, trietilamina, diazabicyclononano y similares o mezclas de los mismos. Convenientemente, el disolvente es una mezcla de agua y uno o más disolventes orgánicos inertes. Los disolventes orgánicos inertes que pueden usarse incluyen, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, éter dietílico, cloroformo, benceno y similares y mezclas de los mismos. Típicamente la reacción se lleva a cabo a temperaturas dentro de la gama de aproximadamente 10 a 100°C, de preferencia alrededor de 50 a 75°C, durante aproximadamente media hora a 14 días. Típicamente, se usa una relación molar de aproximadamente 0,5 a 2, de preferencia alrededor de un mol del material de partida A por mol del material de partida B ó B'. Sin embargo, pueden usarse temperaturas, tiempos de reacción y proporciones molares superiores e inferiores a estas gamas. Las condiciones óptimas variarán, por supuesto, con los reaccionantes particulares y disolventes y pueden determinarse por experimentación de rutina. Los pro-

5

10

15

20

25

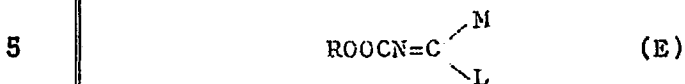
30

1 ductos de fórmula I pueden separarse de la mezcla reac-
cionante y se purifican además por procedimientos con-
vencionales, v.g., filtración, lavado, evaporación,
5 cristalización, etc. Ilustraciones no limitantes de
procedimientos de separación y purificación detalladas
pueden tenerse por referencia a los ejemplos estable-
cidos posteriormente.

10 Los materiales de partida de fórmulas B y
B' son compuestos conocidos y pueden prepararse de
acuerdo con procedimientos establecidos o, por ejem-
plo, por el procedimiento descrito posteriormente en
el Ejemplo 9 ó por modificaciones obvias de tales pro-
cedimientos (c.f. Solicitud de Patente Japonesa No.
15 50012087). Los compuestos de fórmula B pueden usarse
como los respectivos mono- (Z es H) o bis- (Z es COOR)
o como una mezcla de los mono- y bis- compuestos.
Convenientemente, el compuesto de fórmula B se prepa-
ra como una mezcla de los compuestos mono- (Z es H) y
bis- (Z es COOR) y la mezcla se usa entonces en la
20 reacción mencionada anteriormente, sin separación de
los mono- y bis- productos. Los materiales de parti-
da de fórmula A son también compuestos generalmente
conocidos y pueden prepararse de acuerdo con los pro-
cedimientos establecidos, ver, por ejemplo, los pro-
cedimientos descritos por W. L. Matier et al en el
25 Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 16. No. 8, pá-
gina 901 (1973) y por los procedimientos descritos
aquí en las preparaciones, o por modificaciones obvias
de tales procedimientos.

30 En una representación de proceso adicional,

1 los compuestos de la invención pueden prepararse por
tratamiento del compuesto de fórmula A con un compues-
to de la fórmula general:



donde R es como se definió anteriormente y M y L son
independientemente cloro, alcoxi inferior o alquiltio
inferior. El término "alcoxi inferior o alquiltio in-
ferior" se refiere a grupos que tienen de 1 hasta 6
10 átomos de carbono. La reacción se lleva a cabo de re-
ferencia en presencia de una base, tal como trietilami-
na, piridina, hidróxido de sodio, bicarbonato de sodio
o carbonato de sodio a 0-100°C, preferiblemente de
15 0 a 50°C.

Si uno de M o L es halógeno y el otro de M o
L es alcoxi inferior o alquiltio inferior, la reacción
se inicia primero en presencia de una base y se termina
a pH de 2 a 8 entre 0 y 150°C, preferiblemente de 20 a
20 120°C.

Si ambos, M y L, son alcoxi inferior o al-
quiltio inferior la reacción se lleva a cabo de 0 a
150°C, preferiblemente de 30 a 120°C, opcionalmente en
un disolvente tal como un alcanol inferior, acetonitri-
lo, ácido acético diluido, etilenglicol, tetrahidrofu-
25 rano, dioxano, benceno, tolueno, hidrocarburo haloge-
nado o agua. Es ventajoso usar disolventes que contengan
agua. La proporción de pH debe ser entre 2 y 8,
preferiblemente entre 2 y 5.

30 Los compuestos de fórmula E son compuestos

1 conocidos y pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en la Patente Alemana OLS 2438120.

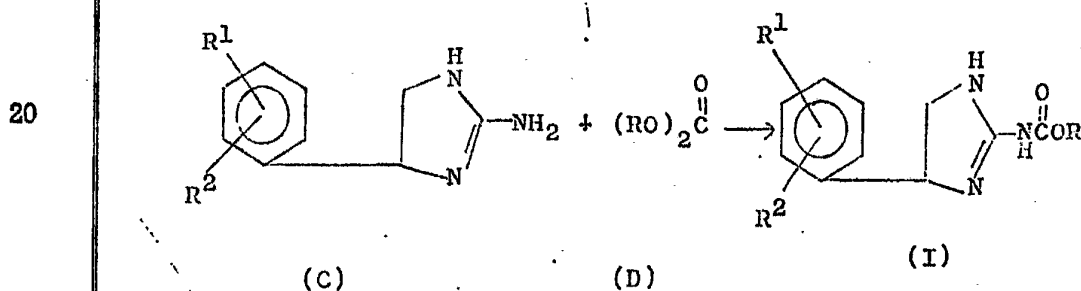
5 En una modificación adicional los compuestos de la invención pueden prepararse tratando el compuesto de fórmula A con un compuesto de la fórmula general:



10 donde R es como se definió anteriormente. Las condiciones de reacción son las mismas que se aplicaron con los compuestos de fórmula E (siendo ambos L y M alcoxi inferior o alquiltio inferior).

Los compuestos de fórmula F se describen también en la Patente Alemana OLS 2438120.

15 En una representación de proceso adicional, los compuestos de la invención pueden prepararse por la ecuación de reacciones siguientes:



25 en donde R, R¹ y R² son como se definió anteriormente.

30 Esta reacción puede efectuarse convenientemente a una temperatura apropiada, tratando el compuesto de fórmula C, teniendo el sustituyente R¹ y R² deseado, o típicamente una sal de ácido del mismo, v.g., el bromhidrato, con el material de partida de

1 fórmula D teniendo el sustituyente R deseado en un di-
solvente inerte o usando un exceso del compuesto D como
el disolvente. Una temperatura adecuada será de apro-
ximadamente 20°C a aproximadamente 120°C, preferible-
5 mente alrededor de 70°C a aproximadamente 100°C. Tí-
picamente, cuando se usa una sal de ácido del compues-
to C como el material de partida, la sal se trata an-
tes de la adición del compuesto D con una cantidad su-
ficiente de una base orgánica o inorgánica para libe-
10 rar la base libre. Bases adecuadas que pueden usarse
incluyen, por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos,
alcóxidos inferiores de metales alcalinos, por ejemplo,
metóxido de sodio, metóxido de potasio, t-butóxido de
15 sodio, metóxido de litio y similares; metales alcali-
nos e hidróxidos alcalinotérreos, por ejemplo, hidró-
xido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cal-
cio, etc., y mezclas de los mismos. Bases orgánicas
adecuadas, incluyen, por ejemplo, piridina, trietila-
mina, diazabicyclononano, y similares o mezclas de los
20 mismos. Los disolventes orgánicos inertes adecuados
que pueden usarse incluyen, por ejemplo, tolueno, dioxo-
no y similares y mezclas de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden prepa-
rarse también por reacción del compuesto de fórmula C,
25 teniendo los sustituyentes R¹ y R² deseados, a una tem-
peratura de aproximadamente -20°C a aproximadamente
20°C, preferiblemente alrededor de -5°C a aproximada-
mente 5°C con un cloroformiato de alquilo (ClCOOR),
teniendo el sustituyente R alquilo deseado en un di-
30 solvente orgánico inerte; v.g., acetona.

1 Los materiales de fórmula C también son com-
puestos conocidos y pueden prepararse de acuerdo con
procedimientos establecidos tales como, por ejemplo,
5 los descritos por Matier et al en el Journal of Medi-
cinal Chemistry, Vol. 16. No. 8, página 901 (1973) y
las Preparaciones aquí establecidas posteriormente o
modificaciones obvias de tales procedimientos.

10 Los isómeros ópticamente activos respecti-
vos de fórmula I pueden prepararse convenientemente
usando como material de partida el correspondiente isó-
mero ópticamente activo de fórmula A o C en los proce-
sos descritos anteriormente. Los isómeros ópticamente
15 activos de partida pueden obtenerse por resolución de
la mezcla (dl) correspondiente, aplicando procedimien-
tos de resolución convencionales, por ejemplo ver el
procedimiento descrito en Ann. Chem., Vol. 494, página
143 (1932).

20 Las sales farmacéuticamente aceptables de la
invención pueden prepararse convenientemente tratando
la base libre correspondiente de fórmula I, de la in-
vención, con un ácido o vía otros procedimientos con-
vencionales tales como, por ejemplo, intercambio de
iones. La base libre de fórmula I puede obtenerse tra-
tando el ion hidrógeno de la sal de adición correspon-
25 diente con una base orgánica o inorgánica adecuada tal
como aquellas usadas para liberar la base libre de una
sal del compuesto C.

30 Los compuestos de la invención son útiles co-
mo agentes psicotrópicos para tratamiento, mitigación
o prevención de padecimientos indeseables, en mamíferos,

1 relacionados con el sistema nervioso central tales como
depresión, ansiedad, convulsión y padecimientos de es-
pasmos y espasticidad músculo esqueléticos inducidos
centralmente requiriendo el CNS. La determinación ini-
5 cial del espectro de actividad psicotrópica, en mamífe-
ros, para un compuesto dado, puede, por ejemplo, obte-
nerse aplicando procedimientos experimentales de ruti-
na, por ejemplo, para la actividad anti-depresora, Askew,
Life Sciences, Vol. 2, página 725 (1963) and Vernier et
10 al, Fed. Proc., Vol. 21, página 419 (1962); para activi-
dad depresora o tranquilizante, Irwin "Animal and Cli-
nical Pharmacological Techniques" en Drug Evaluation,
editada por J. H. Nodine et al, páginas 36-54, Yearbook
Medical Publishers, Inc., Chicago (1964); para activi-
15 dad anticonvulsiva, Swinyard, J. of Amer, Phar. Assoc.,
Scientific Edition, Vol. 38, página 20 (1941); para ac-
tividad relajante músculo esquelética que actúa central-
mente (basada en la inhibición de transmisión polisi-
náptica), King and Unna, "The Action of Mephenesin and
20 Other Interneuron Depressants on the Brain Stem",
J. Pharmacol, Exp. Ther., Vol. 111, página 293 (1954)
and Kamijo and Koelle; Barnett and Fiore; Europ. J.
Pharmacol., Vol. 13, p. 239 (1971); Proceedings of the
Society for Experimental Biology in Medicine, Vol. 88,
25 páginas 565-568 (1955).

