

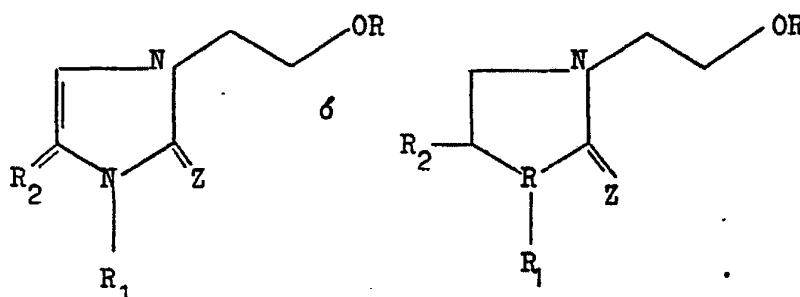


10	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	458164		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			26-4-77		

**PATENTE DE INVENCION**

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
680.311 739.924	26 de Abril de 1.976 8 de Noviembre de 1.976	EE.UU.de A. EE.UU.de A.
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D/A61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE IMIDAZOLIDINA SUSTITUIDOS"		
71 SOLICITANTE (S)		
AMERICAN CYANAMID COMPANY, entidad norteamericana,		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Wayne, New Jersey, EE. UU. de A.		
72 INVENTOR (ES)		
SIVARAMAN RAGHU, ARTHUR KENTARO HOFFMANN, BALWANDT SINGH.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO		

La presente invención se relaciona con la síntesis de 4-imidazolin-2-onas 1,4-disustituidas, imidazolidin-2-onas 1,4-disustituidas, de imidazolidin-2-tionas 1,4-disustituidas de la siguientes fórmulas:



10 en donde R es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, fenilo sustituido con hasta tres grupos que consisten en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ó una porción molecular de la fórmula COR<sub>3</sub>, en donde R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo o fenilo o fenoxi sustituido con hasta cuatro grupos que consisten en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, trifluorometilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>1</sub> es hidrógeno o una porción molecular de la fórmula COR<sub>4</sub>, en donde R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenoxi, cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>, fenilo o fenilo o fenoxi sustituido con hasta cuatro grupos que consisten en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo o trifluorometilo; R<sub>2</sub> es fenilo o fenilo sustituido con hasta dos grupos que consisten en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo y trifluorometilo y Z es oxígeno o azufre.

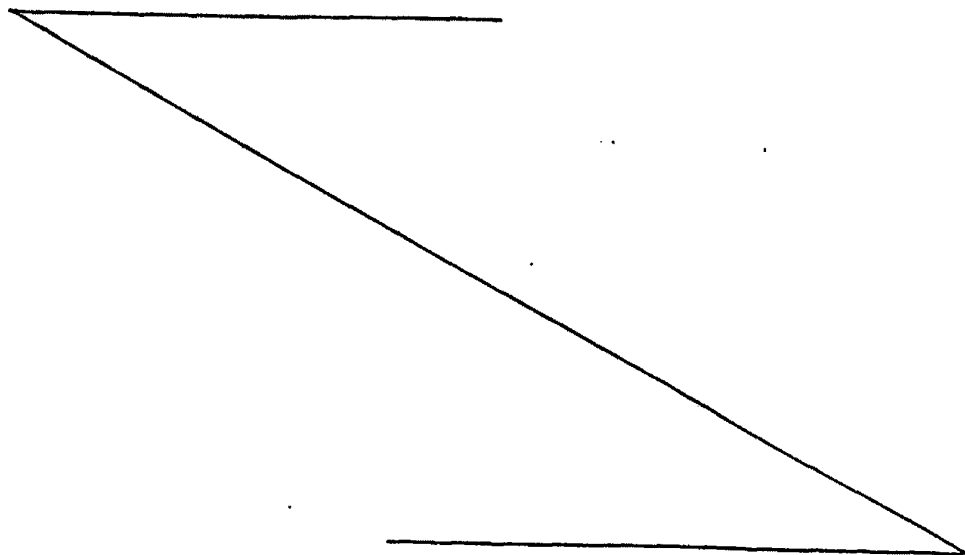
20 La presente invención también se relaciona con ciertos de sus derivados 3-acilados y su conversión subsiguiente a tetramisol o tetramisoles sustituidos.

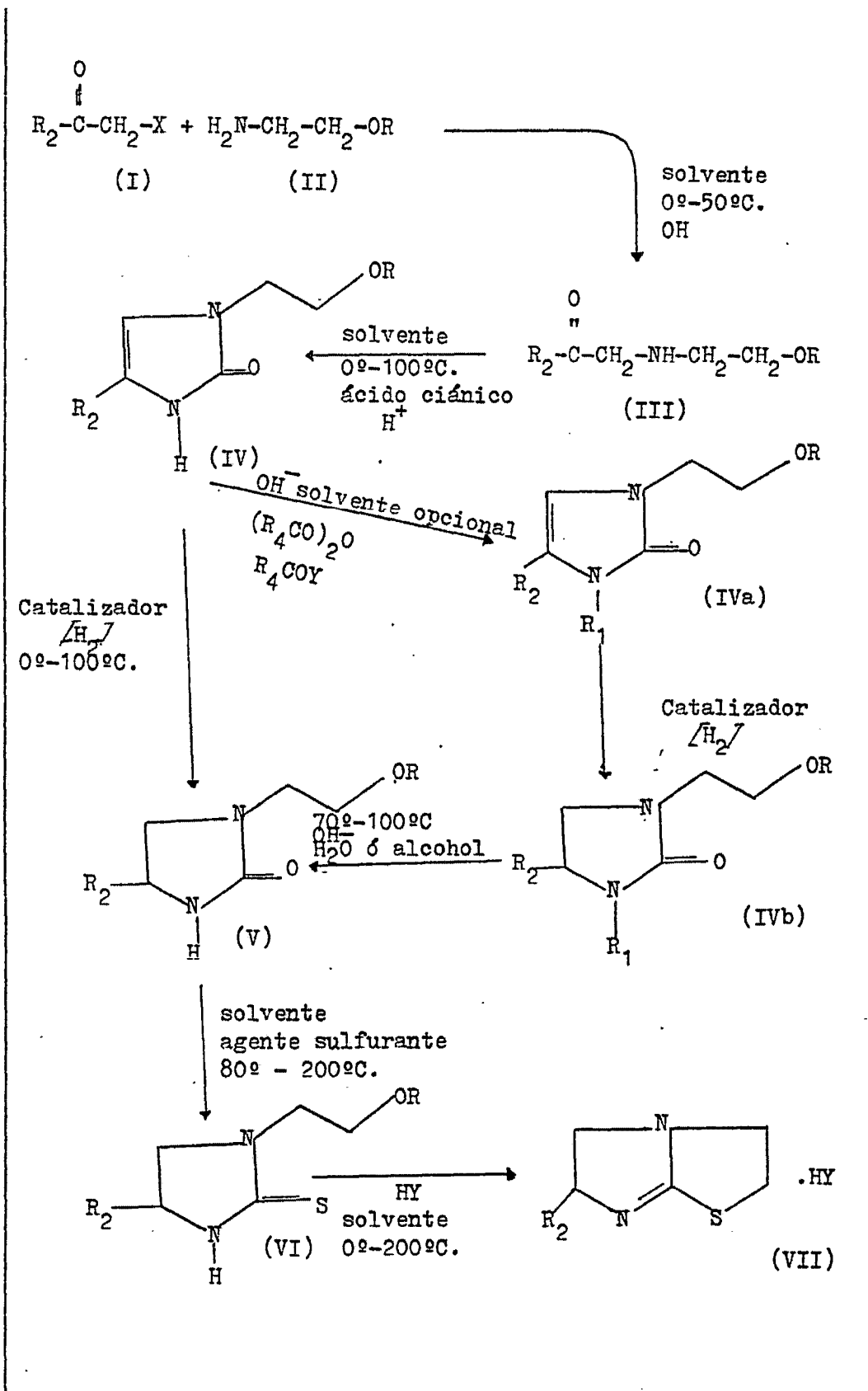
Existen diversos procedimientos para la producción del tetramisol antihelmíntico registrado en la bibliografía

