



ESPAÑA

ES	(11) NUMERO	A2
	(21) 461.036	
	(22) FECHA DE PRESENTACION	
	26-7-77	

1^{er} CERTIFICADO DE ADICION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO 708,651	26-7-76	Estados Unidos.

(37) FECHA DE PUBLICIDAD	(38) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(39) PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	C07D / A61K	

(34) TITULO DE LA INVENCIÓN

MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 450.207 por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVAS SALES DE 4,5-DIHI-DRO-2-ALCOXICARBONILAMINO-4-ARIL-IMIDAZOLES.

(71) SOLICITANTE (S)

SYNTEX (U.S.A.) INC

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

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

(72) INVENTOR (ES)

Adolph P. Roszkowski y Charles Dvorak ambos estadounidenses; Colin C. Beard, británico y Klaus Weinhardt aleman.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

D. BERNARDO UNGRIA GOLBURU.

RESUMEN DE LA INVENCION

1
3
5
10
15
1-alquil(inferior)-4,5-dihidro-5-fenil-2-alcoxi(infe-
rior)carbonilaminoimidazoles y derivados fenílicos sustitui-
dos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables y mé-
todos de preparación de estos compuestos. En uno de los mé-
todos, los compuestos pueden prepararse por tratamiento de
la correspondiente β -alquil(inferior)amino- β -(fenil o fenil
sustituído)etilamina con la 1,3-bis(alcoxicarbonil)-S-metil-
isotiourea ó 1-alcoxicarbonil-S-metilisotiourea. Los compues-
tos también pueden prepararse por tratamiento del correspon-
diente 1-alquil(inferior)-2-amino-4,5-dihidro-5-(fenil o fe-
nil sustituído)-imidazol con el carbonato de dialquilo desea-
do. Estos compuestos son útiles como agentes psicoterapéuti-
cos en el tratamiento o alivio de condiciones anormales en mamí-
feros, que implican al sistema nervioso central.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. La invención

20
25
30
Esta invención se refiere a 1-alquil(inferior)-4,5-
dihidro-5-(fenil y fenil sustituído)-2-alcoxicarbonilamino-
imidazoles y sus sales farmacéuticamente aceptables y a mé-
todos de preparación de estos compuestos. En otro aspecto,
esta invención se refiere a 1-alquil(inferior)-4,5-dihidro-
5-(fenil y fenil monosustituído)-2-alcoxicarbonilaminoimida-
zoles, sus sales farmacéuticamente aceptables y métodos de
preparación de estos compuestos. Todavía en otro aspecto,
esta invención se refiere a 1-(alquil(inferior)-4,5-dihidro-
5-(fenildisustituído)-2-alcoxicarbonilaminoimidazoles, sus
sales farmacéuticamente aceptables y métodos de preparación
de estos compuestos. En otro aspecto, esta invención se re-
fiere a 1-alquil(inferior)-4,5- dihidro-5-(metilendioxfenil)-

1 2-alcóxicarbonilaminoimidazoles, sus sales farmacéuticamente
aceptables y métodos de preparación de estos compuestos.

5 Esta invención también se refiere a métodos de trata-
miento o alivio de condiciones anormales que implican al sis-
tema nervioso central, en los mamíferos, por ejemplo depre-
sión, ansiedad, convulsiones, espasmos de los músculos del
esqueleto inducidos centralmente y espasticidad, mediante la
administración de los compuestos de la invención.

2. Técnica anterior

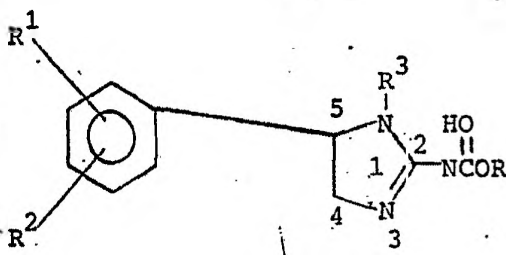
10 Una discusión general de los trastornos psicóticos y
el uso de drogas psicotrópicas puede encontrarse en The
Pharmacological Basis of Therapeutics, 4ª edición, I.S.
Goodman y A. Gilman eds., McMillan Co., New York (1970).

15 En 1973, se describió un grupo de 2-amino-4-aril-2-
imidazolininas en el Journal of Medicinal Chemistry, volumen
16, nº 8, pág. 901 (1973), utilizadas fundamentalmente como
agentes anti-hipertensivos pero también ensayadas para otras
diversas actividades biológicas incluida la reversión o pre-
vención del efecto de la reserpina sobre ratones por parte
20 de estos compuestos. Esta publicación indicaba que algunas
2-amino-4-aril-2-imidazolininas anulaban el efecto de ptosis
inducida por administración de 2 mg/kg de reserpina, mientras
que otros eran inactivos en este ensayo. En contraste con los
compuestos descritos en el Journal of Medicinal Chemistry,
25 los compuestos de esta invención son N-alkil-2-alcóxi-
carbonilamino-4-aril-2-imidazolininas, algunas de las cuales
presentan la capacidad de invertir la hipotermia y la ptosis
inducida por 5 mg/kg de reserpina en animales de laborato-
rio; dos métodos de ensayo bien aceptados para identificar
30 los compuestos de utilidad clínica en el tratamiento de la

1 depresión endógena. Además, varios compuestos de esta inven-
ción, presentan propiedades tranquilizantes y/o sedantes su-
2 ves en los ensayos de conducta y/o poseen la capacidad de
proteger a los animales contra diversos tipos de estados de
5 aprehensión convulsiva, inducidos experimentalmente y además
presentan propiedades relajantes de los músculos esqueléti-
cos que actúan centralmente. Este espectro de actividades indi-
ca que los compuestos de esta invención poseen un perfil de activi-
dad único a diferencia de cualquier agente psicotrópico ac-
10 tualmente conocido.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

En resumen, los compuestos de esta invención pueden ser representados por la siguiente fórmula genérica:



donde

20 R y R³ son cada uno de ellos independientemente alqui-
lo inferior y el número total de átomos de carbono en R y R³
unidos es un número entero de 2 a 7 y

25 (A) R¹ es hidrógeno y R² es hidrógeno, flúor, cloro,
bromo, yodo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí, al-
coxi de 1 a 6 átomos de carbono y trifluormetilo; o

30 (B) R¹ se encuentra en la posición 2 del anillo feníli-
co y está seleccionado entre el grupo formado por fluor, clo-
ro, bromo, yodo, hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,
alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y trifluormetilo y R² es
igual que R¹ pero se encuentra en las posiciones 3 ó 5 del

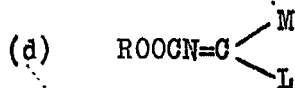
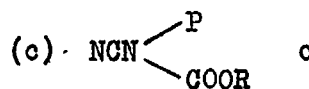
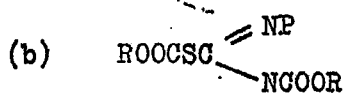
1 anillo fenílico; o

(C) R¹ es flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxí, metoxi, etoxi o metilo en cualquier posición del anillo fenílico y R² es igual a R¹ y se encuentra en cualquier otra posición del anillo fenílico; o

5 (D) R¹ y R² unidos pueden ser metilendioxi en posiciones adyacentes del anillo fenílico.

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

10 Un procedimiento de la invención consiste en hacer reaccionar una β-alquil(inferior)amino-β-(fenilo sustituido o no sustituido)etilamina o una sal de la misma, con el sustituyente fenílico deseado con cualquiera de los compuestos (a) 1-alcoxi(inferior)carbonil- o 1,3-bis(alcoxi(inferior)-carbonil)-S-metilisotiourea conteniendo el sustituyente alcoxi deseado:



25 donde P es hidrógeno o COOR, R es alquilo inferior y M y L son independientemente cloro, alcoxi inferior o alquiltio-inferior, para formar el correspondiente compuesto de fórmula (I).

30 Otro procedimiento de la invención consiste en hacer reaccionar un 1-alquil(inferior)-2-amino-4,5-dihidro-5-(fenil sustituido o no sustituido)imidazol, o una sal del mismo, conteniendo el sustituyente fenílico deseado, con un carbo-

1 nato de dialquilo inferior o cloroformiato de alquilo, con
2 el sustituyente alquílico deseado correspondiente a R en los
3 compuestos de fórmula (I), para dar el correspondiente com-
4 puesto de fórmula (I).

5 Otros procedimientos de la invención comprenden méto-
6 dos de paliar o inhibir los trastornos psíquicos y/o trans-
7 tornos de los músculos esqueléticos inducidos centralmente
8 y/o trastornos convulsivos en los mamíferos, por adminis-
9 tración de una cantidad efectiva de los compuestos de la in-
10 vención.

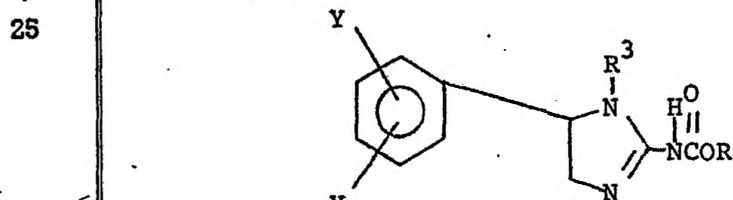
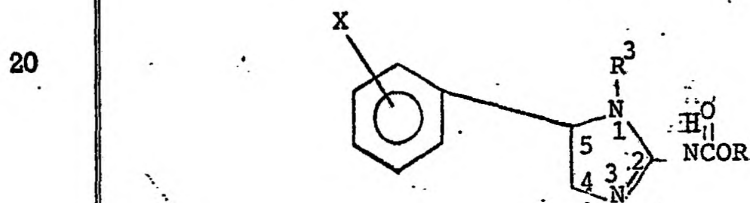
La invención es descrita con más detalle en lo que si-
gue.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION Y REALIZACIONES PRE-

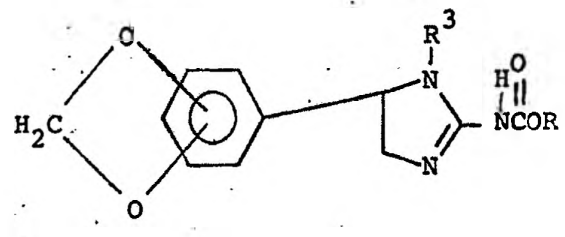
FERIDAS

15 Compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden ser representa-
dos por las siguientes fórmulas subgenéricas:



30



(IV)

donde R y R³ son independientemente alquilo inferior y el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es de 2 a 7 inclusive;

X e Y son definidos más adelante; y el grupo metilendioxi de la fórmula IV puede estar unido a dos cualesquiera átomos de carbono adyacentes sobre el anillo fenílico.

En los compuestos representados por la fórmula (II), X es hidrógeno, hidroxí, halógeno, trifluormetilo, alquilo inferior o alcoxi inferior y se encuentra en cualquier posición del anillo fenílico. Preferiblemente X es hidrógeno, hidroxí, fluor o cloro. Otro subgrupo preferido incluye los compuestos donde el número total de átomos de carbono en R y R³ es 2 ó 3; es decir, R y R³ pueden ser ambos metilo o uno de ellos etilo y el otro metilo y X es hidrógeno, halógeno, hidroxí, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, trifluormetilo o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono. Pueden encontrarse ilustraciones típicas de la preparación de los compuestos de fórmula II en los Ejemplos 1-3 y 9-19.

Pueden encontrarse ilustraciones típicas de los compuestos de fórmula (III) en los Ejemplos 5-18. Los compuestos representados por la fórmula (III) incluyen:

(A) aquéllos donde cada radical Y es hidroxí, flúor, cloro, bromo, yodo, trifluormetilo, el mismo grupo alcoxi inferior o el mismo grupo alquilo inferior; los sustituyentes Y están en las posiciones 2,3- ó 2,5- y el número total de

1 átomos de carbono en R y R³ juntos es un número entero de 2
a 7 y

5 (B) aquéllos donde cada radical Y es flúor, cloro, bromo, yodo, hidroxilo, metoxi, etoxi o metilo en cualquier posición del anillo fenílico y el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es de 2 a 7.

10 Los compuestos preferidos del grupo B son: (i) aquéllos donde el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es 2 ó 3; (ii) aquéllos donde cada radical Y es flúor, hidroxilo o metoxi, el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es un número entero de 2 a 7; (iii) aquéllos donde cada radical Y es cloro o bromo, encontrándose por lo menos un radical Y en la posición orto y el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es un número entero de 2 a 5; (iv) aquéllos donde cada radical Y es yodo en una posición orto y el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es un número entero de 2 a 5; (v) aquéllos donde cada radical Y es cloro en las posiciones 3,4- ó 3,5- y el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es 2 ó 3; (vi) aquéllos donde cada radical Y es etoxi, encontrándose por lo menos uno de los radicales Y en la posición orto del anillo fenílico y el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es un número entero de 2 a 5; (vii) aquéllos donde cada radical Y es metilo y puede encontrarse en cualquier posición del anillo fenílico y el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es 2 ó 3; (viii) aquéllos donde cada radical Y es un grupo metilo en la posición meta del anillo fenílico y el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es 4; y (ix) aquéllos donde cada radical Y es un grupo etoxi en la posición orto del anillo fenílico y el número

15
20
25
30

1 total de átomos de carbono en R y R³ juntos es 6.