Basándose en determinaciones iniciales, los
compuestos que tienen utilidad como antidepresores
pueden representarse por la fórmula I (i) en donde R es
metilo; R¹ es hidrógeno, halo (especialmente flúor o
30 cloro), hidroxilo, metoxi o metilo; y R² es hidrógeno o

1 el mismo que R^1 cuando R^1 es flúor, cloro, metoxi o
hidroxi o (ii) en donde R es etilo y R^1 y R^2 son cada
uno independientemente hidrógeno o flúor o (iii) en
5 donde R^1 y R^2 son 2,6-dihalo y R es metilo. De estos,
los compuestos preferidos son aquellos en donde R es
metilo y cada uno de R^1 y R^2 es independientemente
fluoro o hidrógeno o R^1 y R^2 son 2,6-dihalo. Compues-
tos representativos incluyen los siguientes y sus sa-
les correspondientes farmacéuticamente aceptables:

- 10 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-fenilimidazol;
la LD_{50} para este compuesto en ratas, vía intra-
peritoneal es 316 (290-394) mg./kg.;
- 4,5-dihidro-4-(2,6-difluorofenil)-2-metoxicarboni-
laminoimidazol;
- 15 4,5-dihidro-4-(2,5-difluorofenil)-2-metoxicarboni-
laminoimidazol;
- 4,5-dihidro-4-(2,4-difluorofenil)-2-metoxicarboni-
laminoimidazol;
- 20 4,5-dihidro-4-(2,3-difluorofenil)-2-metoxicarboni-
laminoimidazol;
- 4,5-dihidro-4-(3,4-difluorofenil)-2-metoxicarboni-
laminoimidazol;
- 4,5-dihidro-4-(3,5-difluorofenil)-2-metoxicarboni-
laminoimidazol;
- 25 4,5-dihidro-4-(2-fluorofenil)-2-metoxicarbonilami-
noimidazol;
- 4,5-dihidro-4-(3-fluorofenil)-2-metoxicarbonilami-
noimidazol;
- 30 4,5-dihidro-4-(4-fluorofenil)-2-metoxicarbonilami-
noimidazol;

- 1 4-(2,6-diclorofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
- 4-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
- 5 4-(2,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
- 4-(2,3-diclorofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
- 4-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
- 10 4-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 4-(2,6-dibromofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
- 15 4-(2-bromofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
- 4-(3-bromofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
- 4,5-dihidro-4-(4-hidroxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
- 20 4-(2,5-dibromofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
- 4-(2,3-dibromofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
- 25 4,5-dihidro-4-(2,6-diyodofenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
- 4,5-dihidro-4-(2-yodofenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
- 30 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2-metilfenil)imidazol;

- 1 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(3-metilfenil)
imidazol;
- 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,6-dimetoxi-
fenil)imidazol;
- 5 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,5-dimetoxi-
fenil)imidazol;
- 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,4-dimetoxi-
fenil)imidazol;
- 10 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,3-dimetoxi-
fenil)imidazol;
- 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2-metoxifenil)
imidazol;
- 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,6-dietoxi-
fenil)imidazol;
- 15 2-etoxicarbonilamino-4-(2,6-difluorofenil)-4,5-
dihidroimidazol;
- 2-etoxicarbonilamino-4,5-dihidro-4-(3,4-dihidro-
xifenil)imidazol; y
- 2-etoxicarbonilamino-4,5-dihidro-4-(2,6-dimetoxi)
imidazol.
- 20
- Ciertos compuestos de esta invención son
útiles como anti-convulsivos, particularmente los
compuestos representados por la fórmula I en donde
R es metilo o etilo, y cada uno de R¹ y R² es inde-
pendientemente hidrógeno o flúor. Otros compuestos
que tienen actividad anti-convulsiva incluyen:
- 25 4-(3-clorofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonila-
minoimidazol; ,
- 30 4-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;

- 1 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,5-dimetilfenil)imidazol;
4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,4-dimetilfenil)imidazol;
- 5 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,3-dimetilfenil)imidazol;
4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(3,5-dimetilfenil)imidazol;
4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2-metilfenil)
- 10 imidazol;
4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(3-metilfenil)imidazol;
4,5-dihidro-4-(2-etilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
- 15 4,5-dihidro-4-(3-etilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol; y
4-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol.

20 Otros compuestos de esta invención tienen actividad como relajantes músculo esqueléticos que actúan centralmente, particularmente aquellos compuestos representados por la fórmula I donde R es metilo; R¹ es halo (especialmente cloro y flúor), alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, trifluormetilo, 3-metoxi, alcoxi de 2-6 átomos de carbono, preferiblemente en la

25 posición 2 ó 4; y R² es hidrógeno, o puede ser el mismo que R¹ cuando R¹ es halo (particularmente cloro), o alcoxi de 2-6 carbonos. Cuando R¹ y R² son alcoxi de 2-6 átomos de carbono, es preferible que los grupos

30 alcoxi estén en las posiciones 2,4- ó 2,6-. Compuestos

1 representativos que tienen actividad relajante músculo
esquelética inducida centralmente los cuales son útiles
para reducir o mitigar espasmos musculares inducidos
centralmente, en mamíferos, y profilácticamente para
5 prevenir o reducir la frecuencia o intensidad de tales
espasmos, incluyen los siguientes:

4,5-dihidro-4-(2-etilfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol;

4,5-dihidro-4-(3-etilfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol;

10

4,5-dihidro-4-(4-etilfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol;

4,5-dihidro-4-(2-isopropilfenil)-2-metoxicarboni-
laminoimidazol;

15

4,5-dihidro-4-(3-propilfenil)-2-metoxicarbonilami-
noimidazol;

4,5-dihidro-4-(4-propilfenil)-2-metoxicarbonilami-
noimidazol;

20

4,5-dihidro-4-(4-n-hexilfenil)-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;

4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2-trifluorme-
tilfenil)-imidazol;

4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(3-trifluorme-
tilfenil)-imidazol;

25

4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(4-trifluorme-
tilfenil)-imidazol;

4-(2,6-dietoxifenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol;

30

4-(2,5-dietoxifenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;

- 1 4-(2,4-dietoxifenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
- 4-(2-etoxifenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
- 5 4-(4-etoxifenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
- 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,4-n-propoxifenil)imidazol;
- 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,6-isopropoxifenil)-imidazol;
- 10 4-(2-n-butoxifenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
- 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(3-metoxifenil)imidazol;
- 15 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(3,4-metilendioxi)imidazol;
- 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2-metilfenil)imidazol;
- 4,5-dihidro-4-(3-fluorofenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
- 20 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(3-metilfenil)imidazol;
- 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(4-metilfenil)imidazol;
- 25 4,5-dihidro-2-etoxicarbonilamino-4-(4-isopropilfenil)imidazol;
- 4,5-dihidro-4-(4-isobutoxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
- 30 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,4-n-pentiloxifenol)-imidazol;

1 4,5-dihidro-4-(2,6-n-hexiloxifenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol;

4,5-dihidro-4-(2-isopentiloxifenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol; y

5 4,5-dihidro-4-(4-n-hexiloxifenil)-2-metoxicarboni-
laminoimidazol; Otros compuestos que tienen
actividad relajante muscular que actúan centralmente
incluyen:

10 2-isobutoxicarbonilamino-4,5-dihidro-4-fenilimidazol;
4-(2,6-dibromofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;

4,5-dihidro-4-(2-yodofenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol; y

15 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(3,5-dimetilfe-
nil)imidazol.

Ciertos de los compuestos de esta invención
producen un efecto neuroléptico (es decir, tranquili-
zante, sedante, hipnótico; etc.) en mamíferos. Algu-
nos compuestos son útiles como depresores y exhiben
20 actividad tranquilizante o sedante sin actividad anti-
depresora apreciable utilizándose, por lo tanto, en el
tratamiento de ansiedad o insomnio. Estos incluyen
compuestos de fórmula I en donde R es metilo, R¹ y R²
son H o alquilo de 2-6 carbonos en las posiciones 2,3-;
25 2,4-; 2,5-; ó 2,6-:

4,5-dihidro-4-(2,5-diyodofenil)-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;

4,5-dihidro-4-(2,4-diyodofenil)-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;

30 4,5-dihidro-4-(2,3-diyodofenil)-2-metoxicarbonila-

- 1 minoimidazol;
4-(3,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;
4,5-dihidro-4-(2,6-dietilfenil)-2-metoxicarbonila-
5 minoimidazol;
4,5-dihidro-4-(2,5-dietilfenil)-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;
4,5-dihidro-4-(2,4-dietilfenil)-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;
10 4,5-dihidro-4-(2,3-dietilfenil)-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;
4,5-dihidro-4-(2-etilfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol;
4,5-dihidro-4-(3-etilfenil)-2-metoxicarbonilamino-
15 imidazol;
4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,6-dipropil-
fenil)imidazol;
4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,5-dipropil-
fenil)imidazol;
20 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,4-dipropil-
fenil)imidazol;
4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,3-dipropil-
fenil)imidazol;
4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,5-dipropoxi-
25 fenil)imidazol;
4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,3-dipropoxi-
fenil)imidazol;
4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2-propilfenil)
imidazol;
30 4,5-dihidro-4-(2,5-dietoxifenil)-2-metoxicarbonila-

- 1 minoimidazol;
4,5-dihidro-4-(2-etoxifenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol;
4,5-dihidro-4-(2,3-dietoxifenil)-2-metoxicarbonila-
5 minoimidazol;
4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(3-metoxifenil)
imidazol;
4,5-dihidro-4-(2-metoxifenil)-2-metoxicarbonilami-
noimidazol;
10 4,5-dihidro-4-(2-yodofenil)-2-etoxicarbonilamino-
imidazol;
4,5-dihidro-4-(2,6-dietilfenil)-2-etoxicarbonilami-
noimidazol;
4,5-dihidro-4-(2,5-dietilfenil)-2-etoxicarbonilami-
15 noimidazol;
4,5-dihidro-4-(2,3-dietilfenil)-2-etoxicarbonilami-
noimidazol;
4,5-dihidro-4-(2-etilfenil)-2-etoxicarbonilaminoimi-
dazol;
20 4,5-dihidro-4-(2,5-dietoxifenil)-2-etoxicarbonila-
minoimidazol; y
4,5-dihidro-4-(2,5-dietoxifenil)-2-etoxicarbonila-
minoimidazol.

- 25 Otros compuestos muestran ambas activida-
des depresora y anti-depresora. Estos incluyen:
4,5-dihidro-4-(2,6-dietoxifenil)-2-metoxicarboni-
laminoimidazol;
4,5-dihidro-4-(2,6-diyodofenil)-2-metoxicarboni-
laminoimidazol;
30 4-(3,4-diclorofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarboni-

- 1 laminoimidazol;
4,5-dihidro-4-(2-yodofenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol;
4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,5-dimetoxi-
5 fenil)imidazol;
4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,3-dimetoxi-
fenil)imidazol;
4-(2,6-dibromofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;
10 4-(2,5-dibromofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;
4-(2,3-dibromofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;
15 4-(2,5-diclorofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;
4-(2,3-diclorofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonila-
minoimidazol;
4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2-metilfenil)
imidazol;
20 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(3-metilfenil)
imidazol; y
4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2-etilfenil)
imidazol;
4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(3-etilfenil)
25 imidazol.

30 Como se apreciará partiendo de la discusión anterior, varios de los compuestos exhiben un espectro mezclado de actividades y por lo tanto, un compuesto puede tener más de una utilidad. Dicho espectro mezclado de actividades se reconoce ahora por ser espe-

1 cialmente aconsejable en el tratamiento de algunos
desórdenes psicotr6picos puesto que tales padecimientos
son raras veces un fen6meno o sntomas puros. Por ejem
plo, basndose en pruebas de animales pequeos, el 4,5-
5 dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-fenilimidazol; 4,5-dihidro-4-(3-fluorofenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol; y
4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2-metilfenil)-imi-
dazol, exhiben una combinaci6n aconsejable de actividad
potente anti-depresora y actividad depresora moderada o
10 dbil y adem6s exhiben tambi6n igual actividad anti-con-
vulsiva. El 4-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol y 4-(2,6-diclorofenil)-4,5-dihidro-2-
metoxicarbonilaminoimidazol exhiben actividad anti-depre-
sora potente pero son sin actividad depresora apreciable,
15 en tanto que el 4,5-dihidro-2-etoxicarbonilamino-4-fenil-
imidazol exhibe actividad anti-depresora moderada, sin
actividad depresora o tranquilizante apreciable y exhibe
adem6s actividad anticonvulsiva.

20 En general, la dosis preferida depende del
sujeto y padecimiento particular que est6 siendo trata-
do y puede variar dentro de lmites extensos tales como,
por ejemplo, entre 0,01 y 200 mg. por kg. de peso cor-
poral por da. Generalmente, cuando se administran los
compuestos como antidepresores, se pueden administrar
25 en la misma forma que la imipramina. Cuando los com-
puestos se administran como anti-convulsivos, es mejor
administrarlos profil6cticamente para prevenir o redu-
cir la incidencia y/o severidad de convulsiones en ma-
mferos que est6n sujetos a convulsiones las cuales son
etiop6ticas al sistema nervioso central. Los compuestos
30

1 pueden administrarse oral, rectal o parenteralmente (por
ejemplo, por inyección intravenosa, intraperitoneal o
intramuscular). Cuando los compuestos se administran
parenteralmente, por supuesto, se administraran en for-
5 mas de dosificaciones líquidas aún cuando administrados
oral o rectalmente pueden ser en formas sólida y líquida.
Típicamente, las formas de dosificación comprenden
los compuestos en un vehículo farmacéuticamente acepta-
ble, formulado de preferencia en forma de dosis unita-
10 ria para facilitar la administración simple de dosis pre-
cisas. La forma de dosificación puede contener opcional-
mente otros medicamentos compatibles y preservativos,
agentes emulsificantes y agentes humectantes y agentes
buffer. Las formas de dosificaciones líquidas inclu-
15 yen, por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones,
jarabes, elixires, etc. Los vehículos líquidos, inclu-
yen, por ejemplo, agua, solución salina, etc. Las formas
de dosificaciones sólidas incluyen, por ejemplo, table-
tas, polvos, cápsulas, píldoras, etc. Los vehículos só-
20 lidos adecuados incluyen, por ejemplo, almidón, lactosa,
sacarina sódica, bisulfito de sodio y similares, y
vehículos de supositorios convencionales, v.g., polieti-
lenglicol, polisorbato, ácido esteárico, estearato gli-
cólico, carbowax, etc., de calidad farmacéutica.