5  
fia. (Raemaekers y otro, J. Med. Chem 9, 545 (1966), Bakelien y otros, Aust. J. Chem 21 1557 (1.968), T.R. Rey, Patente Estadounidense Nº 3.855.234, M.E. McMenin, Patente Estadounidense Nº 3.845.070). El método de Raemaekers involucra una etapa de reducción involucrando por hidruro de sodio, un agente reductor costoso. El procedimiento de la patente Estadounidense Nº 3.855.234 sufre la falta de regioselectividad y también de problemas de la aislación de los intermediarios.

10  
Un método para preparar tetramisol a partir de 1-(2-hidroxietil)-4-fenil-4-imidazolin-2-tiona y tionil cloruro se da a conocer en la Patente Estadounidense Nº 3.726.894. Este compuesto se prepara mediante la reacción de hidroborcación de 1-vinil-4-fenil-4-imidazolin-2-tiona.

15  
La presente invención se basa en una síntesis de la imidazolinona (IV) apropiadamente substituida y catalíticamente reducible o un derivado de la misma como se representa en el siguiente esquema:

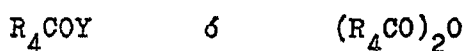




Una cetona  $\alpha$ -substituida de la fórmula I, donde X es un grupo (tal como cloro, fluor, bromo, iodo y p-toluensulfonato) que puede desplazarse mediante un reaccionante nucleófilo, se hace reaccionar una amina de la fórmula II o sus sales de adición de ácido, para proporcionar el compuesto de la fórmula III. Esta reacción puede realizarse utilizando un exceso del compuesto de fórmula II, o en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina, o en presencia de una fuente de hidróxido tal como carbonato de sodio, a una temperatura de aproximadamente 0° a aproximadamente 50°C, en un solvente (tal como alcohol o halocarburo) de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas.

El compuesto III se disuelve en un solvente orgánico apropiado (tal como metanol, cloroformo o metilen cloruro), se calienta aproximadamente 0° a aproximadamente 100°C en presencia de ácido cianico y una fuente apropiada de ión hidronio para proporcionar la imidazolinona de fórmula IV.

Dos guías alternativas para la producción de la imidazolidona de fórmula V son factibles. En la primera de estas dos guías, la imidazolinona de fórmula IV se hidrogena a aproximadamente 1 a aproximadamente 70 Kg/cm<sup>2</sup> de hidrógeno en un solvente apropiado (tal como una alcohol, hidrocarburo, solvente mezclado de alcohol-hidrocarburo o ácido acético (en presencia de un catalizador) tal como paladio o platino sobre un soporte sólido apropiado, o un catalizador homogéneo a una temperatura de aproximadamente 0° a aproximadamente 100°C durante aproximadamente 30 minutos o más, o se reduce con un agente reductor apropiado, para proporcionar la imidazolidona de fórmula V. En el segundo de estas dos guías la imidazolinona de fórmula IV se hace reaccionar con un haluro de acilo o anhídrido de acilo de la fórmula:



en donde Y es cualquier grupo (tal como halógeno) que pueda ser desplazado por un reaccionante nucleófilo, en presencia de una fuente de ión hidróxido mientras se somete a reflujo sin mezclar o en un solvente de hidrocarburo para proporcionar la imidazolinona de fórmula IVa. La imidazolinona de la fórmula IVa se hidrogena bajo las mismas condiciones que para IV V para proporcionar la imidazolidona de fórmula IVb. En el curso de la hidrogenación de ya sea IV ó IVa, cualquier halógeno que pueda estar presente como parte de los grupos R, R<sub>1</sub> ó R<sub>2</sub> será eliminado y reemplazado por hidrógeno a menos que se utilicen condiciones suaves de hidrogenación u otra reducción. La imidazolidona de la fórmula IVb se hidroliza en presencia de una fuente de ión hidróxido en ya sea agua o alcohol a una temperatura de aproximadamente 70° a 100°C, para proporcionar la imidazolidona de fórmula V. Generalmente se halla en caso de IVb con R igual a COR<sub>3</sub> que el grupo COR<sub>3</sub> también se hidroliza en esta etapa para proporcionar V y R es igual a hidrógeno.

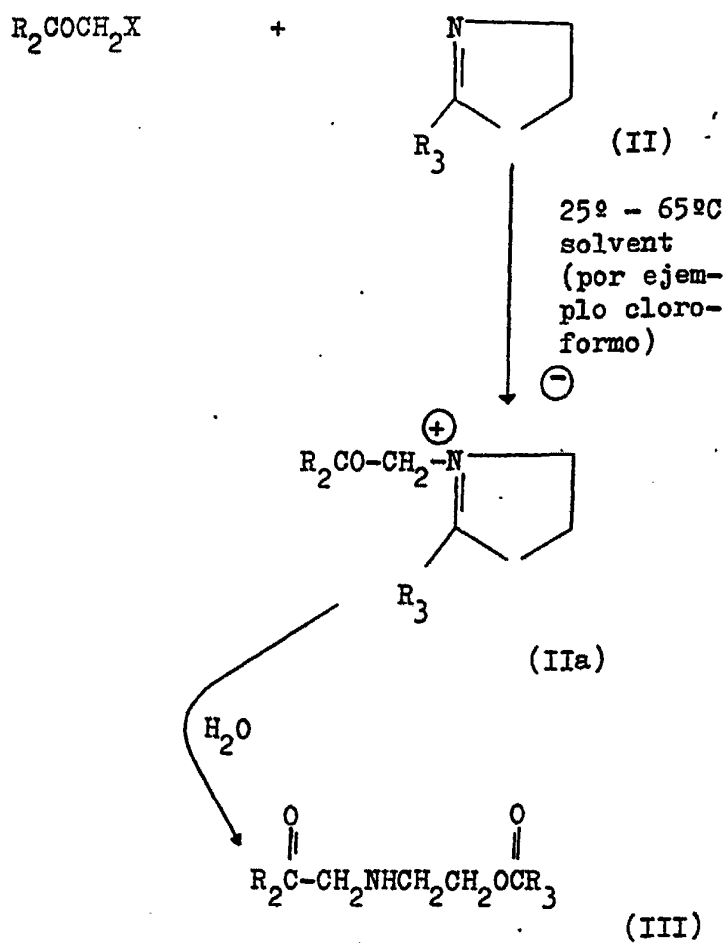
La imidazolidona de fórmula V se calienta en un solvente inerte (tal como tolueno, xileno o ciclohexano) a una temperatura de aproximadamente 80° a aproximadamente 200°C, en presencia de un reaccionante (tal como pentasulfuro de fósforo) capaz de substituir azufre o oxígeno para proporcionar la imidazolidintona de fórmula VI y un poco del compuesto de fórmula VII (como una base libre). En el caso de compuestos de fórmula V donde R es hidrógeno, la reacción con pentasulfuro de fósforo también afecta al grupo hidroxilo libre, alterándolo para formar un grupo que contiene azufre que puede o no puede contener también fósforo. Este grupo alterado es sin embargo capaz de sufrir un cierre de anillo en la etapa final para formar compuestos de la fórmula VII. En el caso de compuestos de fórmula V

5

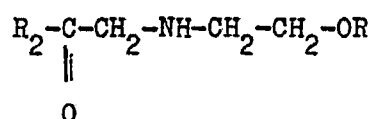
en donde R es la porción molecular  $\text{COR}_3$ , frecuentemente se halla que el grupo  $\text{COR}_3$  reacciona con el reaccionante guiante (por ejemplo, pentasulfuro de fósforo), para formar el grupo  $\text{CSR}_3$ . Esto no afecta la capacidad de los compuestos de fórmula VI en donde este cambio ha ocurrido para cerrar el anillo y formar los compuestos útiles de fórmula VII.