5 Son ilustraciones típicas de los compuestos de fórmula IV las descritas en los Ejemplos 4 y 9-12. Preferiblemente, el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es 2 ó 3.

10 Los compuestos de esta invención contienen un átomo de carbono asimétrico que es el átomo de carbono del anillo de imidazol al que está unido el grupo fenilo, es decir, el carbono de la posición 5 y, por lo tanto, se presentan como isómeros ópticamente activos. Correspondientemente, las fórmulas anteriores pretenden representar los respectivos isómeros ópticos (+) y (-) individuales así como sus mezclas y en consecuencia tanto los isómeros individuales como las mezclas de isómeros (es decir, mezclas racémicas) están comprendidos dentro de esta invención. Los compuestos de la invención pueden ser denominados aquí, por razones de comodidad, como 1-alkil-4,5-dihidro-5-(fenil sustituido)-2-alcóxicarbonil-aminoimidazoles.

20 También están incluidas dentro de la invención las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores.

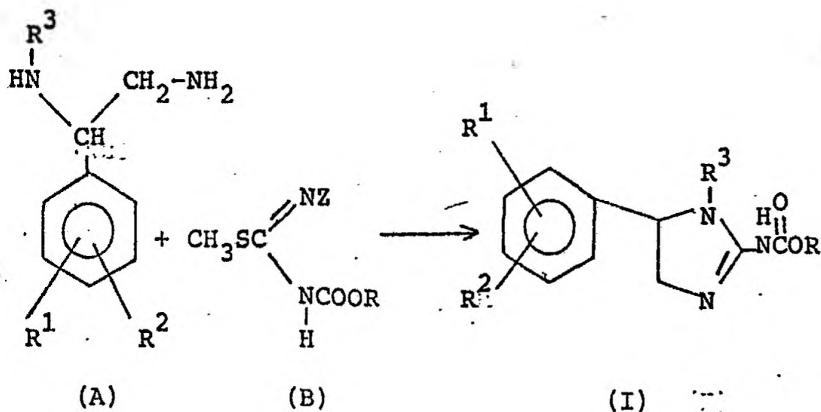
25 Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son los hidrocloruros, hidrobromuros, nitratos, maleatos y citratos y correspondientemente, las sales especialmente preferidas son las sales de este grupo de los compuestos preferidos antes descritos.

Procedimiento de preparación

30 Uno de los procedimientos de esta invención puede ser representado por la siguiente ecuación de reacción global:

1

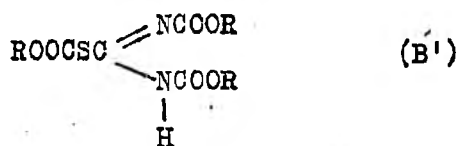
5



10

donde R, R¹, R² y R³ son los definidos anteriormente y Z es hidrógeno o igual al grupo -COOR. Alternativamente, en lugar del reactivo de fórmula B, puede utilizarse el siguiente reactivo en una variante de la reacción:

15



donde R es el definido anteriormente.

20

Esta reacción o su variante puede efectuarse convenientemente por tratamiento del compuesto de fórmula A, con los sustituyentes R¹, R² y R³ deseados, o típicamente una sal de ácido del mismo, v.g. el dihidrocloruro, con el material de partida de fórmula B o B' con el sustituyente R deseado, en un disolvente adecuado. Típicamente la reacción se lleva a cabo en condiciones de alcalinas a ligeramente ácidas, preferiblemente en condiciones esencialmente neutras. Cuando se utiliza una sal de ácido de fórmula A, se agrega una cantidad suficiente de una base orgánica o inorgánica a la mezcla de reacción, antes o después de la adición de uno o de ambos reactivos, para neutralizar la totalidad o parte del radical sal de ácido. Las bases adecuadas que pueden utilizarse

30

1 son, por ejemplo, carbonatos, bicarbonatos o acetatos de me-
tales alcalinos, por ejemplo carbonato sódico, carbonato po-
tásico, bicarbonato sódico, acetato sódico, alcóxidos infe-
5 riores de metales alcalinos, por ejemplo metóxido sódico, me-
tóxido potásico, t-butóxido sódico, metóxido de litio y si-
milares; hidróxidos de metales alcalinos y alcalino-térreos,
por ejemplo hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido
cálcico y similares y mezclas de los mismos. Las bases orgá-
nicas adecuadas son, por ejemplo, piridina, trietilamina,
10 diazabicyclononano y similares o mezclas de las mismas.

Convenientemente, el disolvente en el que se lleva a
cabo la reacción es una mezcla de agua y uno o más disolven-
tes orgánicos inertes. Los disolventes orgánicos inertes ade-
cuados que pueden utilizarse son, por ejemplo, metanol, eta-
15 nol, isopropanol, éter dietílico, cloroformo, benceno y simi-
lares y mezclas de los mismos. La reacción se lleva a cabo
a temperaturas comprendidas aproximadamente entre 10 y 100°C,
preferiblemente alrededor de 50 a 75°C, durante media hora a
20 14 días aproximadamente. Típicamente, se utiliza una rela-
ción molar de alrededor de 0,5 a 2 moles, preferiblemente
alrededor de 1 mol, de material de partida A por mol de mate-
rial de partida B o B'. Sin embargo, pueden utilizarse tempe-
raturas, tiempos de reacción y relaciones molares por encima
y por debajo de estos límites. Naturalmente, las condiciones
25 óptimas varían con las sustancias reaccionantes y los disol-
ventes particulares y pueden ser determinadas por experimen-
tación rutinaria. Los productos de fórmula I pueden separarse
de la mezcla de reacción producida y después purificarse por
procedimientos convencionales, v.g. filtración, lavado, eva-
30 poración, cristalización y similares. En los ejemplos dados

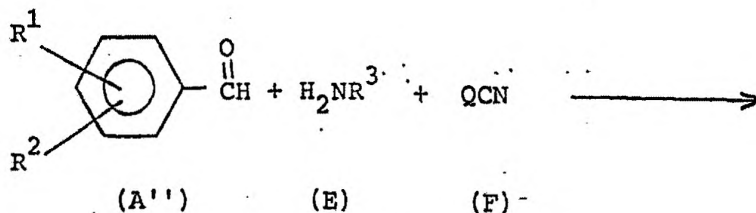
1 más adelante se encontrarán ilustraciones no limitativas de
procedimientos detallados de separación y purificación.

5 Los materiales de partida de fórmulas B y B' son com-
puestos conocidos y pueden prepararse por procedimientos co-
nocidos, como los descritos en la solicitud de patente japo-
nesa 50012087 ó, por ejemplo, por el procedimiento descrito
en el Ejemplo 9 dado más adelante o por modificaciones evi-
dentes de estos procedimientos. Los compuestos de fórmula B
10 pueden utilizarse como compuestos mono-(Z es H) o bis-
(Z es COOR) o como una mezcla de los compuestos mono- y bis-

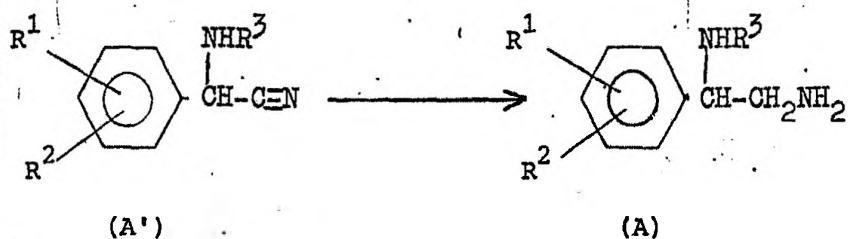
Convenientemente, el compuesto de fórmula B se prepa-
ra como mezcla de mono-(Z es H) y bis-(Z es COOR) y después
se emplea la mezcla en la reacción antes descrita sin sepa-
rar los productos mono- y bis-

15 Los materiales de partida de fórmula A se preparan fá-
cilmente por procedimientos análogos a otros conocidos, véa-
se, por ejemplo, los procedimientos descritos por W.L. Matier
y colaboradores en el Journal of Medicinal Chemistry, Vol.16,
Nº 8, pág. 901 (1973) y por los procedimientos aquí descritos
20 en las Preparaciones o por modificaciones evidentes de estos
procedimientos. Así, los materiales de partida de fórmula A
pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema de
reacción:

25



30



10

donde R, R¹, R² y R³ son los definidos anteriormente y Q es un grupo metálico tal como un metal alcalino o un metal alcalino-térreo. De acuerdo con este esquema, se hace reaccionar un benzaldehído apropiadamente sustituido (A'') con una alquilamina inferior (E) en presencia de un cianuro metálico (F) para dar el correspondiente 2-(fenil sustituido o no sustituido)-2-alquil(inferior)aminoacetonitrilo (A'). Este a su vez se convierte en la 2-(fenil sustituido o no sustituido)-2-alquil(inferior)aminoetilamina.

15

En la primera etapa, el benzaldehído apropiadamente sustituido se introduce en un disolvente adecuado junto con la alquilamina o preferiblemente su sal de adición de ácido. Los disolventes adecuados son cualesquiera en los que pueda tener lugar la reacción y que resulten esencialmente inertes para los reactivos. Entre los disolventes están incluidos el dimetilsulfóxido, acetonitrilo, metanol, agua y similares.

20

Las alquilaminas que pueden utilizarse en el procedimiento incluyen la metilamina, etilamina, isopropilamina, n-propilamina, n-butilamina, t-butilamina, n-pentilamina, isopentilamina, n-hexilamina y similares y sus correspondientes sales de adición de ácido, como hidrocloruros, etc. Los cianuros metálicos que pueden utilizarse son los cianuros de metales alcalinos, como cianuro sódico, cianuro potásico y similares así como los cianuros de metales alcalino-térreos como cianuro cálcico, cianuro magnésico y similares. Debido a su ase-

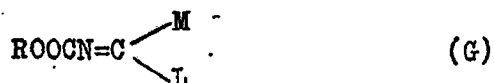
25

30

1 quibilidad, se prefiere el cianuro sódico. Típicamente, la
reacción tiene lugar en general a unos 10-40°C, preferible-
mente a la temperatura ambiente, es decir, alrededor de 20-
25°C. La reacción puede llevarse a cabo a temperaturas más
5 altas o más bajas pero a las temperaturas más bajas la reac-
ción transcurre más lentamente mientras que a las temperatu-
ras más altas se producen mayores pérdidas de rendimiento.
En general, la reacción puede proseguir durante algunas ho-
ras a varios días, requiriéndose generalmente alrededor de
10 16 horas a 3 días para completar la reacción. Después el ace-
tonitrilo (A') puede ser purificado por medios convenciona-
les como filtración, cristalización y similares.

Una vez que se ha obtenido el acetonitrilo, se disuel-
ve en un disolvente inerte adecuado como un hidrocarburo
15 oxigenado, por ejemplo éter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxi-
etano y similares. El acetonitrilo se convierte en una amina
utilizando un agente reductor adecuado. Generalmente se em-
plea hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄) pero también pueden
utilizarse otros agentes reductores adecuados. Típicamente,
20 la reacción se inicia a una temperatura de unos -25 a unos
+15°C, preferiblemente alrededor de -10 a +10°C pero se deja
calentar hasta la temperatura ambiente a medida que transcu-
rre la reacción. Generalmente la reacción se termina al cabo
de algunas horas o varios días. Se requieren en general al-
25 rededor de 16 a 24 horas para que la reacción sea completa.
Después se purifica la β-alquilamino-β-(fénil sustituido o
no sustituido)etilamina por métodos de purificación conven-
cionales y se utiliza para preparar los compuestos de esta in-
30 vención.

1 En otra realización del procedimiento, los compuestos
2 de la invención pueden prepararse tratando el compuesto de
fórmula A con un compuesto de fórmula general:



10 donde R es el definido anteriormente y M y L son indepen-
dientemente cloro, alcoxi inferior o alquiltio inferior. El
término alcoxi inferior o alquiltio inferior se refiere a
grupos alcoxi o alquiltio con un grupo alquilo de 1 a 6 áto-
mos de carbono, que puede ser lineal o ramificado, unido a
un átomo de oxígeno o de azufre. Preferiblemente la reacción
se lleva a cabo en presencia de una base orgánica o inorgá-
nica adecuada, como trietilamina, piridina, hidróxido sódico,
bicarbonato sódico o carbonato sódico, a 0-100°C, preferi-
blemente a 0-50°C.