25 Definiciones.

Los términos siguientes, como se usan antes y
después, tienen los siguientes significados a menos que
se establezca expresamente lo contrario. El término
"alquilo inferior" se refiere a los alquilos que tienen
30 de uno a seis átomos de carbono e incluye ambos alquilos

1 de cadena recta y ramificada, tales como, por ejemplo,
metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, pentilo, n-hexilo,
isohexilo, etc. El término "alcoxi inferior" se refie-
5 re a los grupos alcoxi que tienen de uno a seis átomos
de carbono y pueden representarse como el grupo -OR'
en donde R' es alquilo inferior como se definió ante-
riormente. El término "halo" se refiere al radical
fluoro, cloro, bromo y yodo. El término "sales farma-
céticamente aceptables" se refiere a aquellas sales
10 del compuesto original que no afectan en forma adversa
significativamente las propiedades farmacéuticas (v.g.,
toxicidad, efectividad, etc.), del compuesto original
tales como, por ejemplo, aquellos usados convencional-
mente en el arte farmacéutico. Las sales farmacéutica-
15 mente aceptables de la presente invención son las sales
de adición del anión hidrógeno farmacéuticamente acep-
tables de los compuestos de fórmula I. Sales de adición
del anión hidrógeno farmacéuticamente aceptables inclu-
yen (expresadas con respecto al anión), por ejemplo,
20 sales inorgánicas tales como, por ejemplo, cloruro, bro-
muro, yoduro, sulfato, fosfato, nitrato, etc., o sales
orgánicas tales como, por ejemplo, acetato, benzoato,
lactato, propionato, butirato, valerato, tartrato, ma-
leato, fumarato, citrato, succinato, tosilato, ascorbato,
25 palmitato, gliconato, adípato y similares.

El término "temperatura ambiente" se refiere
aproximadamente a 20°C y todas las temperaturas y pro-
porciones de temperatura se refieren a grados centígra-
dos. Todos los porcentajes se refieren a porcentajes
30 en peso y el término cantidad equivalente molar se re-

1 fiere a una cantidad equivalente estequiométricamente al otro reactivo en la reacción de referencia.

5 Puede tenerse una comprensión adicional de la invención a partir de las preparaciones y ejemplos no limitantes siguientes, en donde a menos que se establezca lo contrario, se usan los racematos como materiales de partida y correspondientemente, se obtienen como productos mezclas racémicas.

PREPARACION 1

10 Esta preparación ilustra métodos para preparar β -amino- β -fenil (o fenil sustituido)-etilaminas. En esta preparación se diluyen aproximadamente 145 ml. de ácido clorhídrico concentrado con 500 ml. de agua y en este ácido se disuelven 180 g. de bencilamina.

15 La solución se enfría en un baño de hielo bajo agitación y se le agregan 250 g. de 4-isopropilbenzaldehído, seguido de 83 g. de cianuro de sodio en 3 porciones. La temperatura de reacción no se permitió que subiera de 35°C y se agitó finalmente durante la noche a temperatura ambiente.

20

Los materiales orgánicos se extrajeron con benceno y la fase bencénica se separó de la fase acuosa. El benceno se eliminó bajo presión reducida y el residuo aceitoso se disolvió en una mezcla de 1,5 litros de éter y 0,5 litros de isopropanol, partiendo de esta solución de 400 g. del clorhidrato de 4-bencilamino-4-isopropilfenilacetónitrilo crudo se precipitó por adición de 150 ml. de ácido clorhídrico concentrado. Entonces este material crudo se disuelve en 4 litros de etanol caliente y la solución etanólica se

25

30

1 concentra bajo presión reducida a 1,5 litros produciendo
166 g., p.f. 133-136°C de α -bencilamino-(4-isopropilfe-
5 nil)acetonitrilo. La amina libre se libera de la sal por
la adición de hidróxido de sodio acuoso diluido y se ex-
trae con benceno. La solución bencénica se seca sobre
carbonato de potasio, se filtra y el disolvente se elimi-
na bajopresión reducida. El residuo aceitoso remanente
se disuelve en aproximadamente 500 ml. de éter y esta so-
lución se mezcla con 41 g. de hidruro de litio y aluminio
10 en un litro de éter enfriado externamente (baño de meta-
nol-hielo). La mezcla se deja entonces calentar a tempe-
ratura ambiente y se agita durante la noche (aproximada-
mente 16 horas). La mezcla se trabaja entonces por la adi-
ción sucesiva, gota a gota, de 1) 40 ml. de agua; 2) 42
15 ml. de hidróxido de sodio acuoso al 15% en peso; y 3) 75
ml. de agua. El material sólido inorgánico se elimina
por filtración y se agrega una mezcla de 120 ml. de ácido
clorhídrico concentrado y 300 ml. de isopropanol al fil-
trado resultante en la precipitación de β -bencilamino- β -
20 (4-isopropilfenil)-etilamina como su clorhidrato, el cual
se recoge por filtración y seca al vacío para producir
67 g., p.f. 240-243°C.

Los 67 g. del diclorhidrato de β -bencilamino
- β -(4-isopropilfenil)-etilamina se disuelven en 250 ml.
25 de agua y esta solución se combina primero con una sus-
pensión espesa de 3 g. de paladio sobre carbón al 5% en
peso en algunos mililitros de agua, y después con 200 ml.
de metanol. Esta mezcla se hidrogena a presión atmosfé-
rica. Cuando se consume una cantidad de hidrógeno equi-
30 valente estequiométricamente a la cantidad requerida pa-

1 ra reemplazar el grupo bencilo por hidrógeno, se des-
continúa la hidrogenólisis y se filtra el catalizador
de paladio sobre carbón. El filtrado se concentra a
5 sequedad y el residuo sólido se tritura con éter, se
recoge y seca al vacío para producir 42,5 g. del di-
clorhidrato de β -amino- β -(4-isopropilfenil)-etilamina,
p.f. 286-288°C.

10 Similarmente, siguiendo el mismo procedimien-
to pero usando el benzaldehido o benzaldehido sustituido
correspondiente como material de partida en lugar del
4-isopropilbenzaldehido, se preparan respectivamente
los clorhidratos de los compuestos siguientes:

- β -amino-(4-isopropilfenil)-etilamina, p.f. 286-288°C;
- β -amino- β -feniletilamina, p.f. 308-310°C;
- 15 β -amino- β -(4-metilfenil)-etilamina; p.f. 318-319°C;
- β -amino- β -(2-metilfenil)-etilamina; p.f. 281-287°C;
- β -amino- β -(3-metilfenil)-etilamina; p.f. 281-287°C;
- β -amino- β -(2-etilfenil)-etilamina;
- β -amino- β -(3-etilfenil)-etilamina;
- 20 β -amino- β -(4-etilfenil)-etilamina;
- β -amino- β -(4-t-butilfenil)-etilamina;
- β -amino- β -(2-t-butilfenil)-etilamina;
- β -amino- β -(4-hexilfenil) etilamina; p.f. 215-230°C;
- β -amino- β -(3-hexilfenil) etilamina;
- 25 β -amino- β -(4-metoxifenil)-etilamina;
- β -amino- β -(3-metoxifenil)-etilamina; p.f. 250-254°C;
- β -amino- β -(2-metoxifenil)-etilamina;
- β -amino- β -(2-etoxifenil)-etilamina; p.f. 198-200°C;
- β -amino- β -(3-etoxifenil)-etilamina;
- 30 β -amino- β -(4-etoxifenil) etilamina;

- 1 β -amino- β -(4-isopropoxifenil)-etilamina;
 β -amino- β -(3-t-butoxifenil)-etilamina;
 β -amino- β -(3-pentoxifenil)-etilamina;
 β -amino- β -(4-fluorofenil)-etilamina;
- 5 β -amino- β -(3-fluorofenil)-etilamina; p.f.280-285^oC;
 β -amino- β -(2-fluorofenil)-etilamina; p.f.260-263^oC;
 β -amino- β -(2-clorofenil)-etilamina; p.f. 297-303^oC;
 β -amino- β -(4-clorofenil)-etilamina; p.f. 292-294^oC;
 β -amino- β -(3-clorofenil)-etilamina;
- 10 β -amino- β -(2-bromofenil)-etilamina;
 β -amino- β -(4-bromofenil)-etilamina;
 β -amino- β -(3-yodofenil)-etilamina;
 β -amino- β -(4-yodofenil)-etilamina;
 β -amino- β -(4-trifluorometilfenil)-etilamina; p.f.
- 15 -245-255^oC;
 β -amino- β -(2-trifluorometilfenil)-etilamina;
 β -amino- β -(3-trifluorometilfenil)-etilamina;
 β -amino- β -(2,3-dimetilfenil)-etilamina;
 β -amino- β -(2,4-dimetilfenil)-etilamina;
- 20 β -amino- β -(2,5-dimetilfenil)-etilamina;p.f.332-334^oC;
 β -amino- β -(2,6-dimetilfenil)-etilamina;
 β -amino- β -(3,4-dimetilfenil)-etilamina;
 β -amino- β -(3,5-dimetilfenil)-etilamina;
- 25 β -amino- β -(3,4-di-t-butilfenil)-etilamina;
 β -amino- β -(2,6-di-t-butilfenil)-etilamina;
 β -amino- β -(3,5-di-t-butilfenil)-etilamina;
 β -amino- β -(2,5-di-n-hexilfenil)-etilamina;
 β -amino- β -(2,4-di-n-hexilfenil)-etilamina;
- 30 β -amino- β -(3,4-di-n-hexilfenil)-etilamina;
 β -amino- β -(2,4-dimetoxifenil)-etilamina;

- 1 β -amino- β -(2,3-dimetoxifenil)-etilamina;
 β -amino- β -(2,5-dimetoxifenil)-etilamina;
 β -amino- β -(2,6-dimetoxifenil)-etilamina;
 β -amino- β -(3,5-dimetoxifenil)-etilamina;p.f.291-294^oC;
- 5 β -amino- β -(2,5-diisopropoxifenil)-etilamina;
 β -amino- β -(2,4-diisopropoxifenil)-etilamina;
 β -amino- β -(3,4-diisopropoxifenil)-etilamina;
 β -amino- β -(2,6-di-n-hexoxifenil)-etilamina;
 β -amino- β -(3,4-di-n-hexoxifenil)-etilamina;
- 10 β -amino- β -(3,5-di-n-hexoxifenil)-etilamina;
 β -amino- β -(2,3-difluorofenil)-etilamina;
 β -amino- β -(2,4-difluorofenil)-etilamina;
 β -amino- β -(2,5-difluorofenil)-etilamina;p.f.298-302^oC;
 β -amino- β -(2,6-difluorofenil)-etilamina;
- 15 β -amino- β -(3,4-difluorofenil)-etilamina;
 β -amino- β -(3,5-difluorofenil)-etilamina;
 β -amino- β -(2,3-diclorofenil)-etilamina;
 β -amino- β -(2,5-diclorofenil)-etilamina; y
 β -amino- β -(2,6-diclorofenil)-etilamina;p.f.325-328^oC.

20

PREPARACION 2

25

Esta preparaci3n ilustra m3todos para preparar β -amino- β -fenil-(o fenil sustituido)etilaminas. En este ejemplo, se agitan durante 16 horas 51 g. de 3,4-metilen-dioxibenzaldehido en una suspensi3n espesa de 32 g. de cianuro de sodio y 35 g. de cloruro de amonio en 130 ml. de sulf3xido de dimetilo y 30 ml de agua. La mezcla resul tante se diluye con agua y despu3s se extrae con benceno. El extracto benc3nico se lava con agua y extrae entonces con 3cido clorh3drico acuoso 1N. Esta soluci3n ac3dica

30 se lava primero con 3ter y despu3s se hace alcalina por

1

la adición de hidróxido de sodio acuoso al 10% en peso. El producto se extrae con benceno. Cuando se evapora el benceno se obtienen 28 g. del α -amino-(3,4-metilendioxi-fenil)-acetonitrilo aceitoso. El raspado de este material bajo hexano produce solidificación del producto, p.f. 41-43,5°C.