10

La imidazolidinona de fórmula VI se calienta con  $\text{HY}$ , en donde Y es un anión farmacéuticamente aceptable (tal como cloruro, fluoruro, ioduro, bisulfato, p-toluensulfonato) en un solvente a una temperatura de aproximadamente  $0^\circ$  a aproximadamente  $20^\circ\text{C}$ , para proporcionar el compuesto de fórmula VII. El compuesto de fórmula III en donde R es un grupo acilo también puede prepararse como sigue:



Los intermediarios novedosos de la presente invención, pueden ilustrarse mediante la fórmula:



en donde R y R<sub>2</sub> son como se han definido anteriormente.

5 La presente invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos.

EJEMPLO 1

=====

1-(2-Metoxietil)-4-fenil-4-imidazolin-2-ona

10 Bromuro de fenacilo (60 g.), en 200 ml de metileno cloruro, se agrega en una hora a 2-metoxietilamina (52 g.), en 100 ml de metileno cloruro, y se enfría con un baño de hielo. La mezcla se agita durante dos horas a 0°C, se agrega agua (400 ml) y la capa orgánica se separa, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo un vacío aspirador (a temperatura ambiente). El aceite viscoso (260 g) se disuelve en metanol (200 ml), se enfría a 0°C y se agrega ácido acético (80 ml) y cianato de potasio (30 g.). La mezcla se somete a reflujo durante 90 minutos, el solvente se elimina bajo presión reducida y el residuo se absorbe en 600 ml de cloroformo y se lava con solución de bicarbonato de sodio saturada. La capa de cloroformo se lava, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para proporcionar un semisólido. Trituración con éter y filtración proporciona el producto del encabezamiento con un cristal amarillo; p.f. 152°-153°C.

15

20

## EJEMPLO 2

=====

1-(2-metoxietil)-4-fenil-4-imidazolin-2-ona

5 Bromuro de fenacilo (199 g) en 400 ml de cloro-  
formo, se agrega en media hora a una mezcla de 2-metoxietila-  
mina (82 g) y trietilamina (152 g) en 200 ml de cloroformo a  
0°C. La mezcla se agita durante dos horas a 0°-10°C. Se agre-  
ga agua (400 ml) y la capa orgánica se separa y se lava con  
10 otros 400 ml de agua. La capa de cloroformo se enfría a 0°C  
con un baño de hielo y se agrega ácido acético glacial (72 g),  
cianato de potasio (89 g) y metanol (100 ml). La mezcla se  
somete a reflujo durante 90 minutos, se enfría y se lava con  
solución de bicarbonato de sodio saturada, y la capa orgánica  
se seca sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentra  
15 para proporcionar un semisólido. Trituración con 300 ml de éter  
y filtración proporciona un producto del encabezamiento como  
un cristal amarillo; de p.f. 152-154°C.

## EJEMPLO 3

=====

1-(2-metoxietil)-4-fenil-2-imidazolidona

20 Aproximadamente 10,9 g de 1-(2-metoxietil)-4-  
fenil-4-imidazolin-2-ona y 1 g de 10% de paladio sobre carbono  
en 100 ml de etanol se hidrogena en un aparato agitador Parr  
Shaker a 2,11 Kg/cm<sup>2</sup> de hidrógeno durante 45 minutos. El cata-  
lizador se filtra, se lava con etanol, y el filtrado se con-  
centra para proporcionar el compuesto del encabezamiento como  
25 un sólido blanco ceroso; p.f. 82-83°C.

La reducción precedente también puede llevarse  
a cabo con ácido acético como solvente a presión atmosférica en

cualquiera de los solventes.

EJEMPLO 4

=====

1-(2-metoxietil)-4-fenilimidazolidona-2-tiona

5 Aproximadamente 1 g de 1-(2-metoxietil)-4-fenil  
-2-imidazolidona y 0,4 g de pentasulfuro fosforoso se somete a  
reflujo en tolueno durante la noche (16 horas). El tolueno se  
separa por filtración bajo presión reducida al semisólido resi-  
dual se disuelve en una solución de 50 ml de cloroformo y 30  
ml de hidróxido de sodio al 20%. La capa orgánica se separa, se  
10 lava, y se seca y el solvente se elimina para proporcionar 1 g  
de aceite. El aceite se disuelve en 3 ml. de acetona y se burbu  
jea durante 2 minutos cloruro de hidrógeno anhidro. El clorhi-  
drato de tetramisol precipitado se separa por filtración y el  
filtrado se concentra hasta sequedad. El filtrado se recristali  
15 za en benceno-ciclohexano para proporcionar el compuesto del  
encabezamiento como un sólido blanco; p.f. 76°-78°C.

EJEMPLO 5

=====

Preparación de clorhidrato de tetramisol a partir  
de 1-(2-metoxietil)-4-fenilimidazolidina-2-tiona

20 Aproximadamente 236 mg de 1-(2-metoxietil-4-feni  
limidazolidin-2-tiona, 5 ml de ácido clorhídrico concentrado y  
5 ml de acetona se someten juntos a reflujo durante 1 hora. La  
solución luego se concentra hasta sequedad bajo presión reduci-  
da y se tritura con 2 ml de etanol. El precipitado sólido blanco  
25 se separa por filtración para proporcionar un compuesto del en-  
cabezamiento.

## EJEMPLO 6

=====

Preparación de clorhidrato de tetramisol a partir  
de 1-(2-metoxietil)-4-fenil-2-imidazolidona

Aproximadamente 4,4 g de 1-(2-metoxietil)-4-fenil-2-imidazolidona y 2 g de pentasulfuro de fósforo se someten juntos a reflujo a 200 ml de tolueno durante 20 horas. El tolueno se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo se absorbe en 100 ml de cloroformo y se lava con 50 ml de solución de hidróxido de sodio al 20%. La capa orgánica se lava con agua, se seca y el solvente se elimina para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se somete a reflujo durante 1 hora en una solución de 10 ml de ácido clorhídrico concentrado y 10 ml de etanol. La solución se concentra hasta sequedad, el semisólido residual se tritura con etanol (20 ml), se filtra y se seca para proporcionar el compuesto del encabezamiento; p.f. 260°-262°C.