15 Si uno de los radicales M o L es halógeno y el otro
es alcoxi inferior o alquiltio inferior, la reacción se em-
pieza primero en presencia de una base y se completa a un pH
de 2 a 8 entre 0 y 150°C, preferiblemente entre 20 y 120°C.

20 Si M y L son ambos alcoxi inferior o alquiltio infe-
rior, la reacción se lleva a cabo a 0-150°C, preferiblemente
a 30-120°C, opcionalmente en un disolvente como un alcohol
inferior, acetonitrilo, ácido acético diluido, etilenglicol,
25 tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno, hidrocarburos
halogenados, agua o similares. Es ventajoso emplear disolven-
tes que contengan agua. El pH debe estar comprendido entre
2 y 8 y preferiblemente entre 2 y 5.

30 Los compuestos de fórmula (G) son compuestos conocidos
y pueden ser preparados por los procedimientos descritos en

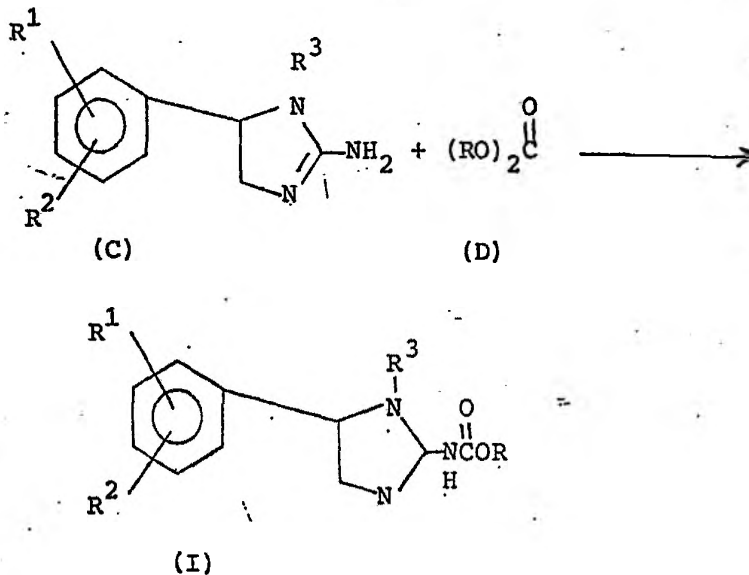
la patente alemana publicada 2.438.120.

En otra modificación del procedimiento, los compuestos de la invención pueden ser preparados tratando el compuesto de fórmula A con un compuesto de fórmula general



donde R es el definido anteriormente. Las condiciones de reacción son las mismas aplicadas con los compuestos de fórmula G (siendo M y L ambos alcoxi inferior o alquiltio inferior). Los compuestos de fórmula H también pueden prepararse por métodos descritos en la patente alemana publicada 2.438.120.

En otra realización, los compuestos de esta invención se preparan mediante el siguiente esquema de reacción general:



donde R, R¹, R² y R³ son los definidos anteriormente.

Esta reacción puede efectuarse convenientemente a una temperatura adecuada por tratamiento del compuesto de fórmula C, con los sustituyentes R¹, R² y R³ deseados, o típicamente una sal de ácido del mismo, v.g. el hidrobromuro, con

1 el material de partida de fórmula D con el sustituyente R
deseado, en un disolvente inerte o empleando un exceso de
compuesto D como disolvente. Una temperatura adecuada para la
reacción es alrededor de 20 a 120°C, preferiblemente alrede-
5 dor de 70 a 100°C. Típicamente, cuando se utiliza una sal de
ácido del compuesto C como material de partida, la sal se
trata antes de la adición del compuesto D con una cantidad
suficiente de una base orgánica o inorgánica para liberar la
base libre. Las bases adecuadas que pueden utilizarse son,
10 por ejemplo, carbonatos de metales alcalinos, alcóxidos infe-
riores de metales alcalinos, por ejemplo metóxido sódico, me-
tóxido potásico, t-butóxido sódico, metóxido de litio y simi-
lares, hidróxidos alcalinos y alcalino-térreos, por ejemplo
hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico y
15 similares y mezclas de los mismos. Las bases orgánicas ade-
cuadas son, por ejemplo, piridina, trietilamina, diazabici-
clononano y similares y mezclas de los mismos. Los disolven-
tes orgánicos inertes adecuados que pueden utilizarse son,
por ejemplo, tolueno, dioxano y similares y mezclas de los
20 mismos.

Los compuestos de la invención también pueden preparar-
se haciendo reaccionar el compuesto de fórmula C, con los sus-
tituyentes R¹, R² y R³ deseados, con un cloroformiato de al-
25 quilo (ClCOOR) con el sustituyente R-alquilo deseado, en un
disolvente orgánico inerte adecuado; v.g. acetona. Esta reac-
ción tiene lugar entre -20 y +20°C aproximadamente y de pre-
ferencia alrededor de -5 a +5°C.

Los materiales de partida de fórmula C pueden ser pre-
parados por métodos análogos a procedimientos conocidos como,
30 por ejemplo, los descritos por Matier y colaboradores en el

1 Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 16, Nº 8, pág. 901
(1973) y en las Preparaciones descritas más adelante o por mo-
dificaciones evidentes de estos procedimientos.

5 Los respectivos isómeros ópticamente activos de fórmu-
la I pueden ser preparados convenientemente usando el co-
rrespondiente isómero ópticamente activo de partida de fór-
mula A o C en los procedimientos descritos. Los isómeros ópti-
camente activos de partida pueden obtenerse por resolución
10 de la correspondiente mezcla (dl) por aplicación de procedi-
mientos de resolución convencionales, véase, por ejemplo,
el procedimiento descrito en Ann. Chem., Vol. 494, pág. 143
(1932).

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención
pueden ser preparadas convenientemente tratando la correspon-
diente base libre de fórmula I de la invención con un ácido
o por otros procedimientos convencionales como, por ejemplo,
intercambio de ión. La base libre de fórmula I puede obtener-
se a partir de la sal farmacéuticamente aceptable tratando
20 dicha sal con una base orgánica o inorgánica convencional,
como la empleada para liberar una base libre del compuesto C
a partir de la correspondiente sal de ácido como se ha des-
crito anteriormente.

Aplicaciones y administración

25 Los compuestos de la invención son útiles como agentes
psicotrópicos para el tratamiento, alivio o prevención de es-
tados indeseables en mamíferos, que implican al sistema ner-
vioso central tales como depresión, ansiedad, convulsiones y
espasmos de los músculos esqueléticos inducidos centralmente
30 o trastornos de espasticidad. La determinación inicial del

1 espectro de actividad psicotrópica en mamíferos para un com-
puesto dado puede obtenerse, por ejemplo, aplicando procedi-
mientos experimentales rutinarios, por ejemplo, para la ac-
tividad antidepresiva, Askew, Life Sciences, Vol. 2, pág.
5 725 (1963) y Vernier y colaboradores, Fed. Proc., Vol. 21,
pág. 419 (1962); para la actividad depresiva o tranquilizan-
te, Irwin, "Animal and Clinical Pharmacological Techniques",
en Drug Evaluation, editado por J.H. Nodine y colaboradores,
págs. 36-54, Yearbook Medical Publishers, Inc., Chicago
10 (1964); para la actividad anticonvulsiva, Swinyard, J. of
Amer. Phar. Assoc., Scientific Edition, Vol. 38, pág. 20
(1941); para la actividad relajante de los músculos esquelé-
ticos de acción central (basada en la inhibición de la trans-
misión polisináptica), King y Unna, "The Action of Mephenesin
15 and Other Interneuron Depressants on the Brain Stem", J.
Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 111, pág. 293 (1954) y Kamijo
y Koelle; Barnett y Fiore, Europ. J. Pharmacol., Vol. 12,
pág. 239 (1971); Proceeding of the Society for Experimental
Biology in Medicine, Vol. 88, págs. 565-568 (1955).

20 A. juzgar por las determinaciones basadas en los re-
sultados de estudios con pequeños animales, ciertos compues-
tos son valiosos como antidepresivos, v.g. los compuestos de
fórmula (I) donde el número total de átomos de carbono en R
y R³ unidos es 2 ó 3; R¹ es hidrógeno y R² es hidrógeno,
25 flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,
trifluormetilo, hidroxilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono.
Son representativos de los compuestos de este subgrupo los
siguientes:

- 1 1-metil-4,5-dihidro-5-fenil-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
p.f. 145-147°C,
1-metil-4,5-dihidro-5-(2-fluorfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol, p.f. 178-180°C,
- 5 1-metil-4,5-dihidro-5-(3-fluorfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(4-fluorfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(2-clorofenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol, p.f. 153-155°C,
- 10 1-metil-4,5-dihidro-5-(3-clorofenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(4-clorofenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol, p.f. 184-186°C,
- 15 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-bromofenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(3-bromofenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(4-bromofenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,
- 20 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-yodofenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(3-yodofenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,
- 25 1-metil-4,5-dihidro-5-(3-metilfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(3-isopropilfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,
- 30 1-metil-4,5-dihidro-5-(4-n-hexilfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

- 1 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-trifluormetilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-hidroxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 5 1-metil-4,5-dihidro-5-(3-hidroxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(4-hidroxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 10 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-etoxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(3-metoxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol, p.f. 137-138°C,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(4-isopropoxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 15 1-metil-4,5-dihidro-5-fenil-2-etoxicarbonilaminoimidazol, p.f. 135-138°C,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-fluorfenil)-2-etoxicarbonilaminoimidazol,
- 20 1-metil-4,5-dihidro-5-(3-fluorfenil)-2-etoxicarbonilaminoimidazol,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(4-fluorfenil)-2-etoxicarbonilaminoimidazol,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-clorofenil)-2-etoxicarbonilaminoimidazol, p.f. 117-118°C,
- 25 1-metil-4,5-dihidro-5-(4-bromofenil)-2-etoxicarbonilaminoimidazol,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-metilfenil)-2-etoxicarbonilaminoimidazol,
- 30 1-metil-4,5-dihidro-5-(3-etilfenil)-2-etoxicarbonilaminoimidazol,

1 1-metil-4,5-dihidro-5-(4-isopropilfenil)-2-etoxicarbonilamino-
imidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(4-trifluormetilfenil)-2-etoxicarbonil-
aminoimidazol,

5 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-hidroxiifenil)-2-etoxicarbonilamino-
imidazol,

10 1-metil-4,5-dihidro-5-(4-etoxifenil)-2-etoxicarbonilamino-
imidazol,

1-etil-4,5-dihidro-5-fenil-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
p.f. 115-116°C,

1-etil-4,5-dihidro-5-(2-fluorfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

15 1-etil-4,5-dihidro-5-(3-fluorfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

1-etil-4,5-dihidro-5-(4-fluorfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

20 1-etil-4,5-dihidro-5-(3-clorofenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

1-etil-4,5-dihidro-5-(2-bromofenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

1-etil-4,5-dihidro-5-(2-etilfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

25

1-etil-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

30

1-etil-4,5-dihidro-5-(2-trifluormetilfenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol,

1 1-etil-4,5-dihidro-5-(3-hidroxifenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

1-etil-4,5-dihidro-5-(4-metoxifenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol y

5 1-etil-4,5-dihidro-5-(3-etoxifenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol.

Todavía otro grupo que presenta actividad antidepresi-
va es el representado por los compuestos de fórmula (I) donde
el número total de átomos de carbono en R y R³ unidos es de
10 2 a 7 inclusive; R¹ es hidrógeno y R² es hidrógeno, flúor,
cloro o hidroxil. Los compuestos de este grupo están represen-
tados por ciertos compuestos ya citados anteriormente y por
los siguientes:

15 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-fluorfenil)-2-isopropoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(3-fluorfenil)-2-isopropoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-fenil-2-isobutoxicarbonilaminoimidazol,
p.f. 103-104°C,

20 1-metil-4,5-dihidro-5-(4-fluorfenil)-2-isopropoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(2-hidroxifenil)-2-isopropoxicarbonil-
aminoimidazol,

25 1-metil-4,5-dihidro-5-(3-hidroxifenil)-2-isopropoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(4-hidroxifenil)-2-isopropoxicarbonil-
aminoimidazol,

30 1-t-butil-4,5-dihidro-5-(2-fluorfenil)-2-etoxicarbonilamino-
imidazol,

1 1-isobutil-4,5-dihidro-5-(4-fluorfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,

1-n-butil-4,5-dihidro-5-(2-hidroxifenil)-2-etoxicarbonilaminoimidazol,

5 1-isopropil-4,5-dihidro-5-(2-fluorfenil)-2-t-butoxicarbonilaminoimidazol,

1-etil-4,5-dihidro-5-(2-fluorfenil)-2-etoxicarbonilaminoimidazol,

10 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-clorofenil)-2-n-butoxicarbonilaminoimidazol,

1-etil-4,5-dihidro-5-(3-clorofenil)-2-n-propoxicarbonilaminoimidazol,

1-isopropil-4,5-dihidro-5-(4-clorofenil)-2-etoxicarbonilaminoimidazol y

15 1-t-butil-4,5-dihidro-5-(2-clorofenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol.