5

10

Se prepara una solución conteniendo 28 g. de α -amino-(3,4-metilendioxi-fenil)acetonitrilo en 100 ml. de éter etílico y después se agrega a una solución agitada de 14 g. de hidruro de litio y aluminio en 400 ml. de éter. Durante esta adición la temperatura de la mezcla se conserva a 0°C. La agitación se continúa mientras que la mezcla reaccionante se deja calentar a temperatura ambiente. Después de 15-20 horas, la mezcla se elabora por adición sucesiva, gota a gota, de 1) 15 ml. de agua; 2) 15 ml. de hidróxido de sodio acuoso al 15%; y 3) 28 ml. de agua. La mezcla se agita hasta que se observa que el sólido cambia de color, de gris verdoso a cercano a blanco. El sólido se elimina primero por filtración y la β -amino- β -(3,4-metilendioxi-fenil)-etilamina se precipita del filtrado como su clorhidrato por la adición de 200 ml. de éter etílico conteniendo 14 g. de ácido clorhídrico. El precipitado se recoge por filtración y se seca al vacío; p.f. 265-268°C.

15

20

25

Similarmente, siguiendo el mismo procedimiento, pero usando los benzaldehídos correspondientes en lugar del 3,4-metilendioxi-benzaldehído, se preparan respectivamente los productos preparados en la Preparación 1.

30

PREPARACION 3.

Esta preparación ilustra métodos adicionales

1 para preparar β -amino- β -(fenil o fenil sustituido)-
etilamina y sales vía la β -bencilamino- β -(fenil o fe-
nil sustituido)-etilamina intermediaria. En este ejem-
5 plo, se disuelven 22 g. de bencilamina en 50 ml. de
agua y 17 ml. de ácido clorhídrico concentrado. La
solución se enfría a aproximadamente 0°C, en un baño
de hielo, y a ésta se le agregan primero 25 g. de 3-
fluoro-benzaldehído y después 10 g. de cianuro sódico.
10 Esta mezcla se agita entonces durante 17 horas a tem-
peratura ambiente y después se extrae con benceno. Se
separan las capas de la fase orgánica y agua y la or-
gánica (benceno) se lava primero con agua y después
se agita con ácido clorhídrico acuoso aproximadamente
15 al 10% en peso, para dar un precipitado cristalino
del clorhidrato de d-N-bencilamino-(3-fluorofenil)ace-
tonitrilo. Este producto intermediario se recoge y
se seca al vacío (36 g., p.f. 166-169°C). La amina
libre se libera de la sal por la adición de hidróxido
de sodio acuoso diluido y después se extrae en bence-
20 no. La solución bencénica se seca sobre carbonato de
potasio, se filtra y concentra por evaporación para
producir un residuo aceitoso que se disuelve entonces
en 80 ml. de éter etílico. Esta solución se mezcla
25 lentamente, por un período de dos horas, con una solu-
ción enfriada externamente (baño de metanol-hielo) de
10 g. de hidruro de litio y aluminio en 200 ml. de
éter etílico. La mezcla se deja calentar a temperatu-
ra ambiente y se agita durante aproximadamente 16 ho-
ras a esta temperatura. La mezcla se elabora entonces
30 por adición sucesiva, gota a gota, con agitación cons-

1 tante, de 1) 10 ml. de agua; 2) 10 ml. de hidróxido de
sodio acuoso al 15% en peso; y 3) 19 ml. de agua. Se
5 filtra para eliminar materiales inorgánicos sólidos.
Al filtrado se le agregan 25 ml. de ácido clorhídrico
concentrado y 200 ml. de etanol dando por resultado la
precipitación de la sal de β -bencilamino- β -(3-fluoro-
metil)etilamina la cual se recoge entonces por filtra-
ción y se seca al vacío produciendo 22 g. de este pro-
ducto, p.f. 238-241°C.

10 Los 22 g. del producto anterior, el clorhidra-
to, se agregan a una suspensión espesa conteniendo 1 g.
de paladio sobre carbón al 5% en peso en 250 ml. de
agua y 250 ml. de etanol y después se hidrogena a pro-
sición atmosférica. Cuando se consume una cantidad de
15 hidrógeno estequiométricamente equivalente a la canti-
dad requerida para reemplazar el grupo bencilo por hi-
drógeno, se discontinúa la hidrogenólisis y el catali-
zador de paladio sobre carbón se elimina por filtra-
ción. El filtrado se concentra a sequedad por evapora-
20 ción y después se somete a reflujo con aproximadamente
250 ml. de isopropanol durante aproximadamente media
hora. La suspensión espesa se enfría, se filtra y el
sólido colectado se seca al vacío para dar 10 g. del
clorhidrato de β -amino- β -(3-fluorofenil)-etilamina
25 crudo, p.f. 280-285°C.

30 Similarmente, siguiendo el mismo procedimien-
to usando los benzaldehidos correspondientes en lugar
del m-fluorobenzaldehido como materiales de partida,
se preparan respectivamente los compuestos producidos
en la Preparación 1.

EJEMPLO 1

Este ejemplo ilustra métodos de acuerdo con la invención para preparar los compuestos de la invención. En este ejemplo, se agregan 50 ml. de isopropanol y 2,15 g. de metóxido de sodio a una solución conteniendo 5,02 g. de diclorhidrato de β -amino- β -(4-isopropilfenil)-etilamina disuelto en 25 ml. de agua. La mezcla se agita durante 15 minutos y después se le agrega una solución conteniendo 4,12 g. de una mezcla de 1-mono- y 1,3-bis-(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea en 50 ml. de cloroformo y después se agita durante aproximadamente dos semanas a temperatura ambiente. La mezcla se concentra entonces por evaporación casi a sequedad y el residuo sólido se lava agitando con agua, se recoge y agita en 25 ml. de ácido clorhídrico acuoso 1N durante 1 hora. La mezcla resultante se lava con éter etílico, se trata entonces con bicarbonato de sodio acuoso y se filtra. El sólido recogido se agita entonces con agua destilada, se vuelve a filtrar y lavar en esta forma tres veces más, después se seca durante la noche a temperatura ambiente para producir 4,94 g. de producto crudo, p.f. 212-215°C. El producto crudo se purifica por recristalización de isopropanol para producir 3,29 g. del 4,5-dihidro-4-(4-isopropilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol; p.f. 213-215°C.

Similarmente, siguiendo el mismo procedimiento pero usando fenil sustituido o insustituido β -aminoetilaminas como materiales de partida correspondientes en lugar de la β -amino- β -(4-isopropilfe-

1 nil)-etilamina, se preparan respectivamente los compuestos siguientes:

4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-fenilimidazol;
p.f: 209-210°C;

5 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(4-metilfenil)imidazol; p.f. 205-207°C;

4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2-metilfenil)imidazol; p.f. 218-219°C;

10 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(3-metilfenil)imidazol; p.f. 182-183°C;

4,5-dihidro-4-(3-etilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

4,5-dihidro-4-(4-etilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

15 4-(4-t-butilfenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

4-(2-t-butilfenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

20 4,5-dihidro-4-(2-hexilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

4,5-dihidro-4-(3-hexilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol; y

4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(4-hexilfenil)imidazol; p.f. 188-189°C.

25 Similarmente, siguiendo el mismo procedimiento pero reemplazando respectivamente la mezcla de 1-mono-1,3-bis-(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea por las mezclas siguientes 1-mono y 1,3-bis-(etoxicarbonil)-S-metilisotiourea; 1-mono y 1,3-bis-(isopropoxicarbonil)-S-metilisotiourea; y 1-mono y 1,3-bis-(n-pento-

30

1 xicarbonil)-S-metilisotiourea se preparan respectiva-
mente los derivados de los correspondientes 2-etoxicar-
bonilamino (v.g., 4,5-dihidro-2-etoxicarbonilamino-
4-(4-isopropilfenil)-imidazol, p.f. 200-201°C), 2-iso-
5 propoxicarbonilamino (v.g., 4,5-dihidro-2-isopropoxi-
carbonilamino-4-fenilimidazol) y 2-n-pentoxicarbonila-
mino de cada uno de los compuestos anteriores.

EJEMPLO 2

10 Este ejemplo ilustra métodos de acuerdo con
la invención para preparar los compuestos de la inven-
ción. En este ejemplo, se agregan 50 ml. de isopropa-
nol y 1,8 g. de metóxido de sodio a una solución con-
teniendo 4,0 g. del diclorhidrato de β -amino- β -(3-me-
15 toxifenil)-etilamina disuelto en 10 ml. de agua. La
mezcla se agita durante 15 minutos y después se agre-
ga una solución conteniendo 3,4 g. de una mezcla de
1-mono y 1,3-bis-(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea
en 50 ml. de cloroformo y entonces se agita durante
aproximadamente dos semanas a temperatura ambiente.
20 La mezcla se concentra entonces por evaporación a
sequedad y el residuo se disuelve en 50 ml. de ácido
clorhídrico 1N. La solución ácida se lava con éter
etílico, después se trata con bicarbonato de sodio
acuoso y el precipitado se colecta. El sólido reco-
25 gido se agita entonces con agua destilada, se filtra
y se lava en esta forma tres veces más, después se
seca durante la noche a 55 °C produciendo 3,3 g. del
producto crudo, p.f. 172-175°C. El producto crudo
se purifica entonces por recristalización de aceto-
30 nitrilo produciendo 2,5 g. de 4,5-dihidro-4-(3-meto-

1 xifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol, p.f. 176-177°C.

Similarmente, siguiendo el mismo procedimiento pero usando como materiales de partida las correspondientes fenil sustituido o fenil insustituido- β -amino-etilaminas en lugar de la β -amino- γ -(3-metoxifenil)-etilamina, se preparan respectivamente los compuestos siguientes:

4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(4-metoxifenil)imidazol;

10 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2-metoxifenil)imidazol;

4,5-dihidro-4-(2-etoxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol; p.f. 209-211°C;

15 4,5-dihidro-4-(3-etoxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

4,5-dihidro-4-(4-etoxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

4,5-dihidro-4-(4-isopropoxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

20 4-(3-t-butoxifenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(3-pentoxifenil)imidazol;

25 4,5-dihidro-4-(4-hidroxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol; p.f. 198-199°C;

4,5-dihidro-4-(3-hidroxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol; y

4,5-dihidro-4-(2-hidroxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol.

30 Similarmente, siguiendo el mismo procedimiento

1 pero reemplazando la 1-mono y 1,3-bis-(metoxicarbonil)-
S-metilisotiourea por las correspondientes mezclas de
S-metilisotiourea por las correspondientes mezclas de
1-mono y 1,3-bis-(alcoxicarbonil)-S-metilisotiourea,
se preparan respectivamente los correspondientes deri-
5 vados 2-etoxicarbonilamino, 2-isopropoxicarbonilamino
y 2-n-pentoxicarbonilamino de cada uno de los compues-
tos anteriores.

10 La sal nitrato (HNO_3) de 4,5-dihidro-2-meto-
xicarbonilamino-4-(3-metoxifenil)-imidazol, p.f. 110-
112°C, se prepara disolviendo el 4,5-dihidro-2-metoxi-
carbonilamino-4-(3-metoxifenil)-imidazol en algunos mi-
lilitros de etanol y una cantidad equimolar de ácido
15 nítrico acuoso al 70%. El nitrato se hace cristalizar
entonces por la adición de éter etílico hasta que la
solución se vuelve ligeramente turbia. Similarmente,
siguiendo el mismo procedimiento, se prepara también
respectivamente el nitrato de cada uno de los produc-
tos anteriores.

EJEMPLO 3

20 Este ejemplo ilustra métodos, de acuerdo con
la invención, para preparar los fenil halo sustituidos
y fenil trifluorometil sustituidos, compuestos de la
invención. En este ejemplo, se disuelven 5,0 g. del
clorhidrato de β -amino- β -(3-fluorofenil)-etilamina en
25 40 ml. de agua, después se filtra para eliminar cual-
quiera de las impurezas insolubles y luego se diluye
a un volumen de 150 ml. por la adición de isopropanol.
Se agregan entonces 2,4 g. de metóxido de sodio y la
mezcla resultante se agita durante 5 minutos. Después
30 se agregan 4,5 g. de una mezcla de 1-mono y 1,3-bis-

1 (metoxicarbonil)-S-metilisotiourea en 75 ml. de cloro-
formo y la mezcla resultante se agita durante 12 días
a temperatura ambiente y entonces se concentra por
5 evaporación casi a sequedad. El residuo resultante
se agita con agua y se recoge por filtración, se di-
suelve en 70 ml. de ácido clorhídrico acuoso al 2%,
luego se lava con éter etílico y benceno y se filtra.
El filtrado se trata entonces con bicarbonato de so-
dio acuoso saturado, el precipitado resultante se re-
10 coge, se lava dos veces con agua y después se seca al
vacío para producir 3,4 g. de producto crudo, p.f.
202-204°C. El producto crudo se recristaliza enton-
ces de acetonitrilo para dar 2,3 g. de 4,5-dihidro-
4-(3-fluorofenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol, p.f.
15 206-207°C.