## EJEMPLO 7

=====

1-(2-hidroxietil)-4-fenil-4-imidazolin-2-ona

Fenacil bromuro (60 g), en metilen cloruro (100 ml), se agrega en un período de 30 minutos a monoetanolamina (4 g) en metilen cloruro 100 ml). La solución se enfría a 0°C con un baño de hielo, se agita durante otros 90 minutos a 0°-5°C, y luego se agregan 400 ml de agua. La capa orgánica se separa para secarse sobre sulfato de sodio anhidro, se concentra bajo presión reducida aproximadamente a temperatura ambiente. El aceite residual se disuelve en metanol (150 ml), se enfría, y se agrega a una solución de cianato de sodio (24 g) en ácido acético (30 ml). El precipitado sólido blanco se filtra, se lava con agua, metanol y luego se seca para proporcionar el compuesto del encabezamiento; p.f. 203°-205°C.

## EJEMPLO 8

=====

1-(2-hidroxietyl)-4-fenil-2-imidazolidona

una suspensión de 1-(2-hidroxietyl)-4-fenil-4-imidazolin-2-ona (10,2 g) y 10% de paladio sobre carbono (1 g) en etanol (200 ml) se hidrogena en un aparato agitador Parr Shaker a aproximadamente 2,11 Kg/cm<sup>2</sup> de hidrógeno durante 3 horas. El catalizador luego se filtra, se lava con etanol, y el filtrado y los lavados combinados se concentran para proporcionar un aceite incoloro que se solidifica al reposar para proporcionar el compuesto del encabezamiento; p.f. 60°-63°C.

## EJEMPLO 9

=====

Preparación de clorhidrato de tetramisol a  
partir de 1-(2-hidroxietyl)-4-fenil-2-imidazolidona

Una mezcla de 1-(2-hidroxietyl)-4-fenil-2-imidazolidona (4,1 g) y pentasulfuro fosforoso (1,8 g) en tolueno (25 ml) se somete a reflujo durante 20 horas. El tolueno se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo se disuelve en una solución de cloroformo (50 ml) y hidróxido de sodio al 20% (50 ml). La capa orgánica se separa, se lava, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra hasta un aceite. El aceite se somete a reflujo en una solución de etanol (10 ml) y ácido clorhídrico concentrado (20 ml) durante 1 hora. La solución se concentra hasta secuedad se tritura con etanol (20 ml), y se filtra para proporcionar el compuesto del encabezamiento como un sólido blanco; p.f. 260°C.

## EJEMPLO 10

=====

1-(2-Acetoietil)-4-fenil-2-imidazolidona

Aproximadamente 9,2 g de 1-(2-hidroxi-ietil)-4-fenil-2-imidazolidona se agita con anhídrido acético (25 ml), y ácido p-toluensulfónico (200 mg) durante 4 horas, durante cuyo tiempo la imidazolidona se disuelve completamente. La solución (100 ml) se vierte en una solución saturada de bicarbonato sódico de la cual se precipia un sólido blanco. El sólido se extrae con metilen cloruro (3 x 100 ml). La capa orgánica se separa, se seca y el solvente se elimina para proporcionar un sólido amarillo pálido. Recristalización en éter proporciona el compuesto del encabezamiento como un sólido cristalino blanco; p.f. 88°-90°C.

## EJEMPLO 11

=====

Preparación de clorhidrato de tetramisol a partir de 1-(2-acetoietil)-4-fenil-2-imidazolidona

Aproximadamente 5 g de 1-(2-acetoietil)-4-fenil-2-imidazolidona y 1,8 g de pentasulfuro fosforoso se somete a reflujo en 20 ml de tolueno durante 20 horas. El solvente se separa por destilación bajo presión reducida y el residuo se disuelve en una solución de cloroformo (100 ml) e hidróxido de sodio al 20% (100 ml). La capa orgánica se separa, se lava, se seca sobre sulfato de sodio tratado con carbón vegetal, se filtra y se concentra hasta un aceite. El aceite se somete a reflujo en una solución de ácido clorhídrico concentrado, (20 ml), y etanol (10 ml) durante 1 hora. La solución se concentra hasta sequedad y el residuo se tritura con etanol (20 ml) y luego se filtra para proporcionar el compuesto del encabezamiento con una coloración canela; p.f. 258°-260°C.

## EJEMPLO 12

=====

1-(2-acetoxietil)-4-fenil-4-imidazolin-2-ona

Aproximadamente 9 g de 2-metiloxazolina y bromuro de fenacilo se somete a reflujo en 100 ml de cloroformo durante 1 hora. El solvente se concentra bajo presión reducida y se agrega ácido acético (10 ml), cianato de potasio (9 g) y metanol (100 ml) se agrega al aceite residual y la mezcla se somete a reflujo durante 1 hora. El metanol se elimina a presión reducida y el residuo se absorbe en 200 ml de metileno cloruro y se lava con solución de bicarbonato de sodio saturada. La capa orgánica se seca y se concentra hasta un semisólido. Recristalización en benceno-ciclohexano y proporciona el compuesto del encabezamiento; p.f. 120°-122°C.

## EJEMPLO 13

=====

Reducción de 1-(2-acetoxietil)-4-fenil-4-imidazolin-2-ona

Aproximadamente 1 g de 1-(2-acetoxietil)-4-fenil-4-imidazolin-2-ona y 250 mg de 10% de paladio sobre carbón en 10 ml de etanol se agita en una atmósfera de hidrógeno. Luego aproximadamente 3/4 de hora el catalizador se filtra y se lava con 20 ml de etanol. Los filtrados combinados se concentran para proporcionar el compuesto del encabezamiento como un sólido blanco; p.f. 86°-88°C.

## EJEMPLO 14

=====

1-(2-metoxietil)-3-acetil-4-fenil-4-imidazolin-2-ona

Aproximadamente 21,8 g de 1-(2-metoxietil)-4-fenil-4-imidazolin-2-ona y 120 ml de anhídrido acético se so-

meten juntos a reflujo durante cuatro horas. El anhídrido acético se separa por destilación bajo presión reducida. El semisólido residual se recristaliza en éter para proporcionar el compuesto del encabezamiento como un sólido blanco; p.f. 73°-75°C.

5

## EJEMPLO 15

=====

1-(2-metoxietil)-3-acetil-4-fenil-2-imidazolidona racémica

10

Aproximadamente 3,9 g de 1-(2-metoxietil)-3-acetil-4-fenil-4-imidazolin-2-ona y 400 mg de 10% de paladio sobre carbón en 30 ml de etanol se hidrogena en un aparato agitador Parr Shaker a 2,11 Kg/cm<sup>2</sup> de hidrógeno. Luego de una hora el catalizador se filtra y se lava con 50 ml de etanol. El filtrado combinado se concentra para proporcionar los compuestos del encabezamiento como un aceite incoloro.

15

## EJEMPLO 16

=====

Hidrólisis de 1-(2-metoxietil)-3-acetil-4-fenil-2-imidazolidona en 1-(2-metoxietil)-4-fenil-2-imidazolidona

20

Aproximadamente 2,6 g del derivado 3-acetilo se somete a reflujo en 20 ml de hidróxido de sodio al 10%. La solución se enfría y luego se extrae con cloroformo (2 x 20 ml). El extracto de cloroformo combinado, se lava, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra para proporcionar el compuesto del encabezamiento como un sólido; p.f. 81°-83°C.

25

## EJEMPLO 17

=====

1-(2-metoxietil)-3-benzoil-4-fenil-4-imidazolin-2-ona

Aproximadamente 4,36 g de 1-(2-metoxietil)-4-

fenil-4-imidazolin-2-ona, 3 g de trietilamina y 3 g de benzol cloruro se someten juntos a reflujo durante 3 horas en cloroformo. La solución se enfría, se lava con agua, se seca y el solvente se elimina para proporcionar un aceite que es O-benzoil éster. El éster se somete a reflujo durante 3 horas en 20 ml de xileno. El xileno se elimina bajo presión reducida. Recristalización como un sólido amarillo pálido; p.f. 112°-117°C.