Otro grupo que presenta actividad antidepresiva son los compuestos representados por la fórmula (I) donde R y R³ son ambos metilo, R¹ es hidrógeno y R² es alquilo de 4 a 7 átomos de carbono, tales como:

20 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-isobutilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(3-n-pentilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,

25 1-metil-4,5-dihidro-5-(4-n-hexilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol y similares.

Otro grupo de esta invención que incluye compuestos con actividad antidepresiva son los representados por la fórmula (I) donde el número total de átomos de carbono en R y R³ es

30

1 igual a 4; R¹ es hidrógeno y R² es cloro, metilo o trifluor-
metilo. Entre los compuestos representativos se encuentran
los siguientes:

5 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-clorofenil)-2-isopropoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(3-clorofenil)-2-isopropoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(4-clorofenil)-2-isopropoxicarbonilami-
noimidazol,

10 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-metilfenil)-2-isopropoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(4-trifluormetilfenil)-2-isopropoxi-
carbonilaminoimidazol,

15 1-metil-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-2-isopropoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(2-trifluormetilfenil)-2-isopropoxi-
carbonilaminoimidazol,

1-etil-4,5-dihidro-5-(2-clorofenil)-2-etoxicarbonilamino-
imidazol,

20 1-etil-4,5-dihidro-5-(4-clorofenil)-2-etoxicarbonilamino-
imidazol,

1-etil-4,5-dihidro-5-(3-metilfenil)-2-etoxicarbonilamino-
imidazol,

25 1-etil-4,5-dihidro-5-(4-trifluormetilfenil)-2-etoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-etil-4,5-dihidro-5-(3-clorofenil)-2-etoxicarbonilamino-
imidazol,

30 1-etil-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-2-etoxicarbonilamino-
imidazol,

- 1 1-etil-4,5-dihidro-5-(2-trifluormetilfenil)-2-etoxicarbonil-
aminoimidazol,
1-propil-4,5-dihidro-5-(3-clorofenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol;
5 1-isopropil-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,
1-isopropil-4,5-dihidro-5-(2-clorofenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol, y
1-propil-4,5-dihidro-5-(3-trifluormetilfenil)-2-metoxicar-
10 bonilaminoimidazol.

Otro grupo de compuestos de la invención que presentan actividad antidepresiva son los compuestos representados por la fórmula (I) donde el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es de 2 a 7 y R¹ y R² juntos son dicloro, difluor o dihidroxi. Entre los compuestos representativos de este grupo se encuentran los siguientes:

- 15 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,6-dicloro fenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(2,4-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-
20 aminoimidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(3,5-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(3,4-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,
25 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,
1-etil-4,5-dihidro-5-(2,6-dicloro fenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,
30 1-etil-4,5-dihidro-5-(2,4-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

- 1 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,4-diclorofenil)-2-isopropoxicarbonil-
aminoimidazol,
- 1-etil-4,5-dihidro-5-(2,6-diclorofenil)-2-etoxicarbonilamino-
imidazol,
- 5 1-n-propil-4,5-dihidro-5-(2,5-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,4-diclorofenil)-2-t-butoxicarbonil-
aminoimidazol,
- 1-etil-4,5-dihidro-5-(2,6-diclorofenil)-2-isopropoxicarbonil-
aminoimidazol,
- 10 1-propil-4,5-dihidro-5-(2,5-diclorofenil)-2-etoxicarbonil-
aminoimidazol,
- 1-etil-4,5-dihidro-5-(2,6-diclorofenil)-2-metoxicarbonilami-
noimidazol,
- 15 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,4-diclorofenil)-2-etoxicarbonil-
aminoimidazol,
- 1-etil-4,5-dihidro-5-(3,5-diclorofenil)-2-n-butoxicarbonil-
aminoimidazol,
- 1-etil-4,5-dihidro-5-(3,4-diclorofenil)-2-n-pentiloxicarbo-
nilaminoimidazol,
- 20 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-diclorofenil)-2-n-hexiloxicarbo-
nilaminoimidazol,
- 1-isopropil-4,5-dihidro-5-(2,6-diclorofenil)-2-etoxicarbo-
nilaminoimidazol,
- 25 1-isopentil-4,5-dihidro-5-(2,4-diclorofenil)-2-etoxicarbonil-
aminoimidazol,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,4-dihidroxifenil)-2-n-hexiloxicar-
bonilaminoimidazol,
- 30 1-isopropil-4,5-dihidro-5-(3,4-dihidroxifenil)-2-t-butoxicar-
bonilaminoimidazol,

- 1 1-t-butil-4,5-dihidro-5-(3,5-dihidroxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 1-etil-4,5-dihidro-5-(2,3-dihidroxifenil)-2-pentiloxicarbonilaminoimidazol,
- 5 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,4-dihidroxifenil)-2-n-pentiloxicarbonilaminoimidazol,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,6-dihidroxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 10 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,4-dihidroxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,5-dihidroxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,6-dihidroxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 15 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-dihidroxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 1-etil-4,5-dihidro-5-(2,6-dihidroxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 20 1-etil-4,5-dihidro-5-(2,4-dihidroxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 1-n-hexil-4,5-dihidro-5-(2,6-difluorfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 1-t-butil-4,5-dihidro-5-(2,4-difluorfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 25 1-t-butil-4,5-dihidro-5-(2,6-difluorfenil)-2-isopropoxicarbonilaminoimidazol,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,6-difluorfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 30

- 1 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,4-difluorfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,
1-etil-4,5-dihidro-5-(3,5-difluorfenil)-2-etoxicarbonilamino-
imidazol,
5 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,4-difluorfenil)-2-etoxicarbonilami-
noimidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-difluorfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,
1-etil-4,5-dihidro-5-(2,6-difluorfenil)-2-metoxicarbonil-
10 aminoimidazol,
1-etil-4,5-dihidro-5-(2,4-difluorfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-difluorfenil)-2-isopropoxicarbo-
nilaminoimidazol,
15 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,4-difluorfenil)-2-isobutoxicarbo-
nilaminoimidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(2,6-difluorfenil)-2-isopentoxicarbo-
nilaminoimidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(2,4-dihidroxifenil)-2-isopropoxi-
20 carbonilaminoimidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(2,5-dihidroxifenil)-2-isopropoxi-
carbonilaminoimidazol,
1-isopropil-4,5-dihidro-5-(2,4-difluorfenil)-2-t-butoxicar-
bonilaminoimidazol y similares.

25 Todavía otro grupo de compuestos de esta invención
con actividad antidepresiva son los compuestos representa-
dos por la fórmula (I) donde el número total de átomos de
carbono en R y R³ juntos es de 2 a 4 y R¹ y R² son ambos
30 bromo, encontrándose por lo menos un bromo en la posición
orto. Los compuestos incluidos dentro de este grupo están

1 representados por:

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,4-dibromofenil)-2-metoxycarbonil-
aminoimidazol,

5 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,6-dibromofenil)-2-etoxycarbonil-
aminoimidazol,

1-etil-4,5-dihidro-5-(2,3-dibromofenil)-2-metoxycarbonil-
aminoimidazol y

1-etil-4,5-dihidro-5-(2,6-dibromofenil)-2-etoxycarbonilamino-
imidazol.

10 Todavía otro subgrupo preferido de compuestos de esta
invención con actividad antidepresiva son los compuestos de
fórmula I donde el número total de átomos de carbono en R y
R³ está comprendido entre 2 y 6 inclusive y R¹ y R² son am-
bos metoxi, especialmente cuando uno de los sustituyentes
15 metoxi se encuentra en la posición orto. Entre los compues-
tos representativos se encuentran:

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,4-dimetoxifenil)-2-n-propiloxicar-
bonilaminoimidazol,

20 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,6-dimetoxifenil)-2-n-pentiloxicar-
bonilaminoimidazol,

1-etil-4,5-dihidro-5-(3,5-dimetoxifenil)-2-t-butoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-n-pentil-4,5-dihidro-5-(2,4-dimetoxifenil)-2-metoxycarbo-
nilaminoimidazol,

25 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-metoxycarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,6-dimetoxifenil)-2-metoxycarbonil-
aminoimidazol,

30 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,4-dimetoxifenil)-2-etoxycarbonil-
aminoimidazol,

1 1-etil-4,5-dihidro-5-(2,6-dimetoxifenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol, y
1-metil-4,5-dihidro-5-(2,4-dimetoxifenil)-2-t-butoxicarbo-
nilaminoimidazol.

5 Todavía otro subgrupo de compuestos de esta inven-
ción que presentan actividad antidepresiva son los repre-
sentados por la fórmula (I) donde el número total de átomos
de carbono en R y R³ es 2, 3 ó 4 y R¹ y R² son ambos etoxi,
encontrándose por lo menos un grupo etoxi en la posición
10 orto. Los compuestos representativos de este grupo son:

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,4-dietoxifenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

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

15 1-etil-4,5-dihidro-5-(2,3-dietoxifenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-etil-4,5-dihidro-5-(2,5-dietoxifenil)-2-etoxicarbonil-
aminoimidazol,

20 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,6-dietoxifenil)-2-isopropoxicarbo-
nilaminoimidazol, y

1-n-propil-4,5-dihidro-5-(2,3-dietoxifenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol.

25 Todavía otro subgrupo de compuestos de la invención
que presentan actividad antidepresiva son los compuestos re-
presentados por la fórmula (I) donde el número total de
átomos de carbono en R y R³ juntos es 2 ó 3 y R¹ y R² unidos
son metilendioxi. Por ejemplo:

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-metilendioxifenil)-2-metoxicar-
bonilaminoimidazol,

1 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,4-metilendioxfenil)-2-etoxicarbo-
nilaminoimidazol, y
1-etil-4,5-dihidro-5-(2,3-metilendioxfenil)-2-metoxicar-
bonilaminoimidazol.

5 Otros compuestos con actividad antidepresiva son aqué-
llos donde el número total de átomos de carbono en R y R³
es 2 a 5 y R¹ y R² son ambos yodo en una posición orto, por
ejemplo:

10 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,6-diyodofenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(2,6-diyodofenil)-2-etoxicarbonilamino-
imidazol,
1-etil-4,5-dihidro-5-(2,6-diyodofenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol y similares.

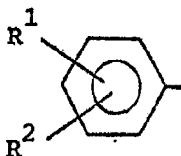
15 Otro grupo de compuestos de la invención con actividad
antidepresiva son los representados por la fórmula (I) donde
el número total de átomos de carbono en R y R³ es 2 ó 3 y
R¹ y R² son ambos metilo, por ejemplo:

20 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,5-dimetilfenil)-2-etoxicarbonil-
aminoimidazol,
1-etil-4,5-dihidro-5-(2,5-dimetilfenil)-2-metoxicarbonilami-
noimidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(3,4-dimetilfenil)-2-etoxicarbonilami-
noimidazol,
25 1-etil-4,5-dihidro-5-(3,4-dimetilfenil)-2-metoxicarbonilami-
noimidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-dimetilfenil)-2-etoxicarbonilami-
noimidazol,
30 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-dimetilfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol.

1 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,5-dimetilfenil)-2-etoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-etil-4,5-dihidro-5-(3,5-dimetilfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol y similares.

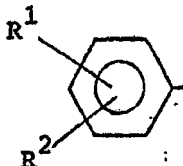
5 Otros compuestos con actividad antidepresiva son los
siguientes compuestos de fórmula (I) donde el número total
de átomos de carbono en R y R³ juntos es 4 y.



es

2-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-yodofenilo, 2-metilfenilo,
3-metilfenilo, 2-metoxifenilo y 4-metoxifenilo.

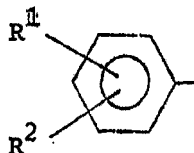
15 Los compuestos de fórmula (I) donde el número total
de átomos de carbono en R y R³ juntos es 5 y



está seleccionado entre el grupo formado por 2-bromofenilo,
3-etilfenilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,6-dibromo-
fenilo, 2,5-dimetilfenilo, 2,5-dibromofenilo, 2,3-dibromo-
fenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2-yodofenilo, 4-etilfenilo y,
4-etoxifenilo.

25 Los compuestos de fórmula I donde el número total de
átomos de carbono en R y R³ juntos es 6, R¹ es hidrógeno y
R² es 2-metoxi.