Similarmente siguiendo el mismo procedimien-
to pero usando como material de partida la correspon-
diente β -(fenil sustituido)- β -amino-etilamina en lu-
gar de la β -amino- β -(3-fluorofenil)etilamina, se pre-
20 paran respectivamente los compuestos siguientes:

4,5-dihidro-4-(4-fluorofenil)-2-metoxicarbonilami-
noimidazol;
4,5-dihidro-4-(2-fluorofenil)-2-metoxicarbonilami-
noimidazol; p.f. 203-204°C, clorhidrato, p.f.
25 144-146°C;
4-(2-clorofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilami-
imidazol; p.f. 203-204°C, clorhidrato, p.f.
160-162°C;
4-(4-clorofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilami-
30 noimidazol; p.f. 220-222°C;

1 4-(3-clorofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

4-(2-bromofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

5 4-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

4,5-dihidro-4-(3-yodofenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

10 4,5-dihidro-4-(4-yodofenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(4-trifluorometilfenil)-imidazol; p.f. 229-230°C;

4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2-trifluorometilfenil)imidazol; y

15 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(3-trifluorometilfenil)-imidazol.

Similarmente, siguiendo el mismo procedimiento pero reemplazando respectivamente las mezclas de 1-mono y 1,3-bis-(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea por las correspondientes mezclas de 1-mono y 1,3-bis-(alcoxicarbonil)-S-metilisotiourea se preparan respectivamente los correspondientes 2-etoxicarbonilamino, 2-isopropoxicarbonilamino y 2-n-hexoxicarbonilamino derivados de cada uno de los compuestos anteriores.

25 El bromhidrato de 4,5-dihidro-4-(3-fluorofenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol, p.f. 142-143°C, se prepara tratando el 4,5-dihidro-4-(3-fluorofenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol con aproximadamente una cantidad equimolar de ácido bromhídrico concentrado

30

1 en acetona. Se agrega tolueno y todos los disolventes
se eliminan bajo presión produciendo un residuo gomoso
que se somete a reflujo entonces bajo éter etílico
5 durante 6 horas, produciendo un producto del bromhidrato solidificado.

Similarmente, siguiendo el mismo procedimiento, se preparan respectivamente los bromhidratos correspondientes de cada uno de los compuestos anteriores.

10 EJEMPLO 4

Este ejemplo ilustra métodos de acuerdo con la invención, para preparar los derivados fenilmetilendioxo sustituidos de la invención. En este ejemplo, se disuelven 9,6 g. del diclorhidrato de β -amino- β -(3,4-metilendioxifenil)etilamina en 40 ml. de agua.
15 Esta solución se agita y agrega a ésta 150 ml. de isopropanol, 4,1 g. de metóxido de sodio y finalmente 8 g. de una mezcla de 1-mono y 1,3-bis-(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea en 100 ml. de cloroformo. La
20 mezcla se agita entonces durante 12 días a temperatura ambiente. Después se concentra al vacío para producir un residuo gomoso, el cual no se disuelve completamente en 100 ml. de ácido clorhídrico acuoso aproximadamente 1N. La mezcla resultante se filtra primero
25 y después se lava con éter etílico, se calienta con carbón y se filtra nuevamente. El producto crudo se precipita entonces del filtrado por la adición de bicarbonato de sodio acuoso. El precipitado se recoge por filtración, se agita con agua destilada, se recoge nuevamente y después se seca al vacío para dar
30

1 2,37 g., p.f. 212-215°C del 4,5-dihidro-2-metoxicar-
bonilamino-4-(3,4-metilenhidroxifenil)imidazol. Una
pequeña muestra de este producto se recristaliza de
isopropanol para dar el producto purificado, p.f.
5 214-216°C.

Similarmente, siguiendo el mismo procedi-
miento usando como material de partida la correspon-
diente 1-mono y 1,3-bis-(alcoxicarbonil)-S-metiliso-
tiourea en lugar de 1,3-bis-(metoxicarbonil)-S-metili-
10 sotiourea, se preparan respectivamente los compuestos
siguientes:

4,5-dihidro-2-etoxicarbonilamino-4-(3,4-metilen-
dioxifenil)imidazol; y
15 4,5-dihidro-2-pentoxicarbonilamino-4-(3,4-metilen-
dioxifenil)imidazol.

Los bromhidratos de los compuestos anterio-
res se preparan respectivamente en la misma forma
como se describió en el Ejemplo 3.

EJEMPLO 5

20 Este ejemplo ilustra métodos de acuerdo con
la invención para preparar los derivados fenildial-
quil sustituidos de la invención. En este ejemplo,
se agregan 50 ml. de isopropanol y 1,8 g. de metóxi-
do de sodio a una solución conteniendo 4 g. del di-
25 clorhidrato de β -amino- β -(2,5-dimetilfenil)-etilami-
na disuelto en 10 ml. de agua. La mezcla se agita
durante 15 minutos y después se agrega una solución
conteniendo 3,4 g. de una mezcla de 1-mono y 1,3-
30 bis-(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea en 50 ml. de
cloroformo y entonces se agita durante aproximadamente

1 dos semanas a temperatura ambiente. La mezcla se concentra entonces por evaporación casi a sequedad y se
5 agrega agua formando un remolino, se recoge y agita en 50 ml. de ácido clorhídrico acuoso 1N durante una hora. La mezcla resultante se lava con éter etílico, después se trata con bicarbonato de sodio acuoso y se filtra. El sólido recogido se agita entonces con agua
10 destilada, se filtra de nuevo y se lava en esta forma tres veces más, después se seca durante la noche a temperatura ambiente, para dar un producto crudo que se purifica después por recristalización de isopropanol produciendo el 4,5-dihidro-4-(2,3-dimetilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol.

15 Similarmente, siguiendo el mismo procedimiento pero usando como materiales de partida las correspondientes fenil disustituído- β -amino-etilaminas en lugar de la β -amino- β -(2,3-dimetilfenil)etilamina, se preparan respectivamente los compuestos siguientes:

20 4,5-dihidro-4-(2,6-dimetilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
4,5-dihidro-4-(2,5-dimetilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol; p.f. 220-222°C;
4,5-dihidro-4-(2,4-dimetilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
25 4,5-dihidro-4-(3,4-dimetilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
4,5-dihidro-4-(3,5-dimetilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol;
30 4-(3,4-di-t-butilfenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilaminoimidazol;

4-(2,6-di-t-butilfenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol;

4-(3,5-di-t-butilfenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol;

4,5-dihidro-4-(2,5-di-n-hexilfenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol;

4,5-dihidro-4-(2,4-di-n-hexilfenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol; y

4,5-dihidro-4-(3,4-di-n-hexilfenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol.

Similarmente, siguiendo el mismo procedimien-
to pero reemplazando respectivamente la mezcla de 1-mo-
no y 1,3-bis-(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea por
las mezclas correspondientes de 1-mono y 1,3-bis-(alco-
licarbonil)-S-metilisotiourea, se preparan respectiva-
mente los correspondientes 2-etoxicarbonilamino, 2-
isopropoxycarbonilamino y 2-n-pentoxicarbonilamino de-
rivados de cada uno de los compuestos anteriores.

EJEMPLO 6

Este ejemplo ilustra métodos de acuerdo con
la invención para preparar los compuestos de la inven-
ción. En este ejemplo, se agregan 50 ml. de isopropa-
nil y 1,25 g. de metóxido de sodio a una solución con-
teniendo 3,0 g. del diclorhidrato de β -amino- β -(3,5-
dimetoxifenil)-etilamina disuelto en 10 ml. de agua.
La mezcla se agita durante 15 minutos y después se
agrega una solución conteniendo 2,6 g. de la mezcla
de 1-mono y 1,3-bis-(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea
en 40 ml. de cloroformo y se agita después durante apro-
ximadamente dos semanas a temperatura ambiente. La

1 mezcla se concentra entonces por evaporación a seque-
dad y se agita en 100 ml. de ácido clorhídrico acuoso
0,5N durante 1 hora. La solución resultante se lava
5 con éter etílico, después se trata con bicarbonato de
sodio acuoso y se filtra. El sólido se recoge y des-
pués se agita con agua destilada, se filtra de nuevo
y se seca durante la noche a 55°C para dar 1,68 g.
del producto crudo, p.f. 200-201°C. El producto cru-
do se purifica entonces por recristalización de 200 ml
10 de benceno para dar 1,14 g. del 4,5-dihidro-4-(3,5-di-
metoxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol, p.f. 202-
203°C.

15 Similarmente, siguiendo el mismo procedimien-
to pero usando como materiales de partida las corres-
pondientes fenil sustituido o fenil insustituido- β -ami-
no-etilaminas en lugar de la β -amino- β -(3,5-dimetoxi-
fenil)etilamina, se preparan respectivamente los com-
puestos siguientes:

20 4,5-dihidro-4-(2,4-dimetoxifenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol;

4,5-dihidro-4-(2,3-dimetoxifenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol;

4,5-dihidro-4-(2,5-dimetoxifenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol;

25 4,5-dihidro-4-(2,6-dimetoxifenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol;

4,5-dihidro-4-(3,4-dimetoxifenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol;

30 4,5-dihidro-4-(2,5-diisopropoxifenil)-2-metoxi-
carbonilaminoimidazol;

- 1 4,5-dihidro-4-(2,4-diisopropoxifenil)-2-metoxi-
carbonilaminoimidazol;
- 4,5-dihidro-4-(3,4-diisopropoxifenil)-2-metoxi-
carbonilaminoimidazol;
- 5 4,5-dihidro-4-(2,6-n-hexoxifenil)-2-metoxicar-
bonilaminoimidazol;
- 4,5-dihidro-4-(3,4-n-hexoxifenil)-2-metoxicar-
bonilaminoimidazol;
- 4,5-dihidro-4-(3,5-n-hexoxifenil)-2-metoxicar-
bonilaminoimidazol;
- 10 4,5-dihidro-4-(3,4-dihidroxifenil)-2-metoxicar-
bonilaminoimidazol; clorhidrato, p.f. 178-
179aC;
- 4,5-dihidro-4-(2,6-dihidroxifenil)-2-metoxicar-
bonilaminoimidazol;
- 15 4,5-dihidro-4-(2,5-dihidroxifenil)-2-metoxicar-
bonilaminoimidazol;
- 4,5-dihidro-4-(2,4-dihidroxifenil)-2-metoxicar-
bonilaminoimidazol; y
- 20 4,5-dihidro-4-(3,5-dihidroxifenil)-2-metoxicar-
bonilaminoimidazol.

Similarmente, siguiendo el mismo procedi-
miento pero reemplazando respectivamente la mezcla
de 1-mono y 1,3-bis-(metoxicarbonil)-S-metilisotio-
urea por las mezclas correspondientes de 1-mono y
1,3-bis-(alcoxicarbonil)-S-metilisotiourea, se pre-
paran respectivamente los correspondientes 2-etoxi-
carbonilamino, 2-isopropoxicarbonilamino y 2-n-pen-
toxicarbonilamino derivados de cada uno de los com-
puestos anteriores.

1 Los nitratos correspondientes de los compues-
tos anteriores se preparan respectivamente en la misma
forma como se describió en el Ejemplo 2.

EJEMPLO 7

5 Este ejemplo ilustra métodos, de acuerdo con
la invención, para preparar los fenildifluoro sustitui-
dos y fenilditrifluorometil sustituidos derivados de
la invención. En este ejemplo, se disuelven 2 g. del
diclorhidrato de β -amino- β -(3,4-difluorofenil)-etila-
10 mina en 10 ml. de agua, después se filtra para elimi-
nar cualquiera de las impurezas insolubles y luego
se diluye a un volumen de 40 ml. por la adición de
isopropanol. Se agregan entonces 0,9 g. de metóxido
de sodio y la mezcla resultante se agita durante 5 mi-
15 nutos. Después se agregan 3,4 g. de una mezcla de 1-mo-
no y 1,3-bis-(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea en 35
ml. de cloroformo y la mezcla resultante se agita du-
rante 12 días a temperatura ambiente y después se con-
centra por evaporación casi a sequedad. El residuo
20 resultante se agita con agua y se recoge por filtra-
ción, se disuelve en 30 ml de ácido clorhídrico acuo-
so al 2%, después se lava con éter etílico y benceno y
se filtra. El sólido recogido se trata con bicarbona-
to de sodio acuoso saturado, se filtra, se lava dos ve-
25 ces con agua y después se seca al vacío para dar un
producto crudo que se recristaliza de metanol produ-
ciendo el 4,5-dihidro-4-(3,4-difluorofenil)-2-metoxi-
carbonilaminoimidazol.