#### EJEMPLO 18

=====

#### 1-(2-metoxietil)-3-benzoil-4-fenil-4-imidazolin-2-ona

Aproximadamente 21,8 g de 1-(2-metoxietil)-4-fenil-4-imidazolin-2-ona, 14,5 g de benzoil cloruro y 20 g de tri-n-butilaminas se someten juntos a reflujo en 60 ml de xileno durante 16 horas. El solvente se separa por filtración bajo presión reducida y el aceite viscoso restante se disuelve en 300 ml de benceno. La solución de benceno se lava con agua (2 x 100 ml), se seca sobre sulfato de sodio, y el solvente se elimina para proporcionar un semisólido. Recristalización en éter proporciona el compuesto del encabezamiento como un sólido amarillo pálido; p.f. 114°-117°C.

#### EJEMPLO 19

=====

#### Preparación de otras 1-(2-metoxietil)-3-acil-4-fenil imidazolin-2-onas

Los siguientes derivados acilo se preparan mediante procedimientos idénticos con aquellos descritos para el derivado N-benzoilo del Ejemplo 18:

a) 1-(2-metoxietil)-3-ciclohexanarbonil-4-fenil-4-imidazolin-2-ona;

- b) 1-(2-metoxietil)-3-p-trifluormetilbenzoil-4-fenil-4-imidazolin-2-ona;
- c) 1-(2-metoxietil)-3-(1-adamantancarbonil)-4-fenil-4-imidazolin-2-ona;
- 5 d) 1-(2-metoxietil)-3-p-anisoil-4-fenil-4-imidazolin-2-ona;
- e) 1-(2-metoxietil)-3-(2-clorobenzil)-4-fenil-4-imidazolin-2-ona;
- f) 1-(2-metoxietil)-3-(2,4-diclorobenzoil)-4-fenil-4-imidazolin-2-ona; y
- 10 g) 1-(2-metoxietil)-3-(2-metilbenzoil)-4-fenil-4-imidazolin-2-ona;

## EJEMPLO 20

=====

Hidrogenaciones de derivados de 3-acilo de 1-(2-metoxietil)-4-fenil-4-imidazolin-2-ona

15 La 3-acil-1-(2-metoxietil)-4-fenil-4-imidazolin-2-ona y catalizador de 10 % de paladio sobre carbón se absorbe en etanol y se hidrogena en un agitador Parr Shaker a 2,11-3,52 Kg/cm<sup>2</sup> de hidrógeno durante aproximadamente 30 minutos aproximadamente 6 horas. El catalizador luego se filtra y el

20 filtrado se concentra para proporcionar 1-(2-metoxietil)-3-acil-2-imidazolidonas. Los siguientes compuestos se preparan de la manera precedentemente descrita:

- a) 1-(2-metoxietil)-3-benzoil-4-fenil-2-imidazolidona;
- b) 1-(2-metoxietil)-3-ciclohexanocarbonil-4-fenil-2-imidazolidona;
- 25

c) 1-(2-metoxietil-3-p-trifluormetilbenzoil-4-fenil-2-imidazolidona;

d) 1-(2-metoxietil)-3-o-anisoil-4-fenil-2-imidazolidona;

e) 1-(2-metoxietil)-3-(1-adamantanocarbonil)-4-fenil-2-imidazolidona;

f) 1-(2-metoxietil-3-(2-clorobensoil)-4-fenil-2-imidazolidona;

g) 1-(2-metoxietil)-3-(2,4-diclorobenzoil)-4-fenil-2-imidazolidona; y

h) 1-(2-metoxietil)-3-(2-metilbenzoil)-4-fenil-2-imidazolidona.

EJEMPLO 21

=====

1-(2-butoxietil)-4-fenil-4-imidazolin-2-ona

Penacil bromuro (10 g) en 50 ml. de cloroformo se agrega en 20 minutos a una mezcla de 2-butoxietilamina (6 g) y trietilamina (7 g) en 50 ml de cloroformo a 0°C. La mezcla se agita durante 2 horas. Se agrega agua (100 ml), la capa orgánica se separa, se enfría a 0°C y se agrega ácido acético glacial (5 ml), cianato de potasio (5 g) y metanol (20 ml). La mezcla se somete a reflujo durante 90 minutos, se enfría, se lava con solución de bicarbonato de sodio saturada, se seca y el solvente se elimina para proporcionar el compuesto del encabezamiento.

EJEMPLO 22

=====

1-(2-butexietil)-4-fenil-2-imidazolidona

Una solución de 1-(2-butoxietil)-4-fenil-4-imida

zolin-2-ona en etanol con catalizador de 10% de paladio sobre carbón se reduce en una atmósfera de hidrógeno. Luego de haberse absorbido la cantidad teórica de hidrógeno el catalizador se filtra y el filtrado se concentra para proporcionar el compuesto del encabezamiento.

## EJEMPLO 23

=====

1-(2-metoxietil)-4-(2-clorofenil)-4-imidazolin-2-ona

A bromuro de o-clorofenacilo (23,4 g) en 100 ml de cloroformo se agrega en 30 minutos 2-metoxietilamino (20 g) en 100 ml de cloroformo que se enfría con un baño de hielo. La mezcla se agita durante una hora adicional a 0°C. Se agrega agua (200 ml) y la capa orgánica se separa, se enfría a 0°C con un baño de hielo y luego se agrega ácido acético glacial (8 ml), cianato de potasio (9 g) y metanol. La mezcla se somete a reflujo durante 90 minutos, se enfría, se lava con solución de bicarbonato de sodio saturada sobre sulfato de so dio anhidro y el solvente se elimina para proporcionar el producto del encabezamiento.

## EJEMPLO 24

=====

1-(2-metoxietil)-4-(fenil sustituido)-4-imidazolin-2-ona

Las siguientes 1-(2-metoxietil)-4-fenil sustituido)-4-imidazolin-2-onas se preparan de manera idéntica a la descrita en el Ejemplo 23:

- a) 1-(2-metoxietil)-4-(2,4-diclorofenil)-4-imidazolin-2-ona y
- b) 1-(2-metoxietil)-4-(p-trifluormetilfenil)-4-imidazolin-2-ona.

## EJEMPLO 25

=====

Preparación de 1-(2-metoxietil)-4-(fenil sustituido)-2-imidazolidona

5 Una solución de 1-(2-metoxietil)-4- (fenil sustituido)-4-imidazolin-2-ona en etanol con catalizador de 10% de paladio sobre carbón se reduce entre aproximadamente 1 Kg/cm<sup>2</sup> de hidrógeno y aproximadamente 70 Kg/cm<sup>2</sup> de hidrógeno. Luego de haberse absorbido la cantidad teórica de hidrógeno, el catalizador se filtra y el filtrado se concentra para proporcionar

10 la 1-(2-metoxietil)-4-(fenil sustituido)-2-imidazolidonas. Los siguientes compuestos se preparan de la manera precedente:

- a) 1-(2-metoxietil)-4-(m-trifluormetil-2-imidazolidona;
- b) 1-(2-metoxietil)-4-(m-metilfenil)-2-imidazolidona;
- c) 1-(2-metoxietil)-4-(p-trifluormetilfenil)-2-imidazolidona y
- 15 d) 1-(2-metoxietil)-4-(m-metoxifenil)-2-imidazolidona.