Los compuestos de fórmula I donde el número total de
átomos de carbono en R y R³ juntos es 7 y



1 es 2,6-dimetoxifenilo.

Los compuestos de fórmula (I) que presentan actividad antidepresiva o tranquilizante son aquéllos donde R¹ es hidrógeno, R² es hidrógeno, halógeno, trifluormetilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono en cualquier posición del anillo fenílico y el número total de átomos de carbono es 2 a 7. Los compuestos representativos comprendidos dentro de este grupo han sido citados anteriormente y resultarán evidentes para los expertos en esta técnica. Otros compuestos representativos son los siguientes:

1-metil-4,5-dihidro-5-(2-clorofenil)-2-n-hexiloxicarbonil-aminoimidazol,

1-n-butil-4,5-dihidro-5-(3-clorofenil)-2-isopropoxicarbonil-aminoimidazol,

1-etil-4,5-dihidro-5-(2-yodofenil)-2-isopentiloxicarbonil-aminoimidazol

1-etil-4,5-dihidro-5-(3-isopropoxifenil)-2-isopropoxicarbonil-aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(4-n-propoxietilfenil)-2-n-hexiloxicarbonilaminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(3-t-butoxifenil)-2-metoxicarbonil-aminoimidazol,

1-isopropil-4,5-dihidro-5-(2-n-butoxifenil)-2-isopropoxicarbonilaminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(4-n-pentoxifenil)-2-etoxicarbonil-aminoimidazol,

1-etil-4,5-dihidro-5-(3-trifluormetilfenil)-2-isobutoxicarbonilaminoimidazol,

30

1 1-n-propil-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-2-isobutoxicarbo-
nilaminoimidazol,

1-n-pentil-4,5-dihidro-5-(2-etilfenil)-2-metoxi carbonil-
aminoimidazol,

5 1-etil-4,5-dihidro-5-(4-n-hexilfenil)-2-isopropoxycarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(4-isohexilfenil)-2-etoxicarbonil-
aminoimidazol y similares.

10 Otro grupo de compuestos que presentan actividad de-
presiva o tranquilizante son los de fórmula (I) donde el
número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es 2 a
7 inclusive; R¹ es fluor, cloro, bromo, yodo, hidroxil,
aldoxil de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos
de carbono; R² es igual que R¹ y R¹ y R² se encuentran en
15 las posiciones 2,5- ó 2,3-. Los compuestos representativos
de este subgrupo incluyen algunos de los compuestos fení-
licos disustituídos antes citados, así como:

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,5-diiodofenil)-2-etoxicarbonil-
aminoimidazol,

20 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,5-dibromofenil)-2-n-hexiloxicar-
bonilaminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-diiodofenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

25 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-diisopropoxifenil)-2-metoxicar-
bonilaminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,5-di-t-butoxifenil)-2-metoxicar-
bonilaminoimidazol,

30 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-dipentiloxifenil)-2-etoxicar-
bonilaminoimidazol,

- 1 1-etil-4,5-dihidro-5-(2,5-di-n-hexiloxifenil)-2-metoxicar-
bonilaminoimidazol,
1-etil-4,5-dihidro-5-(2,5-di-trifluormetilfenil)-2-metoxi-
carbonilaminoimidazol,
5 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-di-trifluormetilfenil)-2-isopro-
poxicarbonilaminoimidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-dimetilfenil)-2-t-butoxicarbo-
nilaminoimidazol,
1-etil-4,5-dihidro-5-(2,3-dimetilfenil)-2-isobutoxicarbonil-
10 aminoimidazol,
1-isobutil-4,5-dihidro-5-(2,5-dietilfenil)-2-isopropoxicar-
bonilaminoimidazol,
1-isopropil-4,5-dihidro-5-(2,3-di-isopropilfenil)-2-t-butoxi-
carbonilaminoimidazol,
15 1-t-butil-4,5-dihidro-5-(2,5-dipentilfenil)-2-etoxicarbo-
nilaminoimidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(2,5-di-n-hexilfenil)-2-etoxicarbonil-
aminoimidazol,
1-n-propil-4,5-dihidro-5-(2,5-di-isohexilfenil)-t-butoxicar-
20 bonilaminoimidazol.

Algunos compuestos de esta invención presentan activi-
dad anticonvulsiva. Estos compuestos incluyen los represen-
tados por la fórmula (I) donde R¹ es hidrógeno y .

25 (i) donde el número total de átomos de carbono en R
y R³ juntos es 2 a 7 y R² es flúor o hidrógeno;

(ii) donde el número total de átomos de carbono en R
y R³ juntos es 2-4 y R² es cloro;

(iii) donde el número total de átomos de carbono en R
y R³ juntos es 2-4 y R² es yodo en la posición orto;

30 (iv) donde el número total de átomos de carbono en R

1 y R³ juntos es 4, 6 ó 7 y R² es hidróxi, preferiblemente en la posición orto o meta;

(v) donde el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es 4 ó 5 y R² es metoxi;

5 (vi) donde el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es 4 ó 5 y R² es etoxi en la posición orto o para;

(vii) donde el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es 2-4 y R² es metilo;

10 (viii) donde el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es 7 y R² es para-metoxi;

(ix) donde el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es 2-4 y R² es etilo en la posición orto o para y

15 (x) donde R y R³ son ambos metilo y R² es para-n-propilo o isopropilo.

Otros compuestos de esta invención que presentan actividad anticonvulsiva son los representados por la fórmula (I) donde:

20 (i) el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es 5-7 y R¹ y R² son ambos flúor;

(ii) el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es 2 ó 3 y R¹ y R² son ambos cloro, encontrándose por lo menos un cloro en la posición orto;

25 (iii) el número total de átomos de carbono en R y R³ es 2-4 y R¹ y R² son ambos bromo en una posición orto (es decir, 2,6-dibromo);

(iv) el número total de átomos de carbono en R y R³ es 2 ó 3 y R¹ y R² son ambos yodo en una posición orto;

30 (v) el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es 4-7 y R¹ y R² son ambos hidróxi, preferiblemente

1 con R¹ en una posición orto;

(vi) el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es 4-7 y R¹ y R² son ambos metoxi en las posiciones 2,4- o 2,6-;

5 (vii) el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es 3-6 y R¹ y R² son ambos etoxi en una posición orto;

(viii) el número total de átomos de carbono en R y R³ es 3 ó 4 y R¹ y R² son 2,4-dietoxi;

10 (ix) R y R³ son ambos metilo y R¹ y R² son ambos metilo en las posiciones 2,3-, 2,5- ó 3,5- y

(x) el número total de átomos de carbono en R y R³ es 3 y R¹ y R² son ambos metilo en una posición meta (es decir, 3,5-dimetilo).

15 Los compuestos representativos de esta invención que presentan actividad anticonvulsiva son:

1-metil-4,5-dihidro-5-(2-clorofenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-fenil-2-metoxicarbonilaminoimidazol,

20 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-fluorfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(2-metilfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

25 1-metil-4,5-dihidro-5-(4-clorofenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-fenil-2-etoxicarbonilaminoimidazol,

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

30 1-etil-4,5-dihidro-5-fenil-2-metoxicarbonilaminoimidazol,

1 1-metil-4,5-dihidro-5-(3-metilfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol y
1-metil-4,5-dihidro-5-fenil-2-isobutoxicarbonilaminoimida-
zol.

5 Ciertos compuestos de la invención también presentan
actividad relajante muscular inducida centralmente. Estos
compuestos incluyen:

1-metil-4,5-dihidro-5-(2-clorofenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

10 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-metilfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(4-clorofenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

15 1-metil-4,5-dihidro-5-(3-metilfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol y

1-metil-4,5-dihidro-5-fenil-2-isobutoxicarbonilaminoimida-
zol.

20 Como se deducirá de todo lo anterior, varios compues-
tos presentan un espectro mixto de actividades y por lo
tanto un compuesto puede tener más de una utilidad. Este
espectro mixto de actividades se considera ahora especial-
mente interesante en el tratamiento de algunos trastornos
psicotrópicos, ya que estos trastornos raras veces son con-
secuencia de una anomalía o causa única. Por ejemplo,
25 basándose en los ensayos con animales pequeños, el 1-metil-
4,5-dihidro-5-(2-metilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol
y el 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-clorofenil)-2-metoxicarbonilami-
noimidazol presenta una combinación deseable de potente ac-
30 tividad antidepresiva y actividad depresiva moderada a sus-
ve y además también presenta cierta actividad anticonvulsi-

1 va. Por otra parte, el 1-metil-4,5-dihidro-5-fenil-2-metoxi-
2 carbonilaminoimidazol y el 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-fluorfe-
3 nil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol presentan potente activi-
4 dad antidepresiva pero una actividad relajante muscular o
5 anticonvulsiva menor.

6 En general, la dosis preferida depende del sujeto par-
7 ticular y el trastorno en tratamiento y puede variar dentro
8 de amplios límites como, por ejemplo, entre 0,01 y 200 mg
9 por kg de peso corporal al día. Generalmente cuando los com-
10 puestos se administran como antidepresivos, pueden ser admi-
11 nistrados de la misma forma que la imipramina y preferible-
12 mente se administran a una dosis inferior a unos 50 mg/kg
13 al día. Cuando los compuestos se administran como anticon-
14 vulsivos, lo mejor es utilizarlos profilácticamente para
15 evitar o reducir la aparición y/o la gravedad de las convul-
16 siones en los mamíferos expuestos a convulsiones que son
17 etiopáticas del sistema nervioso central. Los compuestos pue-
18 den ser administrados por vía oral, rectal o parenteral
19 (por ejemplo por inyección intravenosa, intraperitoneal o
20 intramuscular). Cuando los compuestos se administran parente-
21 ralmente, naturalmente se administrarán en formas de dosifi-
22 cación líquidas mientras que cuando se administran oral o
23 rectalmente, pueden ser administrados en forma sólida o lí-
24 quida. Típicamente, las formas de dosificación comprenden
25 los compuestos en un vehículo farmacéuticamente aceptable,
26 preferiblemente formulados en dosis unitarias para facilitar
27 la administración sencilla de dosis precisas. La forma de
28 dosificación puede contener opcionalmente otros medicamentos
29 y preservativos compatibles, agentes emulsionantes y agentes
30 humectantes así como agentes reguladores del pH. Las formas

1 de dosificación líquidas comprenden, por ejemplo, soluciones,
suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, etc. Entre los
vehículos líquidos se encuentran, por ejemplo, el agua, so-
lución salina, etc. Las formas de dosificación sólidas in-
5 cluyen, por ejemplo, tabletas, polvos, cápsulas, píldoras,
etc. Los vehículos sólidos adecuados son, por ejemplo, ca-
lidades farmacéuticas de almidón, lactosa, sacarina sódica,
bisulfito sódico y similares y vehículos convencionales para
supositorios, v.g. polietilenglicol, polisorbato, ácido es-
10 teárico, estearato de diglicol, carbowax, etc.

Definiciones

Los siguientes términos, en el sentido utilizado ante-
riormente y en lo que sigue, tienen los siguientes signifi-
cados salvo indicación expresa en contrario. El término al-
15 quilo inferior se refiere a los grupos alquilo de 1 a 6
átomos de carbono e incluye los alquilos de cadena lineal y
ramificada como, por ejemplo, metilo, etilo, isopropilo,
t-butilo, pentilo, n-hexilo, isohexilo y similares. El tér-
mino alcoxi inferior se refiere a grupos alcoxi de 1 a 6
20 átomos de carbono y puede ser definido como el grupo -OR'
donde R' es alquilo inferior como se define anteriormente.
El término halógeno se refiere al grupo formado por flúor,
cloro, bromo y yodo. El término sales farmacéuticamente acep-
tables se refiere a las sales del compuesto original que no
25 afectan adversamente de forma significativa a las propiedades
farmacéuticas (v.g. toxicidad, eficacia, etc.) del compuesto
original como, por ejemplo, las utilizadas convencionalmente
en farmacia. Las sales farmacéuticamente aceptables de esta
30 invención son sales de adición de aniones hidrogenados far-

1 macéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I.
Las sales de adición de aniones hidrogenados farmacéutica-
mente aceptables son (expresadas con respecto al anión),
por ejemplo, sales inorgánicas como cloruro, bromuro, yoduro,
5 sulfato, fosfato, nitrato y similares o sales orgánicas como,
por ejemplo, acetato, benzoato, lactato, propionato, butira-
to, valerato, tartrato, maleato, fumarato, citrato, succinato,
tosilato, ascorbato, palmitato, gliconato, adipato, y simi-
lares.

10 El término temperatura ambiente se refiere a unos 20°C
y todas las temperaturas e intervalos de temperatura se re-
fieren a grados centígrados. Todos los porcentajes se re-
fieren a porcentajes en peso y el término cantidad equiva-
lente molar se refiere a una cantidad estequiométricamente
15 equivalente a la del otro reactivo en la reacción de que se
trata.