30 Similarmente, siguiendo el mismo procedi-
miento pero usando como material de partida la co-

- 1 rrespondiente β -(fenil-disustituído)- β -amino_etilamina
en lugar de la β -amino- β -(3,4-difluorofenil)-etilamina,
se preparan respectivamente los compuestos siguientes:
- 5 4,5-dihidro-4-(2,5-difluorfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol;
- 4,5-dihidro-4-(2,5-difluorfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol; p.f. 207-208°C;
- 4,5-dihidro-4-(2,6-difluorfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol;
- 10 4,5-dihidro-4-(2,4-difluorfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol;
- 4,5-dihidro-4-(3,5-difluorfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol;
- 15 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,3-ditri fluor-
metilfenil)_imidazol;
- 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,4-ditri fluor-
metilfenil)imidazol;
- 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,5-ditri fluor-
metilfenil)-imidazol;
- 20 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(2,6-ditri fluor-
metilfenil)-imidazol;
- 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(3,4-ditri fluor-
metilfenil)-imidazol; y
- 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(3,5-ditri fluor-
metilfenil)-imidazol.
- 25

30 Similarmente, siguiendo el mismo procedimien-
to pero reemplazando respectivamente la mezcla de
1-mono y 1,3-bis-(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea
por las correspondientes mezclas de 1-mono y 1,3-bis-
(alcoxicarbonil)-S-metilisotiourea, se preparan res-

1 pectivamente los correspondientes 2-etoxicarbonilami-
no, 2-isopropoxicarbonilamino y 2-n-pentoxicarbonil-
amino-derivados de cada uno de los compuestos ante-
riores.

5 EJEMPLO 8

 Este ejemplo ilustra métodos, de acuerdo con
la invención, para preparar los derivados fenil diclo-
ro, dibromo y diyodo sustituidos de la invención. En
este ejemplo, se disuelven 4,5 g- de los diclorohidra-
10 tos de β -amino- α -(3,4-diclorofenil) etilamina en 20 ml.
de agua, después se filtra para eliminar cualquiera
de las impurezas insolubles y entonces se diluye a un
volumen de 100 ml. por la adición de isopropanol. Se
agregan entonces 1,7 g. de metóxido de sodio y la
15 mezcla resultante se agita durante 5 minutos. Después
se agregan 3,2 g. de una mezcla de 1-mono y 1,3-bis-
(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea en 80 ml. de clo-
roformo y la mezcla resultante se agita durante 12
días a temperatura ambiente y después se concentra por
20 evaporación casi a sequedad. El residuo resultante
se agita con agua y se recoge por filtración, se disuel-
ve en 200 ml. de ácido clorhídrico acuoso al 2%, des-
pués se lava con éter etílico y benceno y se filtra.
El sólido recogido se trata entonces con bicarbonato
25 de sodio acuoso saturado, se filtra, se lava dos ve-
ces con agua y después se seca al vacío para dar un
producto crudo, el cual se recristaliza de metanol
produciendo el 4,5-dihidro-4-(3,4-diclorofenil)-2-me-
toxicarbonilaminoimidazol.

30 Similarmente, siguiendo el mismo procedi-

- 1 miento pero usando como material de partida la correspondiente β -(4-fenilsustituído)- β -amino-etilamina en lugar de la β -amino- β -(3,4-diclorofenil)-etilamina, se preparan respectivamente los compuestos siguientes:
- 5 4,5-dihidro-4-(2,3-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-aminoimidazol;
- 4,5-dihidro-4-(2,5-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-aminoimidazol;
- 4,5-dihidro-4-(2,6-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-aminoimidazol; p.f. 230,231°C;
- 10 4,5-dihidro-4-(2,4-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-aminoimidazol;
- 4,5-dihidro-4-(3,5-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-aminoimidazol;
- 15 4-(3,4-dibromofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonil-aminoimidazol;
- 4-(2,6-dibromofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonil-aminoimidazol;
- 4-(3,5-dibromofenil)-4,5-dihidro-2-metoxicarbonil-aminoimidazol;
- 20 4,5-dihidro-4-(2,5-diyodofenil)-2-metoxicarbonil-aminoimidazol;
- 4,5-dihidro-4-(2,3-diyodofenil)-2-metoxicarbonil-aminoimidazol; y
- 25 4,5-dihidro-4-(2,6-diyodofenil)-2-metoxicarbonil-aminoimidazol.

30 Similarmente, siguiendo el mismo procedimiento pero reemplazando respectivamente la mezcla de 1-mono y 1,3-bis-(metoxicarbonil)-S-metilisotio-urea por las mezclas correspondientes de 1-mono y

1 1,3-bis-(alcoxicarbonil)-S-metilisotiourea, se prepara-
ran respectivamente los correspondientes 2-etoxicarbo-
nilamino, 2-isopropoxicarbonilamino y 2-n-pentoxicar-
bonilamino derivados de cada uno de los compuestos an-
5 teriores.

EJEMPLO 9

Este ejemplo ilustra métodos, de acuerdo con
la invención, para preparar los 2-alcoxicarbonilamino
compuestos de la invención donde se prepara una mezcla
de mono y la 1,3-bis-(alcoxicarbonilamino)-S-metiliso-
10 tiourea y ésta se usa in situ.

En este ejemplo, una mezcla de 2,5 g. de sulfato de
S-metil-2-tiopseudourea, 4 g. de cloroformiato de iso-
butilo y 8 ml. de agua se agita en un baño de hielo.
15 A esta mezcla se le agregan 5,5 ml. de hidróxido de so-
dio acuoso al 20% en peso, en tres porciones y la agi-
tación se continúa durante 2 horas, después de dicho
tiempo la mezcla se extrae con 30 ml. de cloroformo.
Este extracto clorofórmico se agrega a una mezcla agi-
20 tada de 3 g. del diclorhidrato de β -amino- β -feniletila-
mina y 12 ml. de hidróxido de sodio acuoso al 10% en
peso, en 30 ml. de isopropanol. Después de 10 días,
la mezcla se evapora al vacío a sequedad y el residuo
se agita con 100 ml. de ácido clorhídrico 0,5N durante
25 20 minutos. La solución resultante se lava con éter
etílico cuatro veces y dos veces con tolueno. Se agre-
ga solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y
el precipitado resultante se recoge, se agita con agua
destilada, se recoge y se seca al vacío a 55°C, produ-
30 ciendo 1,84 del 2-iso-butoxicarbonilamino-4,5-dihidro-

1 4-fenilimidazol crudo, p.f. 184-187°C. La recristalización en 20 ml. de benceno da 1,5 g. del producto puro, p.f. 192-193°C.

5 Similarmente, siguiendo el mismo procedimiento pero usando las correspondientes β -amino- β -fenil-(o fenil sustituido)-etilaminas como materiales de partida, se preparan respectivamente los correspondientes 2-iso-butoxicarbonilamino derivados de cada una de las bases libres preparadas en los Ejemplos 1-8.

10 Similarmente, siguiendo el mismo procedimiento pero usando como materiales de partida el correspondiente cloroformiato de alquilo y el diclorohidrato de β -amino- β -fenil (o fenil sustituido)-etilamina, se preparan respectivamente los compuestos siguientes:

2-etoxicarbonilamino-4,5-dihidro-4-fenilimidazol, p.f. 210-211°C;

20 2-etoxicarbonilamino-4,5-dihidro-4-(4-isopropilfenil)imidazol; p.f. 200-201°C; y

4,5-dihidro-2-hexoxicarbonilamino-4-(4-clorofenil)imidazol; p.f. 201-203°C.

EJEMPLO 10

25 Este ejemplo ilustra métodos, de acuerdo con la invención, para preparar los 2-n-hexoxicarbonilamino compuestos de la invención. En este ejemplo, se disuelven 5,0 g. del diclorohidrato de β -amino- β -(fenil)etilamina en 40 ml. de agua, después se filtra para eliminar cualquiera de las impurezas insolubles y enseguida se diluye a un volumen de 150 ml.

30

1 por la adición de isopropanol. Después se agregan
2,4 g. de metóxido de sodio y la mezcla resultante
se agita durante 5 minutos. Luego se agregan 4,5 g.
5 de una mezcla de mono y 1,3-bis-(n-hexoxicarbonil)-
S-metilisotiourea en 75 ml. de cloroformo y la mezcla
resultante se agita durante 12 días a temperatura am-
biente y se concentra entonces por evaporación casi a
10 sequedad. El residuo resultante se agita con agua y
se recoge por filtración, se disuelve en 70 ml. de
ácido clorhídrico acuoso al 2%, después se lava con
éter etílico y benceno y se filtra. El sólido reco-
gido se trata entonces con bicarbonato de sodio acuo-
so saturado, se filtra, se lava dos veces con agua y
después se seca al vacío para producir un producto
15 crudo de 2-n-hexoxicarbonilamino-4-fenilimidazol, el
cual se purifica además por recristalización de me-
tanol.

Similarmente, siguiendo el mismo procedi-
miento pero usando β -amino- β -feniletilamina y la co-
20 rrespondiente β -amino- β -(fenil sustituido)etilamina
como materiales de partida, se preparan respectiva-
mente los correspondientes 2-n-hexoxicarbonilamino
derivados de cada una de las bases libres, prepara-
das en los Ejemplos 1-8.

25 EJEMPLO 11

Este ejemplo ilustra otra representación
de proceso de la invención para preparar compuestos
de la invención a partir del correspondiente 2-amino-
4,5-dihidro-4-(fenil o fenil sustituido)-imidazol.
30 En este ejemplo se agitan 33 g. del bromhidrato de

1 2-amino-4-fenil-2-imidazolina en una solución de un
equivalente molar (7,4 g-) de metóxido de sodio en
exceso de alcohol isopropílico. Después de aproxi-
madamente 20 minutos, la mezcla se filtra y el fil-
5 trado se concentra bajo presión reducida. El resi-
duo se somete a reflujo durante dos horas y media con
300 ml. de carbonato de dimetilo eliminando durante
dicho tiempo un total de 60 ml. de disolvente por me-
dio de una trampa de Dean-Starck. La mezcla se en-
10 fría a temperatura ambiente y el sólido se recoge
y recristaliza de 800 ml. de metanol produciendo
7,34 g. de 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-fenil-
imidazol, p.f. 209-210°C.

Similarmente, siguiendo el mismo procedi-
15 miento pero usando el correspondiente bromhidrato de
2-amino-4-fenil sustituido-2-imidazolina y los car-
bonatos de dialquilo correspondientes como materiales
de partida, se preparan respectivamente las bases li-
bres de los Ejemplos 1-10.

20 El clorhidrato de 4,5-dihidro-2-metoxicar-
bonilamino-4-fenilimidazol, p.f. 168°C, se prepara
disolviendo la base libre correspondiente (i.e., 4,5-
dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-fenilimidazol) en
ácido clorhídrico 0,5N y después se elimina la mayor
25 parte de agua bajo presión reducida. Se eliminan can-
tidades residuales de agua por adición de isopropa-
nol y tolueno y eliminación subsecuente de los disol-
ventes bajo presión reducida. El clorhidrato resul-
tante se puede recristalizar de isopropanol. Similar-
30 mente, siguiendo el mismo procedimiento, se prepara

1 también respectivamente el clorhidrato de cada uno de los productos anteriores.

EJEMPLO 12

5 Este ejemplo ilustra la preparación de los isómeros ópticos (+) puros de la invención. En este ejemplo, partiendo de 2,0 g. de la β -amino- β -feniletilamina (+) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se obtienen 1,98 g. de 4,5-dihidro-2-metoxicarbonil-amino-4-fenilimidazol (+), p.f. 219-220°C; $[\alpha]_D^{25} + 50,7^\circ$ (C: 0,5% en sulfóxido de dimetilo).