## EJEMPLO 26

=====

1-(2-benzoiloetil)-4-fenil-4-imidazolin-2-ona

Aproximadamente 15 g de 2-fenilooxazolina y 20 g de bromuro de fenacil se somete a reflujo en 100 ml de cloroformo durante 1 hora. El solvente se concentra bajo presión reducida y se agrega ácido acético (10 ml), cianato de potasio (9 g) y metanol (100 ml) y la mezcla se somete a reflujo durante 1 hora. El metanol se elimina mediante presión reducida y el residuo se absorbe en 200 ml de metilen cloruro y se lava

20 con solución de bicarbonato de sodio saturada. La capa orgánica se seca y se concentra para proporcionar el compuesto del

25

encabezamiento.

EJEMPLO 27

=====

Preparación de otras 1-(2-aciloxietil)-4-fenil-4-imidazolin-2-ona

5 Las siguientes 1-(2-aciloxietil)-4-fenil-4-imidazolin-2-onas se preparan mediante procedimiento idénticos con aquel descrito para los derivados benzoiloxi del Ejemplo 26:

- 10 a) 1- $\sqrt{2}$ -(propioniloxi)etil/4-fenil-4-imidazolin-2-ona;  
 b) 1- $\sqrt{2}$ -(p-metilbenzoiloxi)etil/4-fenil-4-imidazolin-2-ona; y  
 c) 1- $\sqrt{2}$ -(p-trifluormetilbenzoiloxi)etil/4-fenil-4-imidazolina.

EJEMPLO 28

=====

Preparación de 1-(2-aciloxietil)-4-fenil-2-imidazolidonas

15 Las siguientes 1-(2-aciloxietil)-4-fenil-2-imidazolidonas se preparan mediante la reducción catalítica de 1-(2-aciloxietil)-4-fenil-4-imidazolin-2-onas idéntica a la descrita para los derivados 1-(2-acetoxietil) del Ejemplo 13:

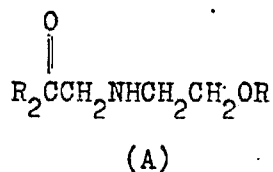
- 20 a) 1- $\sqrt{2}$ -benzoiloxietil/4-fenil-2-imidazolidonas;  
 b) 1- $\sqrt{2}$ -(propioniloxi)etil/4-fenil-2-imidazolidonas;  
 c) 1- $\sqrt{p}$ -metilbenzoiloxi)etil/4-fenil-2-imidazolidona;  
 d) 1- $\sqrt{2}$ -(p-trifluormetilbenzoiloxi)etil/4-fenil-2-imidazolidona.

EJEMPLO 29

=====

25 Las siguientes amino acetonas de fórmula A se preparan mediante la reacción de las correspondientes etanolaminas derivadas y sus sales de adición de ácido con los corres-

pondientes bromuros fenacilo como en las primeras tres frases del Ejemplo 2:



	$\text{R}_2$	$\underline{\text{R}}$
5	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_2\text{H}_5$
	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_3\text{H}_7\text{-i}$
	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$
	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5$
	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_4\text{-(p-CH}_3\text{)}$
10	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_4\text{-(p-Cl)}$
	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_4\text{-(p-OCH}_3\text{)}$
	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_4\text{-(m-OCH}_3\text{)}$
	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C(O)C}_2\text{H}_5$
	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C(O)C}_4\text{H}_9$
15	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C(O)OCH}_3$
	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C(O)OC}_6\text{H}_5$
	$\underline{\text{m-OCH}_3}\text{-C}_6\text{H}_4$	$\text{CH}_3$
	$\underline{\text{m-Cl}}\text{-C}_6\text{H}_4$	$\text{H}$
	$\underline{\text{m-Br}}\text{-C}_6\text{H}_4$	$\text{H}$
20	$\underline{\text{m-Cl}}\text{-C}_6\text{H}_4$	$\text{C(O)CH}_3$
	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C(O)OC}_6\text{H}_4\text{(p-CH}_3\text{)}$
	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C(O)OC}_6\text{H}_4\text{(o-CH}_3\text{)}$

	$C_6H_5$	$C(O)OC_6H_4(p-OCH_3)$
	$C_6H_5$	$C(O)C_6H_5$
	$C_6H_5$	$C(O)C_2H_5$
	$C_6H_5$	$C(O)C_4H_9$
5	$C_6H_5$	$C(O)OCH_3$
	$C_6H_5$	$C(O)OC_6H_5$
	$m-OCH_3-C_6H_4$	$CH_3$
	$m-Cl-C_6H_4$	H
	$m-Br-C_6H_4$	H
10	$m-Cl-C_6H_4$	$C(O)CH_3$
	$C_6H_5$	$C(O)OC_6H_4(p-CH_3)$
	$C_6H_5$	$C(O)OC_6H_4(o-CH_3)$
	$C_6H_5$	$C(O)OC_6H_4(p-OCH_3)$
	$C_6H_5$	$C(O)C_6H_5$
15	$C_6H_5$	$C(O)C_6H_4(p-CH_3)$
	$C_6H_5$	$C(O)C_6H_4(p-OCH_3)$
	$C_6H_5$	$C(O)C_6H_4(m-CF_3)$
	$m-Br-C_6H_4$	$C(O)C_6H_5$
	$m-CF_3-C_6H_4$	$CH_3$
20	$m-CH_3-C_6H_4$	$CH_3$
	$m-Cl-C_6H_4$	$C_6H_5$
	$m-CF_3-C_6H_4$	$C(O)OCH_3$
	$p-Cl-C_6H_4$	$CH_3$
	$m-Br-C_6H_4$	$C_2H_5$

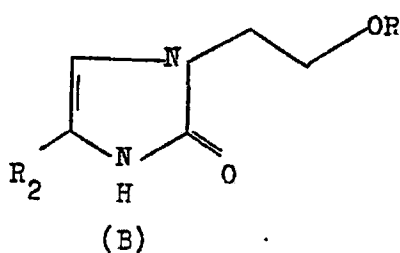
La etanolamina substituida y sus sales de adición de ácido y los materiales de partida de bromuro de fenacilo se proponen por métodos conocidos en la bibliografía.

EJEMPLO 30

=====

5

Las siguientes imidazolinonas de Fórmula B se preparan a partir de aminocetonas preparadas como el Ejemplo 30 mediante la reacción con cianato de potasio como el Ejemplo 1 y 2:



10

15

20

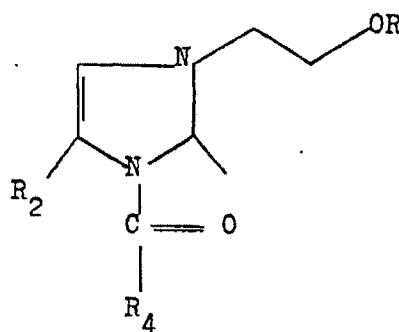
$R_2$	$R$
$C_6H_5$	$C_2H_5$
$C_6H_5$	$C_3H_7$
$C_6H_5$	$CH_2CH_2Cl$
$C_6H_5$	$C_6H_5$
$C_6H_5$	$C_6H_4(p-CH_3)$
$C_6H_5$	$C_6H_4(p-Cl)$
$C_6H_5$	$C_6H_4(p-OCH_3)$
$C_6H_5$	$C_6H_4(m-OCH_3)$
$C_6H_5$	$C(O)C_2H_5$
$C_6H_5$	$C(O)C_4H_9$