Para mejor comprender esta invención incluimos las si-
guientes Preparaciones y Ejemplos no limitativos, donde,
salvo indicación expresa en contrario, se utilizan los ra-
cematos como materiales de partida y correspondientemente
20 se obtienen mezclas racémicas como productos.

Preparación I

Preparación de dihidrocloruro de β-metilamino-β-(2-cloro- 25 fenil)etilamina

Se agita a la temperatura ambiente, durante 76 horas
aproximadamente, una mezcla que contiene 50 ml de dimetil-
sulfóxido, 15 ml de agua, 29 g de 2-clorobenzaldehído, 15 g
de hidrocloreuro de metilamina y 12,5 g de cianuro sódico.
Después la mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae
30 con benceno. El extracto bencénico se lava varias veces con

1 agua y después se seca sobre carbonato potásico. Filtrando
y evaporando el filtrado a presión reducida, se obtiene:
2-(2-clorofenil)-2-metilaminoacetonitrilo crudo. Este mate-
5 rial se disuelve en 100 ml aproximadamente de éter y se
agrega a una solución de 13 g de hidruro de litio y alumi-
nio en 300 ml de éter. La temperatura de reacción se mantie-
ne entre -10° y -5°C al principio y después se deja ascender
hasta la temperatura ambiente. Después de agitar durante
10 unas 20 horas, se añaden con precaución y gota a gota pri-
mero 13 ml de agua, después 13 ml de hidróxido sódico al
15 15 % y finalmente 20 ml de agua. Se agita la mezcla hasta
que el sólido es casi blanco y después se separa el sólido
por filtración.

15 Cuando se añade al filtrado una mezcla de 40 ml de
ácido clorhídrico concentrado y 200 ml de isopropanol, se
separa un precipitado oleoso. Raspando las paredes de la va-
sija con una varilla de vidrio y agitando ocasionalmente se
provoca la solidificación del producto, dihidrocloruro de
20 β -metilamino- β -(2-clorofenil)-etilamina (29,2 g, p.f. 258-
262 $^{\circ}$). Por recristalización en etanol no se altera el punto
de fusión.

25 Analogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero
utilizando el correspondiente benzaldehído o benzaldehído
sustituído como material de partida en lugar del 2-cloroben-
zaldehído y los hidrocloruros de alquilamina correspondien-
tes para hidrocloruros de metilamina, se preparan las sales
de dihidrocloruro de los siguientes compuestos, respectiva-
mente:

30 β -isopropilamino- β -(4-fluorfenil) etilamina,

β -etilamino- β -(3-fluorfenil) etilamina,

β -metilamino- β -(2-fluorfenil) etilamina, p.f. del dihidro-

cloruro: 235-237°C.

- 1 β -metilamino- β -(3-clorofenil)etilamina,
 β -metilamino- β -(4-clorofenil)etilamina, p.f. del dihidrocloruro: 250-253°C,
- 5 β -isobutilamino- β -(3-clorofenil)etilamina,
 β -n-hexilamino- β -(2-bromofenil)etilamina,
 β -isopentilamino- β -(4-bromofenil)etilamina,
 β -metilamino- β -(3-yodofenil)etilamina,
 β -etilamino- β -(4-yodofenil)etilamina,
 β -metilamino- β -(4-trifluormetilfenil)etilamina,
- 10 β -isopropilamino- β -(2-trifluormetilfenil)etilamina,
 β -t-butilamino- β -(3-trifluormetilfenil)etilamina,
 β -t-pentilamino- β -(4-metilfenil)etilamina,
 β -n-hexilamino- β -(3-metilfenil)etilamina,
 β -metilamino- β -(2-metilfenil)etilamina, p.e. 125-130°C/25 mm.
- 15 β -etilamino- β -(2-etilfenil)etilamina,
 β -n-butilamino- β -(3-etilfenil)etilamina,
 β -n-pentilamino- β -(4-etilfenil)etilamina,
 β -metilamino- β -(4-t-butilfenil)etilamina,
 β -etilamino- β -(2-t-butilfenil)etilamina,
- 20 β -metilamino- β -(4-hexilfenil)etilamina,
 β -isopropilamino- β -(3-hexilfenil)etilamina,
 β -etilamino- β -(4-metoxifenil)etilamina,
 β -metilamino- β -(3-metoxifenil)-etilamina, p.f. del dihidrocloruro: 239-241°C,
- 25 β -isohexilamino- β -(2-metoxifenil)etilamina,
 β -t-pentilamino- β -(2-etoxifenil)etilamina,
 β -metilamino- β -(3-etoxifenil)etilamina,
 β -metilamino- β -(3-metilfenil)etilamina, p.f. del dihidrocloruro: 202-205°C,
- 30

- 1 β -n-butilamino- β -(4-etoxifenil) etilamina,
 β -metilamino- β -(4-isopropoxifenil) etilamina,
 β -etilamino- β -(3-t-butoxifenil) etilamina,
 β -metilamino- β -(3-pentoxifenil) etilamina,
5 β -metilamino- β -(2-hidroxifenil) etilamina,
 β -etilamino- β -(3-hidroxifenil) etilamina,
 β -n-hexilamino- β -(4-hidroxifenil) etilamina,
 β -metilamino- β -(2,3-dimetilfenil) etilamina,
 β -etilamino- β -(2,4-dimetilfenil) etilamina,
10 β -isopropilamino- β -(2,5-dimetilfenil) etilamina,
 β -n-propilamino- β -(2,6-dimetilfenil) etilamina,
 β -t-butilamino- β -(3,4-dietilfenil) etilamina,
 β -n-butilamino- β -(3,5-di etilfenil) etilamina,
 β -metilamino- β -(3,4-di-t-butilfenil) etilamina,
15 β -isobutilamino- β -(2,6-di-t-butilfenil) etilamina,
 β -n-pentilamino- β -(3,5-di-isobutilfenil) etilamina,
 β -metilamino- β -(2,5-di-n-hexilfenil) etilamina,
 β -etilamino- β -(2,4-di-n-hexilfenil) etilamina,
 β -isopentilamino- β -(3,4-di-n-hexilfenil) etilamina,
20 β -t-pentilamino- β -(2,4-dihidroxifenil) etilamina,
 β -n-hexilamino- β -(2,3-dimetoxifenil) etilamina,
 β -3-hexilamino- β -(2,5-dimetoxifenil) etilamina,
 β -metilamino- β -(2,6-dimetoxifenil) etilamina,
 β -etilamino- β -(3,5-dimetoxifenil) etilamina,
25 β -t-butilamino- β -(2,5-di-isopropoxifenil) etilamina,
 β -isopropilamino- β -(2,4-di-isopropoxifenil) etilamina,
 β -metilamino- β -(3,4-di-isopropoxifenil) etilamina,
 β -etilamino- β -(2,6-di-n-hexoxifenil) etilamina,
 β -metilamino- β -(3,4-di-n-hexoxifenil) etilamina,
30 β -n-hexilamino- β -(2,5-di-n-hexoxifenil) etilamina,

1 β -metilamino- β -(2,3-difluorfenil)etilamina,
 β -etilamino- β -(2,4-difluorfenil)etilamina,
 β -metilamino- β -(2,5-difluorfenil)etilamina,
 β -isobutilamino- β -(2,6-difluorfenil)etilamina,
5 β -n-pentilamino- β -(3,4-difluorfenil)etilamina,
 β -n-hexilamino- β -(3,5-difluorfenil)etilamina,
 β -metilamino- β -(2,3-diclorofenil)etilamina,
 β -etilamino- β -(2,5-diclorofenil)etilamina, y
 β -isopropilamino- β -(2,6-diclorofenil)etilamina.

10

Preparación II

Preparación de dihidrocloruro de β -etilamino- β -feniletil-
amina

15

Se agita a la temperatura ambiente durante 2 días una mezcla de 35 ml de acetonitrilo, 10 ml de agua, 16,8 g de benzaldehído, 16 g de hidrocioruro de etilamina y 10 g de cianuro sódico. Después se diluye con más agua y se extrae con benceno. El extracto bencénico se lava varias veces con agua y después se seca sobre carbonato potásico. Se filtra la solución y el filtrado se concentra a presión reducida para dar 2-etilamino-2-fenilacetónitrilo crudo. Este material se reduce con 11,5 g de hidruro de litio y aluminio en éter, siguiendo el procedimiento y el tratamiento ya descrito. Se obtienen 10,7 g de dihidrocloruro de β -etilamino-2-feniletilamina, p.f. 226-229°C.

20

25

Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando los hidrocioruros de alquilamina y los dihidrocloruros correspondientes, se preparan respectivamente compuestos como:

30

β -metilamino- β -feniletilamina, p.f. del dihidrocloruro: 242-244°C,

1 β -isopropilamino- β -feniletilamina,
 β -n-hexilamino- β -feniletilamina y similares.

Preparación III

5 Preparación del hidrobromuro de 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-clorofenil)-2-aminoimidazol

10 Se agita durante 15 minutos una mezcla de 2,5 g de dihidrocloruro de β -metilamino- β -(2-clorofenil)etilamina y 1,08 g de metóxido sódico en 80 ml de etanol. La materia insoluble se separa por filtración, se añade una solución de 1,06 g de bromuro de cianógeno en 20 ml de etanol al filtra-
do. La solución transparente se deja en reposo a la temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentra a sequedad por evaporación a presión reducida. El sólido residual se recristaliza en 50 ml de isopropanol y el producto
15 cristalino blanco se recoge y seca a 55°C a vacío para dar 1,76 g de hidrobromuro de 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-clorofenil)-2-aminoimidazol, p.f. 250-251°C.

20 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero utilizando las correspondientes β -alquilamino- β -(fenil sustituido o no sustituido)etilaminas en lugar de la β -metilamino- β -(2-clorofenil)etilamina, pueden obtenerse otros hidrobromuros de los siguientes compuestos:

25 1-etil-4,5-dihidro-5-(2-fluorfenil)-2-aminoimidazol,
1-isopropil-4,5-dihidro-5-(3-bromofenil)-2-aminoimidazol,
1-t-butil-4,5-dihidro-5-(2-hidroxifenil)-2-aminoimidazol,
1-n-hexil-4,5-dihidro-5-(4-fluorfenil)-2-aminoimidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-2-aminoimidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(4-n-hexilfenil)-2-aminoimidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(2-metoxifenil)-2-aminoimidazol,
30 1-etil-4,5-dihidro-5-(3-trifluorometilfenil)-2-aminoimidazol,

1 y otros 1-alquil-4,5-dihidro-5-(fénilmono-, di- o no-sustitui-
do)-2-aminoimidazoles.

EJEMPLO 1

5 A. Este ejemplo ilustra métodos de la invención para
la preparación de compuestos con un grupo fenilo no sustitui-
do o sustituido con alquilo. En este ejemplo, se agitan
30 ml de etanol conteniendo 4 ml de agua y 2,5 g de β -metil-
amino- β -(2-metilfenil)etilamina, se añade una solución de
10 2,2 g de una mezcla de 1-mono- y 1,3-bis-(metoxicarbonil)-S-
metilisotiourea en 20 ml de cloroformo y después se agita
durante unos 10 días a la temperatura ambiente. Después la
mezcla se concentra por evaporación casi a sequedad y el re-
siduo sólido se agita haciéndolo girar en agua, se recoge
15 y se agita en 25 ml de una solución acuosa 1 N de ácido clor-
hídrico durante 1 hora. La mezcla resultante se lava con
éter etílico, después se trata con una solución acuosa de
bicarbonato sódico y se filtra. A continuación el sólido re-
cogido se agita con agua destilada, se filtra de nuevo y se
20 lava de esta forma tres veces más, después se seca durante
la noche a la temperatura ambiente para dar 3,6 g de produc-
to, p.f. 158-160°C. Por recristalización en benceno-hexano
se obtiene 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-metilfenil)-2-metoxi-
carbonilaminoimidazol, p.f. 158-161°C.

25 El hidrocioruro se prepara disolviendo la base libre
en algo de etanol que contiene alrededor de 1 g de cloruro
de hidrógeno. Esta solución se calienta suavemente y se
agrega éter con agitación hasta que la solución es ligeramen-
te turbia. La cristalización del hidrocioruro puro se induce
rascando ocasionalmente las paredes de la vasija con una va-
30 rilla de vidrio, p.f. 144-146°C.