10 Similarmente, los isómeros (+) correspondientes de los productos preparados en los Ejemplos 1-11, se preparan respectivamente repitiendo los procedimientos de los Ejemplos 1-11 pero usando los isómeros ópticos (+) puros, respectivamente, de β -amino o β -fenil (o fenil sustituido)etilamina como materiales de partida en los Ejemplos 1-10 y los respectivos isómeros ópticos (+) puros de 2-amino-4,5-dihidro-4-(fenil o fenil sustituido)imidazol como materiales de partida en el Ejemplo 11, en lugar de los materiales de partida racémicos.

EJEMPLO 13

25 Este ejemplo ilustra métodos de acuerdo con la invención para preparar derivados fenil mono- y dihidroxi sustituidos de la invención, a partir del correspondiente derivado fenil sustituido que tiene un grupo de protección del oxígeno unido al oxígeno en el anillo fenilo. Por lo tanto, poniendo en contacto un fenil mono- o diarilmetoxi sustituido con hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado y

30

1 disolvente para eliminar el grupo de protección del
oxígeno, es decir, el grupo o grupos arilmetilo, se
prepara el derivado fenil mono- o dihidroxi susti-
5 tuído. "Arilo" en este caso, incluye radicales hidro-
carbonados aromáticos de 6 a 10 átomos de carbono in-
clusive, tales como fenilo, fenilo sustituido, nafti-
lo, etc. En este ejemplo, se disuelven 2,8 g. de la
 β -amino- β -(3,4-dibenciloxifenil)etilamina en 50 ml.
de etanol y 2 ml. de agua. La solución se combina con
10 una solución de 1,7 g. de una mezcla de 1-mono y
1,3-bis-(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea en 25 ml. de
cloroformo y se deja reposar durante 8 días y después
se concentra a sequedad. El residuo se trata con 100
ml. de ácido clorhídrico 5N y la suspensión espesa re-
15 sultante se agita vigorosamente en presencia de éter
etílico. La agitación se descontinúa y la fase de
éter se elimina por decantación. Este proceso se re-
pite cuatro veces y la fase acuosa remanente se trata
entonces en un exceso de solución acuosa saturada de
20 bicarbonato de sodio. El producto, 4,5-dihidro-4-
(3,4-dibenciloxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazoli-
na, se extrae con cloroformo, el cloroformo se elimina
y el producto remanente se purifica por recristalización
de 300 ml. de benceno, 1,25 g., p.f. 189-191°C. Tra-
25 tando la base libre resultante con una solución de 10
ml. de etanol que contiene 400 mg. de ácido clorhídri-
co y después con 200 ml. de éter, se obtienen 1,27 g.
del clorhidrato, p.f. 136-140°C. Una mezcla de 1,2 g.
del clorhidrato de 4,5-dihidro-4-(3,4-dibenciloxifenil)-
30 2-metoxicarbonilaminoimidazol se trató de acuerdo con

1 un procedimiento de hidrogenólisis standard usando
500 mg. del catalizador de paladio sobre carbón en
50 ml. de etanol e hidrógeno a presión atmosférica,
para dar 600 mg. del clorhidrato de 4,5-dihidro-4-
5 (3,4-dihidroxifenil)-metoxicarbonilaminoimidazol,
p.f. 178-179°C.

Similarmente, siguiendo el mismo proce-
dimiento pero usando la β -amino- β -(dibenciloxifenil)
etilamina apropiada, se pueden preparar otros fenil
10 mono- o dihidroxi compuestos tales como:

4,5-dihidro-4-(2-hidroxifenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol;

4,5-dihidro-4-(3-hidroxifenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol;

15 4,5-dihidro-4-(4-hidroxifenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol;

4,5-dihidro-4-(2,6-dihidroxifenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol;

20 4,5-dihidro-4-(2,5-dihidroxifenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol;

4,5-dihidro-4-(2,4-dihidroxifenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol;

4,5-dihidro-4-(2,3-dihidroxifenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol; y

25 4,5-dihidro-4-(3,5-dihidroxifenil)-2-metoxicar-
bonilaminoimidazol.

EJEMPLO 14

Este ejemplo ilustra la preparación de los
isómeros ópticos (-) puros de la invención. En este
30 ejemplo, partiendo de 2,1 g. de la β -amino- β -fenil-

1 etilamina (-) y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1 se obtienen 2,09 g. del 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-fenilimidazol (-), p.f. 221-223°C; $[\alpha]_D^{25}$ - 51,6° (C: 0,5% en sulfóxido de dimetilo).

5 Similarmente, los correspondientes isómeros (-) de los productos preparados en los Ejemplos 1-11, se preparan respectivamente repitiendo los procedimientos de los Ejemplos 1-11 pero usando los isómeros ópticos (-) puros de β -amino- β -fenil (o fenil sustituido)etilamina respectivos como materiales de partida en 10 los Ejemplos 1-10 y los isómeros ópticos (-) puros de los 2-amino-4,5-dihidro-4-(fenil o fenil sustituido)imidazoles de partida respectivos en el Ejemplo 11, en lugar de los materiales de partida racémicos.

15 EJEMPLO 15

El Ejemplo 15 ilustra métodos para preparar las sales farmacéuticamente aceptables de la invención.

En este ejemplo, una mezcla de 500 mg. de 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-fenilimidazol y 20 265 mg. de ácido maleico se somete a reflujo junto con 50 ml. de cloruro de metileno hasta que quedan solamente huellas de materiales insolubles. La solución se filtra y el filtrado se trata con éter etílico. El maleato precipitado resultante se recoge por filtra- 25 ción y seca al vacío, produciendo 630 mg. del maleato de 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-fenilimidazol, p.f. 174-175°C.

30 Similarmente, siguiendo el mismo procedimiento, pero usando respectivamente las bases libres de los Ejemplos 1-13, se preparan respectivamente los

1 maleatos correspondientes de estos productos.

EJEMPLO 16

5 Este ejemplo ilustra otra representación de
proceso de la invención en donde se usa un cloroformia
to de alquilo como uno de los reactivos. En este ejem
plo, se agregan 0,8 g. de cloroformiato de metilo, en
un período de cinco minutos, a una mezcla agitada de
10 2 g. de bromhidrato de 2-amino-4-fenil-2-imidazolina,
bicarbonato de sodio 1,4 g. y 20 ml. de acetona, man-
tenida a 0°C. Cuando la adición es completa, la mez-
cla se deja calentar a temperatura ambiente y después
se agita durante 16 horas a temperatura ambiente. La
mezcla se destila a un pequeño volumen y entonces se
le agregan 50 ml. de agua. La mezcla se filtra y el
15 precipitado se recoge y se lava con agua y después se
seca para dar 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-
fenilimidazol que se purifica además por recristaliza-
ción de cloroformo.

20 Similarmente, siguiendo el mismo procedi-
miento pero usando el bromhidrato de 2-amino-4-fenil
sustituído-2-imidazolina correspondiente y los clo-
roformiatos de alquilo correspondientes como materiales
de partida, se preparan respectivamente las bases li-
bres de los Ejemplos 1-10.

25 EJEMPLO 17

30 Este ejemplo ilustra el proceso de la inven-
ción en donde se usa la 1-(mono)-alcoxicarbonil-S-
metilisotiourca en lugar de una mezcla de los reacti-
vos monó- y bis-alcoxicarbonilo. En este ejemplo,
una solución conteniendo 2,0 g. del diclorhidrato de

1 β -amino- β -feniletilamina, 1,64 g. de acetato de sodio
y 2,4 g. de 1-metoxicarbonil-S-metilisotiourea en
20 ml. de metanol acuoso al 50% en peso, se somete a
reflujo suavemente durante 2 horas. La suspensión
5 espesa gruesa resultante se enfría, se filtra y el pro-
ducto sólido recogido se lava entonces con metanol
produciendo el 4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-
fenilimidazol.

10 Similarmente, las bases libres de los Ejem-
plos 1-9 se preparan respectivamente siguiendo los
procedimientos de estos ejemplos pero reemplazando
las mezclas de 1-mono- y 1,3-bis-alcoxicarbonil-S-
metilisotiourea, usadas en los Ejemplos 1-9, por la
1-alcoxicarbonil-S-metilisotiourea correspondiente.

15 Obviamente, pueden hacerse muchas modifica-
ciones y variaciones de la invención, descritas aquí
antes y después en las reivindicaciones, sin apartar-
se del alcance y esencia de la misma.

EJEMPLO 18

20 Este ejemplo ilustra el proceso de la in-
vención para preparar 4,5-dihidro-2-alcoxicarbonilami-
no-4-fenilimidazoles.

25 Una solución de 0,42 g. del diclorhidrato
de 1,2-diamino-1-feniletano en 3 ml. de agua se trata
con 0,34 g. de bicarbonato de sodio. La mezcla se
agita brevemente y se agrega una solución de 0,42 g.
de 1,3-bis-metoxicarbonil-2-metiltiourea en 6 ml. de
metanol. La mezcla se calienta a reflujo durante dos
horas de la que se destilan 3 ml. de metanol. La
30 mezcla se enfría y el precipitado se filtra. El pre-

1 precipitado cristalino blanco se lava con metanol y agua
y se seca para dar 0,4 g. (90%) de 4,5-dihidro-2-meto
5 xicarbonilamino-4-fenilimidazol. Similarmente, si-
guiendo el procedimiento anterior pero empleando otras
1,3-bis-alcoxicarbonil-2-metilureas en lugar de la
1,3-bis-metoxicarbonil-2-metilurea, se preparan otros
compuestos de esta invención.

EJEMPLO 19

10 Una mezcla de 16 g. de cianamida cálcica,
15 ml. de etanol y 60 ml. de agua se agita durante
una hora y media. Se le agrega en un período de 20
minutos, 10,7 ml. de cloroformiato de metilo, contro-
lando mientras tanto la temperatura de la mezcla en-
15 tre 30°C y 40°C. La mezcla se agita durante una hora
y se filtra. La pasta del filtro se lava con 20 ml.
de agua. El filtrado se ajusta a pH 7 y se agregan
8 g. del diclorhidrato de 1,2-diamino-1-feniletano.
La solución se calienta a 70°C durante 16 horas. La
solución se enfría y el precipitado blanco se recoge
20 por filtración. La pasta se lava con agua y el 4,5-
dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-fenilimidazol seco,
crudo, se recrystaliza de metanol / cloroformo.

EJEMPLO 20

25 INVERSION DE HIPOTERMIA EN RATONES INDUCIDA POR LA
RESERPINA

Este ensayo se usó para evaluar la activi-
dad antidepresora de compuestos de esta invención.
Se utilizaron para estos experimentos ratones macho
ICR pesando 18-24 g. Los ratones, que se mantuvie-
30 ron enjaulados durante un mínimo de 5 días, se colo-

1 caron en cajas de plexiglas de 17 cm. por 20 cm. con
lecho de sanicel. Cinco de los seis grupos de diez
5 ratones cada uno, recibieron reserpina, 5 mg./kg. en
forma intraperitoneal. La reserpina (10 mg.) se di-
solvió en 0,06 ml. de ácido acético glacial y 20 ml.
de agua. El sexto grupo no fué pretratado. Dos ho-
ras más tarde los ratones fueron administrados de
10 agua o del compuesto de prueba en varias dosis. El
grupo que no había recibido el pretratamiento de re-
serpina también se le administró agua: consecuentemen-
te hubo un grupo de control positivo y uno negativo.
Los compuestos de prueba se administraron via oral en
dosis espaciadas logarítmicamente.

15 Una hora después de la dosis oral, se toma-
ron las temperaturas corporales de 8 ratones de cada
grupo utilizando un teletermómetro de Yellow Springs.
Repetidas determinaciones de temperatura corporal
fueron tomadas a las dos, tres y cuatro horas después
del medicamento.

20 El porcentaje de la inversión de la hipoter-
mia inducida por la reserpina se determinó de acuerdo
con la fórmula:

$$\text{Porciento de inversión} = \frac{\text{Medicamento } \bar{x}' - \text{Reserpina } \bar{x}'}{\text{Agua } x' - \text{Reserpina } x'} \times 100$$

25 y se sometió a un análisis de variación. La inversión
significativa estadísticamente de la hipotermia indu-
cida por la reserpina se usó como un criterio para de-
terminar la dosis efectiva mínima del compuesto.

30 Los resultados para compuestos representati-
vos se presentan en la Tabla 1. La expresión "(como

1

HCl)" o expresión similar entre paréntesis indica que el compuesto fué dado como un "clorhidrato", "nitrato", etc.

5

\bar{x}' = Promedio de la temperatura corporal en los ratones del grupo.