	$C_6H_5$	$C(O)OCH_3$
	$C_6H_5$	$C(O)OC_6H_5$
	$C_6H_5$	$C(O)OC_6H_4(p-CH_3)$
	$C_6H_5$	$C(O)OC_6H_4(o-CH_3)$
5	$C_6H_5$	$C(O)OC_6H_4(p-OCH_3)$
	$C_6H_5$	$C(O)C_6H_5$
	$C_6H_5$	$C(O)C_6H_5(p-CH_3)$
	$R_2$	$R$
	$C_6H_5$	$C(O)C_6H_4(p-OCH_3)$
10	$C_6H_5$	$C(O)C_6H_4(m-CF_3)$
	$m-Br-C_6H_4$	$C(O)C_6H_5$
	$m-CF_3-C_6H_4$	$CH_3$
	$m-CH_3-C_6H_4$	$CH_3$
	$m-OCH_3-C_6H_4$	$CH_3$
15	$m-Cl-C_6H_4$	$H$
	$m-Br-C_6H_4$	$H$
	$m-Cl-C_6H_4$	$C(O)CH_3$
	$m-Cl-C_6H_4$	$C_6H_5$
	$m-CF_3-C_6H_4$	$C(O)OCH_3$
20	$p-Cl-C_6H_4$	$CH_3$
	$m-Br-C_6H_4$	$C_2H_5$


## EJEMPLO 31

=====

Las siguientes imidazolinonas 3-substituidas de fórmula C se preparan como el Ejemplo 18 utilizando los apropiados haluros o anhídridos de carbonilo y las correspondientes 3-H-imidazolinonas:



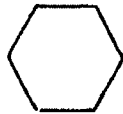
(C)

$\underline{R}_2$	$\underline{R}$	$\underline{R}_4$
$C_6H_5$	$C_2H_5$	$CH_3$
$\underline{R}_2$	$\underline{R}$	$\underline{R}_4$
$C_6H_5$	$C_3H_7-i$	$C_6H_5$
$C_6H_5$	$CH_2CH_2Cl$	$CH_3O$
$C_6H_5$	$C_6H_5$	$C_6H_5O$
$C_6H_5$	$C_6H_4(p-CH_3)$	$CH_3$
$C_6H_5$	$C_6H_4(p-Cl)$	
$C_6H_5$	$C_6H_4(p-OCH_3)$	$C_6H_5$
$C_6H_5$	$C_6H_4(m-OCH_3)$	$C_2H_5$
$C_6H_5$	$C(O)C_2H_5$	$CH_3$
$C_6H_5$	$C(O)C_4H_9$	$C_6H_4(p-CH_3)$
$C_6H_5$	$C(O)OCH_3$	$CH_3$

5

10

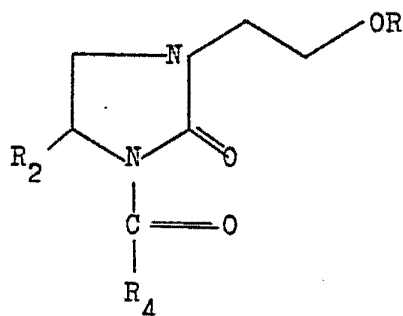
15



	$C_6H_5$	$C(O)OC_6H_5$	$C_2H_5$
	$C_6H_5$	$C(O)OC_6H_4(p-CH_3)$	$C_6H_3(2,4-di-CH_3)$
	$C_6H_5$	$C(O)OC_6H_4(o-OCH_3)$	$CH_3$
	$C_6H_5$	$C(O)OC_6H_4(p-OCH_3)$	$C_3H_7$
5	$C_6H_5$	$C(O)C_6H_5$	$C_2H_5O$
	$C_6H_5$	$C(O)C_6H_4(p-CH_3)$	
	$C_6H_5$	$C(O)C_6H_4(p-OCH_3)$	$C_6H_4(p-CF_3)$
	$C_6H_5$	$C(O)C_6H_4(m-CF_3)$	$C_6H_4O(p-CH_3)$
	$m-Br-C_6H_4$	$C(O)C_6H_5$	$C_4H_9O$
10	$m-CF_3-C_6H_4$	$CH_3$	$C_6H_4(p-OCH_3)$
	$m-CH_3-C_6H_4$	$CH_3$	$CH_3$
	$m-CH_3O-C_6H_4$	$CH_3$	$i-C_3H_7$
	$m-Cl-C_6H_4$	H	$C_6H_5$
	$m-Br-C_6H_4$	H	$C_6H_4(m-Cl)$
15	$m-Cl-C_6H_4$	$C(O)CH_3$	$C_6H_4(p-CH_3O)$
	$m-Cl-C_6H_4$	$C_6H_5$	$C_6H_4(p-CH_3)O$
	$m-CF_3-C_6H_4$	$C(O)OCH_3$	$CH_3$
	$p-Cl-C_6H_4$	$CH_3$	$C_4H_9OC(O)$
	$m-Br-C_6H_4$	$C_2H_6$	$C_6H_5$

20

EJEMPLO 32

Las siguientes imidazolidonas 3-substituidas de la fórmula D se preparan mediante hidrogenación catalítica de las correspondientes imidazolinonas 3-substituidas utilizando el procedimiento del Ejemplo 13:



	$\underline{R}_2$	$\underline{R}$	$\underline{R}_4$
	$C_6H_5$	$C_2H_5$	$CH_3$
	$C_6H_5$	$C_3H_7$	$C_6H_5$
5	$C_6H_5$	$C_2H_5$	$CH_3O$
	$C_6H_5$	$C_6H_5$	$C_6H_5O$
	$C_6H_5$	$C_6H_4(p-CH_3)$	$CH_3$
	$C_6H_5$	$C_6H_5$	
	$C_6H_5$	$C_6H_4(p-OCH_3)$	$C_6H_5$
10	$C_6H_5$	$C_6H_4(m-OCH_3)$	$C_2H_5$
	$C_6H_5$	$C(O)C_2H_5$	$CH_3$
	$C_6H_5$	$C(O)C_4H_9$	$C_6H_4(p-CH_3)$
	$C_6H_5$	$C(O)OCH_3$	$CH_3$
	$C_6H_5$	$C(O)C_6H_5$	$C_2H_5$
15	$C_6H_5$	$C(O)OC_6H_4(p-CH_3)$	$C_6H_3(2,4-di-CH_3)$
	$C_6H_5$	$C(O)OC_6H_4(o-CH_3)$	$CH_3$
	$C_6H_5$	$C(O)OC_6H_4(p-OCH_3)$	$C_3H_7$
	$C_6H_5$	$C(O)C_6H_5$	$C_2H_5O$
	$C_6H_5$	$C(O)C_6H_4(p-CH_3)$	

$C_6H_5$	$C(O)C_6H_4(p-OCH_3)$	$C_6H_4(p-CF_3)$
$C_6H_5$	$C(O)C_6H_4(m-CF_3)$	$C_6H_4O(p-CH_3)$
$R_2$	$R$	$R_4$
$m-CF_3C_6H_4$	$CH_3$	$C_6H_4(p-OCH_3)$
$m-CH_3C_6H_4$	$CH_3$	$CH_3$
$m-CH_3O-C_6H_4$	$CH_3$	$i-C_3H_7$
$m-CF_3-C_6H_4$	$C(O)OCH_3$	$CH_3$

5

10

Si los correspondientes compuestos de fórmula C se hidrogenan en presencia de un catalizador de hidrogenación homogéneo tal como clorodio de triestriphenilfosfino, se preparan los siguientes compuestos de fórmula D:

$R_2$	$R$	$R_4$
$m-Br-C_6H_4$	$C(O)C_6H_5$	$C_4H_9O$
$m-Cl-C_6H_4$	$H$	$C_6H_5$
$m-Br-C_6H_4$	$H$	$C_6H_4(m-Cl)$
$m-Cl-C_6H_4$	$C(O)CH_3$	$C_6H_4(p-CH_3O)$
$m-Cl-C_6H_4$	$C_6H_5$	$C_6H_4(p-CH_3)O$
$p-Cl-C_6H_4$	$CH_3$	$C_4H_9OC(O)$
$m-Br-C_6H_4$	$C_2H_4$	$C_6H_5$

15

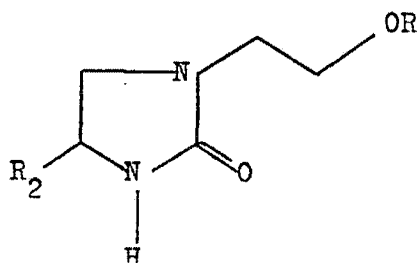
20

## EJEMPLO 33

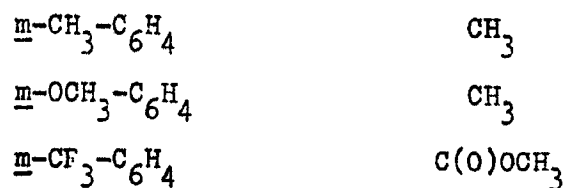
=====

Las siguientes imidazolidonas de fórmula E se preparan mediante hidrogenación de las correspondientes imidazolinonas 3-insubstituidas de acuerdo con el procedimiento del

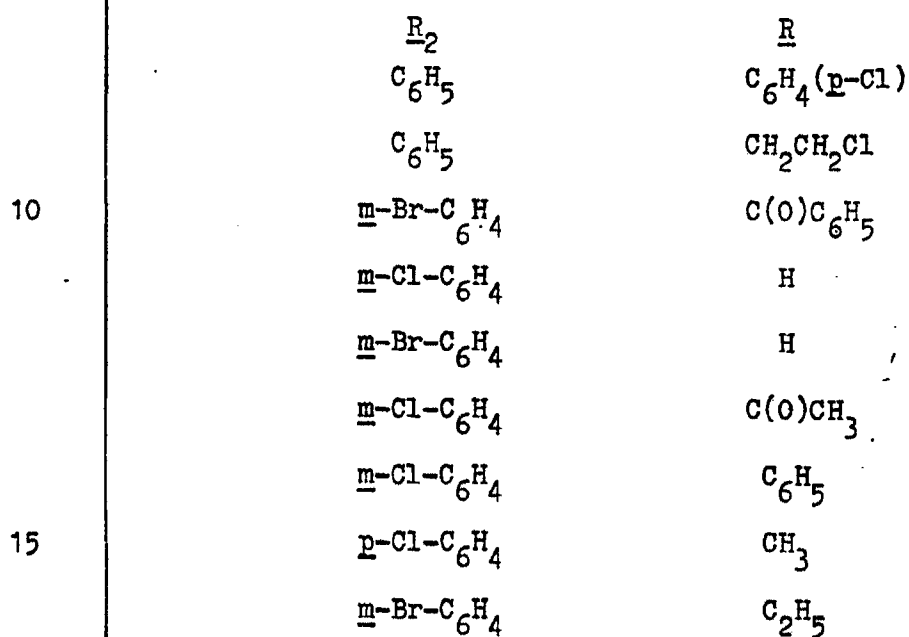
Ejemplo 3:



	$\underline{R}_2$	$\underline{R}$
	$C_6H_5$	$C_2H_5$
5	$C_6H_5$	$C_3H_7-i$
	$C_6H_5$	$C_6H_5$
	$C_6H_5$	$C_6H_4(p-CH_3)$
	$C_6H_5$	$C_6H_4(p-OCH_3)$
	$C_6H_5$	$C_6H_4(m-OCH_3)$
10	$C_6H_5$	$C(O)C_2H_5$
	$C_6H_5$	$C(O)C_4H_9$
	$C_6H_5$	$C(O)OCH_3$
	$C_6H_5$	$C(O)OC_6H_5$
	$C_6H_5$	$C(O)OC_6H_4(p-CH_3)$
15	$C_6H_5$	$C(O)OC_6H_4(o-CH_3)$
	$C_6H_5$	$C(O)C_6H_5$
	$C_6H_5$	$C(O)C_6H_4(p-CH_3)$
	$C_6H_5$	$C(O)C_6H_4(p-OCH_3)$
	$C_6H_5$	$C(O)C_6H_4(m-CF_3)$
20	$m-CF_3-C_6H_4$	$CH_3$



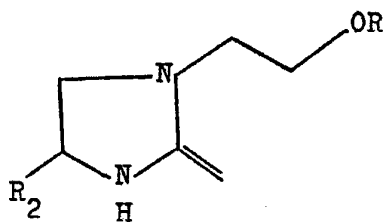
5            Todos los compuestos precedentes y los siguientes compuestos pueden prepararse por hidrólisis de los correspondientes compuestos de fórmula D del Ejemplo 32:



## EJEMPLO 34

=====

20            Las siguientes imidazolidin-2-tionas de la fórmula F se preparan como en el Ejemplo 4 a partir de las correspondientes imidazolidonas 3-insubstituidas como el Ejemplo 4:

R<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>m-CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>m-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>m-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>RC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>-iC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(p-CH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(p-OCH<sub>3</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(p-Cl)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl

5

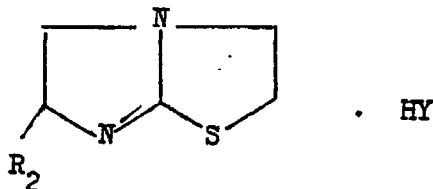
10

15

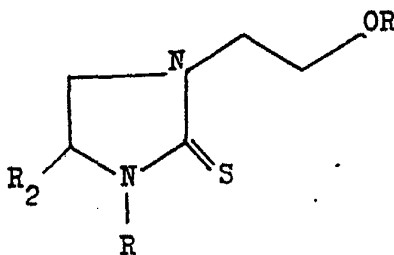
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para preparar derivados de imidazolidina sustituidos de fórmula:



5 en donde  $R_2$  es fenilo o fenilo sustituido con hasta dos grupos que consisten en alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , halo o trifluorometilo; e Y es un anión farmacéuticamente aceptable, caracterizado por calentar una imidazolidintona sustituida de la fórmula:



10 en donde R es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , fenilo, fenilo sustituido con hasta tres grupos que consisten en alquilo  $C_1-C_6$ , halo y alcoxi  $C_1-C_6$  o una porción molecular de la fórmula  $COR_3$ , en donde  $R_3$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_6$ , haloalquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , fenilo o fenilo o fenoxi sustituido

15 con hasta cuatro grupos que consisten en alquilo  $C_1-C_6$ , halo, trifluorometilo o alcoxi  $C_1-C_6$ ; y  $R_2$  es como se ha definido anteriormente, con HY en donde Y es como se ha definido anteriormente, en un solvente apropiado a una temperatura entre 0 y 200°C aproximadamente, y recuperar la sal de adición de ácido 2,3,5-6,

*(Handwritten signature)*

-tetrahidroimidazo [2,1-b]-tiazol sustituido de la base libre.

5 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha sal de adición de ácido se neutraliza para proveer la base libre.

3.- Procedimiento para preparar derivados de imidazolidina sustituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 33 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 12 MAYO 1978

AMERICAN CYANAMID COMPANY