1 B. Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento de
la parte A pero utilizando las correspondientes alquilfenil-
sustituido o no sustituido- β -metilamino-etilaminas de partida en
lugar de β -metilamino- β -(2-metilfenil)etilamina, se preparan
5 respectivamente los siguientes compuestos:

1-metil-4,5-dihidro-5-fenil-2-metoxicarbonilimidazol, p.f.
145-147°C; como hidrocloreuro 147-149°C,

1-metil-4,5-dihidro-5-(4-metilfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

10 1-metil-4,5-dihidro-5-(3-metilfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol, p.f. 175-177°C,

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

1-metil-4,5-dihidro-5-(4-etilfenil)-2-metoxicarbonilamino-
15 imidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(4-t-butilfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(2-t-butilfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

20 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-hexilfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(3-hexilfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol y

25 1-metil-4,5-dihidro-5-(4-hexilfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol.

C. Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero
sustituyendo respectivamente la mezcla de 1-mono- y 1,3-bis-
(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea, por ejemplo por las si-
guientes mezclas: 1-mono- y 1,3-bis(etoxicarbonil)-S-metil-
30 isotiourea, 1-mono- y 1,3-bis(isobutoxicarbonil)-S-metil-

1 isotiourea y 1-mono- y 1,3-bis(n-pentoxicarbonil)-S-metil-
isotiourea, se preparan respectivamente los correspondientes
derivados 2-etoxicarbonilamino (v.g. 1-metil-4,5-dihidro-
5-fenil-2-etoxicarbonilamino-imidazol, p.f. 135-138°C),
5 2-isobutoxicarbonilamino (v.g. 1-metil-4,5-dihidro-5-fenil-
2-isobutoxicarbonilamino-imidazol, p.f. 103-104°C) y 2-n-
pentoxicarbonilamino de cada uno de los compuestos anterior-
res.

10 D. Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento de
la parte A pero sustituyendo respectivamente la β-metilami-
no-β-(2-metilfenil)etilamina por otras β-alquilamino-β-
feniletilaminas o β-alquilamino(fenil sustituido)etilaminas,
tales como β-etilamino-β-feniletilamina, β-isopropilamino-β-
15 (fenil sustituido)etilamina, β-t-butilamino-β-(fenil susti-
tuido)etilamina, β-isoamilamino-β-(fenil sustituido)etil-
amina, β-2'-t-butiletilamino-β-(fenil sustituido)etilamina o
β-n-hexilamino-β-(fenil sustituido)etilamina, se obtienen los
correspondientes 1-alquil-4,5-dihidro-5-(fenil sustituido)-
20 2-metoxicarbonilaminoimidazoles o 1-alquil-4,5-dihidro-5-
fenil-2-metoxicarbonilaminoimidazoles tales como:

1-etil-4,5-dihidro-5-fenil-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
p.f. 115-116°C,

1-isopropil-4,5-dihidro-5-(fenil sustituido)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol,

1-t-butil-4,5-dihidro-5-(fenil sustituido)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-isoamil-4,5-dihidro-5-(fenil sustituido)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol,

1-(2-t-butiletil)-4,5-dihidro-5-(fenil sustituido)-2-metoxi-
carbonil aminoimidazol

1 1-n-hexil-4,5-dihidro-5-(fenil sustituido)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol.

5 Análogamente, siguiendo el procedimiento de la parte C
de este ejemplo, pueden prepararse otros 2-alcoxicarbonil-
aminoimidazoles correspondientes a los compuestos "1-alfu-
licos" representados anteriormente.

EJEMPLO 2

10 A. Este ejemplo ilustra métodos de la invención para
la preparación de compuestos con un grupo alcóxifenilo o
hidroxifenilo en la posición 5. En este ejemplo, se añaden
50 ml de isopropanol y algunos mililitros de solución satu-
rada de bicarbonato sódico a una solución de 3,0 g del dihi-
dro-cloruro de β -metilamino- β -(3-metoxifenil)etilamina en
10 ml de agua. La mezcla se agita durante 15 minutos y des-
15 pués se añade una solución de 3,0 g de una mezcla de 1-mono-
y 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea en 50 ml de clo-
roformo y a continuación se agita durante unos 4 días a la
temperatura ambiente. Después la mezcla se concentra por
evaporación a sequedad y el residuo se disuelve en 50 ml de
20 ácido clorhídrico 1 N. La solución ácida se lava con éter
etílico, después se trata con solución acuosa de bicarbonato
sódico y se recoge el precipitado. El sólido recogido se agi-
ta después con agua destilada, se filtra de nuevo y se lava
de esta forma tres veces más, después se seca durante la no-
25 che a 55°C dando un producto crudo que se purifica por re-
cristalización en benceno-ciclohexano para dar 2,3 g de
1-metil-4,5-dihidro-5-(3-metoxifenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol, p.f. 137-138°C.

30 Siguiendo el procedimiento indicado en la parte A del
Ejemplo 1, se prepara el correspondiente hidrocioruro, p.f.

1 130-133°C.

5 El nitrato (HNO_3) de 1-metil-4,5-dihidro-5-(3-metoxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol se prepara disolviendo 1-metil-4,5-dihidro-2-metoxicarbonilamino-4-(3-metoxifenil)-imidazol en unos mililitros de etanol y una cantidad equimolecular de solución acuosa de ácido nítrico al 70 %. Después se hace precipitar el nitrato por adición de éter etílico hasta el preciso momento en que la solución se vuelve ligeramente turbia.

10

15 B. Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento de la parte A, pero utilizando las correspondientes (fenil sustituido o no sustituido)- β -amino-etilaminas de partida en lugar de la β -amino- β -(3-metoxifenil)etilamina, se preparan respectivamente los siguientes compuestos:

1-metil-4,5-dihidro-5-(4-metoxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,

20

1-metil-4,5-dihidro-5-(2-metoxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(2-etoxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,

25

1-metil-4,5-dihidro-5-(3-etoxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(4-etoxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(4-isopropoxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,

30

1-metil-4,5-dihidro-5-(3-t-butoxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,

1 1-metil-4,5-dihidro-5-(3-pentoxifenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(4-hidroxifenil)-2-metoxicarbonilami-
noimidazol,

5 1-metil-4,5-dihidro-5-(3-hidroxifenil)-2-metoxicarbonilami-
noimidazol y

1-metil-4,5-dihidro-5-(2-hidroxifenil)-2-metoxicarbonilami-
noimidazol.

10 C. Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento de
las partes A y B pero sustituyendo respectivamente la mezcla
de 1-mono- y 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea por
las correspondientes mezclas de 1-mono y 1,3-bis(alcoxicar-
bonil)-S-metilisotioureas, se preparan respectivamente, por
ejemplo, los correspondientes derivados 2-etoxicarbonilami-
15 no, 2-isopropoxicarbonilamino, 2-butoxicarbonilamino, 2-n-
pentoxicarbonilamino y 2-n-hexiloxicarbonilamino de cada uno
de los compuestos representativos anteriores.

20 D. Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento de
las partes A y B pero sustituyendo respectivamente la β -me-
tilamino- β -(3-metoxifenil)etilamina por otras β -alquilamino-
 β -(alcoxifenil)etilaminas, tales como β -isopropilamino- β -
(alcoxifenil)etilamina, β -t-butilamino- β -(alcoxifenil)etil-
amina, β -isoamilamino- β -(alcoxifenil)etilamina, β -isohexil-
amino- β -(alcoxifenil)etilamina o β -n-hexilamino- β -(alcoxife-
25 nil)etilamina, se obtienen los correspondientes 1-alquil-
4,5-dihidro-5-(alcoxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazoles,
tales como:

30 1-etil-4,5-dihidro-5-(alcoxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimi-
dazoles,

1 1-t-butil-4,5-dihidro-5-(alcoxifenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazoles,

1-isoamil-4,5-dihidro-5-(alcoxifenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazoles,

5 1-(2-t-butiletíl)-4,5-dihidro-5-(alcoxifenil)-2-metoxicar-
bonilaminoimidazoles y

1-n-hexil-4,5-dihidro-5-(alcoxifenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazoles.

10 Análogamente, siguiendo el procedimiento de la parte C
de este ejemplo, pueden prepararse otros 2-alcoxicarbonil-
aminoimidazoles correspondientes, representados anteriormen-
te.

EJEMPLO 3

15 A. Este ejemplo ilustra métodos de la invención para
la preparación de los compuestos halofenílicos y trifluor-
metilfenílicos de esta invención. En este ejemplo, se di-
suelven 4,0 g del dihidrocloruro de β -metilamino- β -(2-fluor-
fenil)etilamina en 10 ml de agua, después se filtra para sepa-
20 rar cualquier impureza insoluble y a continuación se diluye
hasta un volumen de 100 ml por adición de isopropanol. Des-
pués se añaden algunos mililitros de bicarbonato sódico sa-
turado y la mezcla resultante se agita durante 5 minutos. Se
añaden a continuación 4,5 g de una mezcla de 1-mono- y 1,3-
25 bis(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea en 75 ml de cloroformo
y la mezcla resultante se agita durante 4 días a la tempera-
tura ambiente y después se concentra por evaporación hasta
casi sequedad. El residuo resultante se deja en reposo en
30 50 ml de ácido clorhídrico 1 N durante 1 hora y después se
lava con éter etílico y benceno y se filtra. El filtrado se
trata después con solución acuosa saturada de bicarbonato

1 sódico, se recoge el precipitado resultante, se lava dos ve-
ces con agua y después se seca a vacío dando un producto
crudo que a continuación se recrystaliza en isopropanol pro-
porcionando 2,95 g de 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-fluorfenil)-
5 2-metoxicarbonilaminoimidazol, p.f. 178-180°C.

El hidrocioruro o el nitrato de este compuesto o de
los citados a continuación pueden prepararse siguiendo el
procedimiento de la parte A de los Ejemplos 1 ó 2.

10 El hidrobromuro del 1-metil-4,5-dihidro-5-(3-fluorfe-
nil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol se prepara tratando el
1-metil-4,5-dihidro-5-(3-fluorfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol con una cantidad aproximadamente equimolecular de
ácido bromhídrico concentrado en acetona. Se agrega tolueno
y todos los disolventes se separan a presión reducida dando
15 una goma residual que después se somete a reflujo bajo éter
etílico durante 6 horas para formar un hidrobromuro solidifi-
cado como producto. Análogamente, siguiendo el mismo proce-
dimiento, se preparan respectivamente los correspondientes
hidrobromuros de cada uno de los compuestos citados más ade-
lante:
20

B. Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero
utilizando la correspondiente β -metilamino- β -(fenil sustituf-
do)etilamina de partida en lugar de la β -metilamino- β -(3-
25 fluorfenil)etilamina, se preparan respectivamente los si-
guientes compuestos:

1-metil-4,5-dihidro-5-(4-fluorfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(2-fluorfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,
30

- 1 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-clorofenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol, p.f. 153-155°C
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(4-clorofenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol, p.f. 184-186°C;
- 5 1-metil-4,5-dihidro-5-(3-clorofenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-bromofenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 10 1-metil-4,5-dihidro-5-(4-bromofenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-yodofenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(3-yodofenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 15 1-metil-4,5-dihidro-5-(4-yodofenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(4-trifluormetilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol p.f. 229-230°C
- 20 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-trifluormetilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol y
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(3-trifluormetilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol.
- 25 C. Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero sustituyendo 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 derivados 2-etoxicarbonilamino, 2-isopropoxicarbonilamino, 2-isobutoxicarbonilamino, 2-n-butoxicarbonilamino, 2-isoamiloxicarbonilamino y 2-n-hexiloxicarbonilamino de cada uno de
- 30

1 los compuestos anteriores, por ejemplo:

1-metil-4,5-dihidro-5-(2-clorofenil)-2-etoxicarbonilaminoimidazol, p.f. 117-118°C; hidrocioruro, 167-170°C.

5 D. Análogamente, siguiendo el procedimiento de las partes A y B pero substituyendo respectivamente la β -metil-amino- β -(2-fluor fenil)etilamina por otras β -alquilamino- β -(fenil substituído)etilaminas, tales como β -etilamino- β -(fenil substituído)etilamina, β -n-propilamino- β -(fenil substituído)etilamina, β -sec-butilamino- β -(fenil substituído)etilamina, β -isopentilamino- β -(fenil substituído)etilamina, β -t-pentilamino- β -(fenil substituído)etilamina o β -n-hexilamino- β -(fenil substituído)etilamina, se obtienen los correspondientes 1-alkuil-4,5-dihidro-5-(fenil substituído)-2-metoxicarbonilaminoimidazoles, tales como:

15 1-etil-4,5-dihidro-5-(fenil substituído)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,

1-n-propil-4,5-dihidro-5-(fenil substituído)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,

20 1-t-butil-4,5-dihidro-5-(fenil substituído)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,

1-isopentil-4,5-dihidro-5-(fenil substituído)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,

1-t-pentil-4,5-dihidro-5-(fenil substituído)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,

25 1-n-hexil-4,5-dihidro-5-(fenil substituído)-2-metoxicarbonilaminoimidazol.