TABLA 1

10

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R</u>	Dosificación que muestra inversión significativa estadísticamente (mg./kg)
----------------------	----------------------	----------	--

15

H H CH₃ (como HCl) 1,25

2F 5F CH₃ (como HCl) 0,63

H 3F CH₃ (como HBr) 3,

2Cl 6Cl CH₃ (como H₂SO₄) 0,63

H 4OH -CH₃ (como HCl) 50.

H 3CH₃ CH₃ (como HCl) 1,25

H 2Cl CH₃ (como HCl) 2,5

H 4Cl CH₃ 10

H 4CF₃ CH₃ 50.

20

3OH 4OH CH₃ (como HCl) 50.

H 4CH₃ CH₃ (como HCl) 50.

H 2CH₃ CH₃ (como HCl) 2,5

H H C₂H₅ 30.

2br 3br CH₃ (como HCl) 0,6

25

EJEMPLO 21

ENSAYO DE COMPORTAMIENTO EN RATON

Este ensayo se usa para determinar la actividad depresora o tranquilizante de los compuestos de esta invención.

30

1

5

10

15

20

25

30

Se usaron 24 ratones macho albino (ICR Horton o Simonsen) en una gama de peso de 18 a 24 gramos. Estos se dividieron en grupos de tres ratones y se administró a cada grupo, intraperitonealmente el medicamento ' como una suspensión acuosa en Tween 80 a niveles de dosis que fluctúan de 3 a 1000 mg./kg. espaciados a intervalos logarítmicos. Los ratones se examinaron sistemáticamente para una variedad en el comportamiento y respuestas del órgano final inervado autonómicamente. El procedimiento es similar a uno descrito por Irwin (1959). Se efectuaron tres de tales estudios.

En un segundo experimento, a 20 ratones en dos grupos de 10 cada uno, se les administró intraperitonealmente 10 y 30 mg./kg. del medicamento ' como una solución, respectivamente. Estos se observaron estrechamente para registrar los cambios en los estudios indicados anteriormente en una forma más detallada. Los supervivientes de éste y de los estudios previos se conservaron por seis días.

Resultados

En el estudio inicial, los animales que recibieron 10 mg./kg. o más, fueron irritables, hiperactivos y mostraron cambios de postura anormales. La exoftalmia fué notable. A niveles de dosis mayores (30 ó 100 mg./kg y superiores), el estado inicial de estimulación débil se suplantó por cambios indicativos de episodios depresivos manifestados por una pérdida de vigor, desorientación y ataxia. A niveles de dosis letal (1000 mg./kg.) la depresión del

1 CNS se volvió muy marcada; esto culminó en episodios de crispamiento y ataques convulsivos clónicos seguidos de la muerte.

5 Esta secuencia que precede a la muerte se indica por parálisis respiratoria debida a la depresión extrema del sistema nervioso central. El retardo de la muerte también ocurrió en animales que recibieron 300 mg./kg.

10 En el segundo estudio, los efectos empezaron con más rapidez y su duración fué corta. Muchos de los cambios vistos en estudios previos fueron oscuros y no identificables. Parece que los cambios notables a dosis de 10 a 30 mg./kg. y superiores fueron un incremento en la irritabilidad y un decremento en la locomoción, una postura y paso anormales y exoftalmia, piloerección y midriasis. Los dos últimos efectos fueron indicativos de estimulación simpática débil. Los animales murieron gravemente a dosis de 300 mg./kg., mientras que en estudios previos el tiempo antes de la muerte se prolongó a este nivel de dosis.

25 Para ajustar los dos estudios, el medicamento se dió intraperitonealmente como una solución a dosis de 10 y 30 mg./kg., a los dos grupos de ratones. Estos se observaron cuidadosamente para registrar los cambios detallados. Después de aproximadamente 15 minutos, se observó exoftalmia, piloerección e irritabilidad. Aproximadamente de 30 a 60 minutos después de la administración del compuesto, se observó un ligero o moderado decremento

30

1 en la actividad motora. Después de 60 minutos pare-
cieron ser normales todos los animales. No se obser-
varon muertes o efectos adversos en un período de
5 seis días después de la administración del medicamen-
to.

Partiendo de estos estudios parece ser que
el medicamento es un depresor activo del CNS.

El medicamento usado fué el 4,5-dihidro-
2-metoxicarbonilamino-4-fenilimidazol.

10 EJEMPLO 22

ACTIVIDAD ANTICONVULSIVA - PRUEBA DE ELECTROSHOCK
MAXIMA

15 Este ensayo se usó para evaluar la activi-
dad anticonvulsiva de los compuestos de esta inven-
ción.

20 Se utilizaron grupos de 10 ratones macho
Hilltop ICR para estos experimentos. A un interva-
lo predeterminado antes del ensayo, se administró
intraperitonealmente el medicamento o vehículo. Al
25 tiempo apropiado los ratones se sometieron a un
electroshock transcorneal generado por un estimula-
dor (Woodbury, L.A. and Davenport, V.D.: Diseño y
uso de un nuevo aparato de ataque por electroshock
y análisis de factores que alternan el comienzo del
ataque y patrón Arch. Intern. Pharmacodyn Ther. 92:
97-107, 1952). El shock (50 mamp. 0,2 seg.) produ-
ce tres tipos de ataques: extensión tónica, flexión
tónica y ataques clónicos. Para los propósitos de
esta prueba, se utilizó como punto final el antago-
nismo del ataque extensor tónico. La cantidad de
30

1

datos acumulados de varias dosis de un compuesto de prueba, se utilizó para determinar una ED₅₀ (Litchfield, J.T. and Wilcoxon, F.: Un método simplificado para la evaluación de los experimentos de dosis-efecto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 96:99-113, 1949).

5

Los resultados para los compuestos representativos se establecen en la Tala 3. La expresión ("como HCl") o enunciado similar entre paréntesis indica que el compuesto fué dado como "clorhidrato", "nitrato", etc.

10

TABLA 3

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R</u>	<u>Dosis Efectiva (mg./kg.)</u>
H	H	CH ₃ (como HCl)	54
2F	5F	CH ₃ (como HCl)	49
2CH ₃	5CH ₃	CH ₃	~ 100
2Br	3Br	CH ₃ (como HCl)	40-80
H	3CH ₃	CH ₃ (como HCl)	~ 100
H	2F	CH ₃ (como HCl)	54
H	2CH ₃	CH ₃ (como HNO ₃)	55-60
H	3F	CH ₃ (como HBr)	70

15

20

EJEMPLO 23

Ensayo relajante músculo esquelético que actúa centralmente - Preparación refleja linguomandibular en gatos.

25

Este ensayo se usa para determinar las propiedades relajantes músculo esqueléticas que actúan centralmente de los compuestos de esta invención. Se anestesiaron gatos de raza indefinida pesando 2-5 kg., con fenobarbital sódico, 180 mg./kg., intraperitonealmente. El gato anestesiado se colocó en un

30

1 porta-cabeza estereotáxico, se rasuró y la arteria y
vena femorales se canalizaron. La cánula de la arte-
ria femoral se conectó a un transductor Statham Mode-
lo P-25 AC para controlar la presión de la sangre. La
5 vena femoral se utilizó para la administración de los
medicamentos.

El gato se colocó en posición de pronación
y dos electrodos, consistiendo en unas pinzas termina-
les soldadas a los alambres, se unieron bilateralmen-
te a la base de la lengua. Estas líneas se conecta-
ron entonces a un estimulador de Grass S8. Se colocó
10 un transductor de Grass FT-03 debajo de la mandíbula.
Una plataforma redonda, aproximadamente de 4 cm. de
diámetro se apoyó contra la mandíbula inferior y con-
dujo el movimiento de la mandíbula al transductor.
15 Las señales de los transductores se registraron en un
polígrafo de Beckman.

El estimulador se colocó para comunicar los
pulsos individuales de duración de 2,5 mseg. Se hizo
20 una determinación del voltaje necesario para producir
una respuesta máxima. El estimulador se colocó en-
tonces a 1 voltio más alto que este voltaje máximo.
Para determinar el comienzo supramáximo, la lengua se
estimuló cada 10 seg. Una vez que se determinó esta-
25 ble la respuesta, se administró intravenosamente la
solución del medicamento, en dosis espaciadas loga-
rítmicamente. Cada gato recibió varias dosis de so-
lamente uno de los compuestos de prueba. Las dosis
se administraron siempre en un orden ascendente. Se
30 dejó recuperar de una dosis individual antes de la

1 administración de la siguiente dosis.

5 El porcentaje de la reducción del reflejo de la abertura de la mandíbula se utilizó para determinar la actividad del medicamento. Se evaluaron las comparaciones del conjunto relativo del reflejo, la pendiente de la curva de respuesta a la dosis y la secuela cardiovascular. Se consideraron como agentes útiles los que tuvieron efectos cardiovasculares mínimos, una curva de respuesta a la pendiente de dosis y una dosis efectiva baja.

10 Los resultados para los compuestos representativos se establecen en la Tabla 4. La expresión "(como HCl)" o la expresión similar entre paréntesis indica la sal de adición del ión hidrógeno, es decir, el clorhidrato, nitrato, bromhidrato, etc.

TABLA 4

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R</u>	% Reducción de la abertura de la quijada (mg./kg.)			
			<u>3</u>	<u>10</u>	<u>30</u>	
20	H	H	CH ₃ (como HCl)	0	19	56
	2F	5F	CH ₃ (como HCl)	15	35	76
	H	3CH ₃	CH ₃ (como HCl)	21	44	75
	H	4CF ₃	CH ₃	0	35	85
	H	2OC ₂ H ₅	CH ₃ (como HCl)	5	18	74
25	H	2CH ₃	CH ₃ (como HNO ₃)	-	38	96
	H	3F	CH ₃ (como HBr)			
	H	H	i-Bu	14	38	56
	H	4n-C ₆ H ₁₃	CH ₃	0	-13	85
	3OCH ₃	5OCH ₃	CH ₃	14	22	17
30	H	4i-C ₃ H ₇	CH ₃	50	75	-

1	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R</u>	% Reducción de la abertura de la quijada (mg./kg.)		
				<u>3</u>	<u>10</u>	<u>30</u>
	H	4CH ₃	CH ₃ (como HCl)	0	37	100
	H	4i-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	0	28	-
5	2CL	6CL	CH ₃ (como H ₂ SO ₄)	0	14	67

En resumen, la Patente de Invención que se solicita, recaerá sobre las siguientes

10

15

20

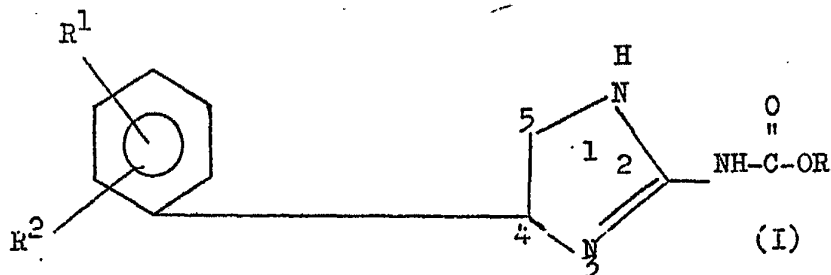
25

30



REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de nuevas sales de 4,5-dihidro-2-alcóxicarbonilamino-4-aril-imidazoles farmacéuticamente aceptables de fórmula:

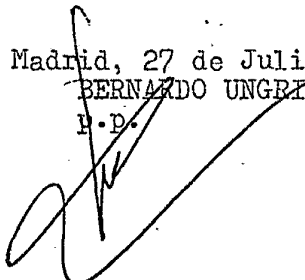


donde R es alquilo inferior; R^1 o R^2 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alcoxi inferior, flúor, cloro, bromo, yodo o trifluormetilo y el otro es hidrógeno, o el mismo grupo como el otro de R^1 o R^2 y en donde R^1 y R^2 pueden estar en cualquier diferente posición en el anillo fenilo, o R^1 y R^2 juntos forman el grupo metilendioxi y están en átomos de carbono adyacentes en el anillo fenilo, caracterizado dicho procedimiento porque consiste en hacer reaccionar un compuesto representado por dicha fórmula (I) con un ácido orgánico o inorgánico de anión hidrógeno farmacéuticamente aceptable para formar dicha sal de adición del ión hidrógeno - farmacéuticamente aceptable.

2. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS SALES DE 4,5-DIHIDRO-2-ALCOXICARBONIL-AMINO-4-ARIL-IMIDAZOLES.

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en
la presente memoria descriptiva que consta de setenta y -
ocho páginas mecanografiadas.

5 Madrid, 27 de Julio de 1976
BERNARDO UNGRIA
P.D.



10

15

20

25

30