Análogamente, siguiendo el procedimiento de la parte C de este ejemplo, pueden prepararse otros 2-alcoxicarbonilaminoimidazoles correspondientes de los compuestos "1-alkuí-

30

1 licos", representados anteriormente.

EJEMPLO 4

5 A. Este ejemplo ilustra métodos de la invención para la
preparación de compuestos metilendioxifenílicos de la misma.
En este ejemplo, se disuelven 9,0 g del dihidrocloruro de
10 β -metilamino- β -(3,4-metilendioxifenil)etilamina en 40 ml
de agua. Se agita esta solución y a la misma se añaden suce-
sivamente 150 ml de isopropanol, 4,1 g de metóxido sódico
y finalmente 8 g de una mezcla de 1-mono- y 1,3-bis(metoxi-
15 carbonil)-S-metilisotiourea en 100 ml de cloroformo. Después
la mezcla se agita durante 8 días a la temperatura ambiente.
A continuación se concentra a vacío dando una goma residual
que después se disuelve completamente en 100 ml de ácido
15 clorhídrico acuoso aproximadamente 1 N. La mezcla resultan-
te se filtra primero y después se lava con éter etílico,
se calienta con carbón activo y se filtra de nuevo. Después
el producto crudo se precipita del filtrado por adición de
solución acuosa de bicarbonato sódico. El precipitado se re-
20 coge por filtración, se agita con agua destilada, se recoge
de nuevo y después se seca a vacío dando 1-metil-4,5-dihidro-
5-(3,4-metilendioxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol cru-
do que se recristaliza en isopropanol para dar el producto
purificado. Una sal de adición de ión hidrógeno puede prepa-
rarse por los métodos indicados en la parte A de los Ejem-
25 plos 1 a 3.

B. De forma similar se prepara el compuesto 1-metil-4,5-
dihidro-5-(2,3-metilendioxifenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol.

30 C. Análogamente, siguiendo el procedimiento de la par-
te A y utilizando la correspondiente 1-mono- y 1,3-bis(alco-
xicarbonil)-S-metilisotiourea de partida en lugar de la

1 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea, se preparan los
siguientes compuestos representativos:

1-metil-4,5-dihidro-5-(3,4-metilendioxfenil)-2-etoxicarbo-
nilaminoimidazol y

5 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,4-metilendioxfenil)-2-pentoxicar-
bonilaminoimidazol.

D. Siguiendo el procedimiento de las partes A y B pero
sustituyendo respectivamente la β -metilamino- β -(3,4-metilen-
dioxifenil)etilamina por otras β -alquilamino- β -(3,4 (6 2,3)-
10 metilendioxfenil)etilaminas, tales como la β -etilamino- β -
(3,4-metilendioxi)feniletilamina y similares, se obtienen los
correspondientes compuestos "1-alquílicos" de esta invención,
tales como:

15 1-etil-4,5-dihidro-5-(3,4-metilendioxfenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol,

1-t-pentilamino- β -(2,3-metilendioxfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol

y similares. Análogamente, siguiendo el procedimiento de la
parte C de este ejemplo, pueden prepararse otros 2-alcoxi-
20 carbonilaminoimidazoles correspondientes de los compuestos
"1-alquílicos", representados anteriormente.

EJEMPLO 5

A. Este ejemplo ilustra métodos de la invención para
la preparación de compuestos dialquilfenílicos de la misma.
25 En este ejemplo, se agregan 50 ml de isopropanol y 1,8 g de
metóxido sódico a una solución que contiene 4,2 g de dihidro-
cloruro de β -metilamino- β -(2,3-dimetilfenil)etilamina disuel-
tos en 10 ml de agua. La mezcla se agita durante 15 minutos
y después se añade una solución de 3,4 g de una mezcla de
30 1-mono- y 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea en 50 ml

1 de cloroformo y se agita durante unas dos semanas a la tempe-
ratura ambiente. Después la mezcla se concentra por evapora-
ción hasta casi sequedad y se hace girar en la vasija con
agua, se recoge y se agita en 50 ml de solución acuosa de
5 ácido clorhídrico 1 N durante 1 hora. La mezcla resultante
se lava con éter etílico, después se trata con solución
acuosa de bicarbonato sódico y se filtra. Después el sólido
recogido se agita con agua destilada, se filtra de nuevo y se
lava de esta forma tres veces más, después se seca a la tempe-
10 ratura ambiente durante la noche dando un producto crudo que
se purifica a continuación por recristalización en isopropa-
nol para producir 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-dimetilfenil)-
2-metoxicarbonilaminoimidazol.

16 Las sales de adición de ión hidrógeno de este compues-
to así como los de las partes B-D descritas a continuación
pueden prepararse por los procedimientos de la parte A de
los Ejemplos 1 a 4.

20 B. Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero
utilizando la correspondiente fenil disustituído- β -metilami-
no-etilamina, especialmente la fenil 2,3- ó 2,5-disustituído-
 β -metilaminoetilamina, como materiales de partida en lugar
de la β -metilamino- β -(2,3-dimetilfenil)etilamina, se preparan
respectivamente los siguientes compuestos:

25 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,6-dimetilfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,5-dimetilfenil)-2-metoxicarbonil-
imidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,4-dimetilfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

30 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,5-dietilfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

- 1 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-dietilfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(2,5-di-t-butilfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,
5 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,5-di-t-butilfenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol,
1-metil-4,5-dihidro-5-(2,5-di-n-hexilfenil)-2-metoxicar-
bonilaminoimidazol,
10 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,4-di-n-hexilfenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol y
1-metil-4,5-dihidro-5-(2,5-di-isopentilfenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol.

15 C. Análogamente, siguiendo el procedimiento de las par-
tes A y B pero sustituyendo respectivamente la mezcla de
1-mono- y 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea por las
correspondientes mezclas de 1-mono- y 1,3-bis(alcoxicarbo-
nil)-S-metilisotiourea, se preparan respectivamente los co-
rrespondientes derivados 2-etoxicarbonilamino, 2-isopropoxi-
carbonilamino, 2-isobutoxicarbonilamino y 2-n-pentoxicarbo-
nilamino de cada uno de los compuestos anteriores.
20

25 D. Análogamente, siguiendo el procedimiento de las par-
tes A y B pero sustituyendo respectivamente la β -metilamino-
 β -(2,3-dimetilfenil) etilamina por otros derivados de β -alqui-
lamino- β -(dialquilfenil)etilaminas tales como β -etilamino- β -
25 (dialquilfenil)etilamina, β -isopropilamino- β -(dialquilfenil)
etilamina, β -t-butilamino- β -(dialquilfenil) etilamina, β -isoa-
milamino- β -(dialquilfenil) etilamina, β -isohexilamino- β - (dial-
quilfenil)-etilamina ó β -n-hexilamino- β -(dialquilfenil sustitui-
do) etilamina, se preparan los correspondientes 1-alkuil-4,5-
30 dihidro-5-(dialquilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazoles, ta-
les como:

1 1-etil-4,5-dihidro-5-(dialquilfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

1-isopropil-4,5-dihidro-5-(dialquilfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

5 1-t-butil-4,5-dihidro-5-(dialquilfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-isoamil-4,5-dihidro-5-(dialquilfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol.

10 1-isohexil-4,5-dihidro-5-(dialquilfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol y

1-n-hexil-4,5-dihidro-5-(dialquilfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol.

15 Análogamente, siguiendo el procedimiento de la parte C
de este ejemplo, pueden prepararse los correspondientes 2-
alcoxicarbonilaminoimidazoles de los compuestos "1-alkilo"
representados anteriormente.

EJEMPLO 6

20 A. Este ejemplo ilustra métodos de la invención para
la preparación de compuestos de la misma con sustituyentes
dialcoxi o dihidroxi en un anillo fenílico. En este ejemplo,
se añaden 50 ml de isopropanol y 1,25 g de metóxido sódico
a una solución de 3,15 g del dihidrocloruro de β -metilamino-
25 β -(3,5-dimetoxifenil)etilamina en 10 ml de agua. La mezcla
se agita durante 15 minutos y después se añade una solución
que contiene 2,6 g de la mezcla de 1-mono- y 1,3-bis(metoxi-
carbonil)-S-metilisotiourea en 40 ml de cloroformo y después
se agita durante unas dos semanas a la temperatura ambiente.
Después la mezcla se concentra por evaporación a sequedad y
30 se agita en 100 ml de ácido clorhídrico acuoso 0,5 N durante
una hora. La solución resultante se lava con éter etílico,

1 después se trata con solución acuosa de bicarbonato sódico
y se filtra. Después el sólido recogido se agita con agua
destilada, se filtra de nuevo y después se seca durante la
noche a 55°C dando 1,68 g de un producto crudo que después
5 se purifica por recristalización en 200 ml de benceno para
dar 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,5-dimetoxifenil)-2-metoxicar-
bonilaminoimidazol. Las correspondientes sales de adición
de ácido de este compuesto y otros citados a continuación se
preparan por los procedimientos de los Ejemplos 1-5, parte
10 A.

B. Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero
utilizando las correspondientes dihidroxifenil- o dialcoxi-
fenil-β-metilaminoetilamina de partida en lugar de la β-me-
tilamino-β-(3,5-dimetoxifenil)etilamina, se preparan respec-
15 tivamente los siguientes compuestos:

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

20 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,5-dimetoxifenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,6-dimetoxifenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

25 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,5-di-isopropoxifenil)-2-metoxicar-
bonilaminoimidazol,

30 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-di-isopropoxifenil)-2-metoxicar-
bonilaminoimidazol,

- 1 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,4-di-isopropoxifenil)-2-metoxi-
carbonilaminoimidazol,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-n-hexiloxifenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,
- 5 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,5-n-hexiloxifenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,5-n-hexiloxifenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol,
- 10 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-dihidroxifenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,6-dihidroxifenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol,
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,5-dihidroxifenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol,
- 15 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,4-dihidroxifenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol, y
- 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,5-dihidroxifenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol.

20 C. Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero
sustituyendo 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-metiliso-
tiourea, se preparan respectivamente, por ejemplo, los co-
rrespondientes derivados representativos 2-etoxicarbonil-
25 amino, 2-isopropoxicarbonilamino y 2-n-pentoxicarbonilamino
de cada uno de los compuestos anteriores.

30 D. Análogamente, siguiendo el procedimiento de las par-
tes A y B pero sustituyendo respectivamente la β -metilamino-
 β -(2,3-dimetoxifenil)-etilamina por otras β -alquilamino- β -
(fenil sustituido)etilaminas como la β -etilamino- β -(fenil-

1 sustituido)etilamina, β -isopropilamino- β -(fenil sustituido)-
etilamina, β -t-butilamino- β -(fenil sustituido)etilamina,
5 β -n-butilamino- β -(fenil sustituido)etilamina o β -sec-hexil-
amino- β -(fenil sustituido)etilamina, se preparan los corres-
pondientes 1-alquil-4,5-dihidro-5-(fenil sustituido)-2-meto-
xicarbonilaminoimidazoles. Análogamente, siguiendo el proce-
dimiento de la parte C de este ejemplo, pueden prepararse
otros correspondientes 2-alcoxicarbonilaminoimidazoles de
los compuestos "1-alquilo" representados anteriormente.

10 EJEMPLO 7

15 A. Este ejemplo ilustra métodos de acuerdo con la in-
vención para la preparación de compuestos difluorfenílicos
y ditrifluormetilfenílicos de esta invención. En este ejem-
plo, se disuelve el dihidrocloruro de β -metilamino- β -
(3,4-difluorfenil)etilamina en 10 ml de agua, después se
filtra para separar las impurezas insolubles y a continuación
se diluye hasta un volumen de 40 ml por adición de isopropa-
nol. Después se agregan 0,9 g de metóxido sódico y la mezcla
20 resultante se agita durante 5 minutos. Se añaden a continua-
ción 3,4 g de una mezcla de 1-mono- y 1,3-bis(metoxicarbo-
nil)-S-metilisotiourea en 35 ml de cloroformo y la mezcla
resultante se agita durante 12 días a la temperatura ambien-
te y después se concentra por evaporación hasta casi seque-
dad. El residuo resultante se agita con agua y se recoge por
25 filtración, se disuelve en 30 ml de solución acuosa de ácido
clorhídrico al 2 %, después se lava con éter etílico y ben-
ceno y se filtra. El sólido recogido se trata después con
solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se filtra,
se lava dos veces con agua y después se seca a vacío dando
30 un producto crudo que a continuación se recristaliza en me-

1 tanol para dar 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,4-difluorfenil)-2-
metoxicarbonilaminoimidazol. Las sales de adición de hidró-
geno farmacéuticamente aceptables se preparan por los proce-
5 dimientos de la parte A de los Ejemplos 1 a 6.

B. Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero
utilizando la correspondiente β -(difluorfenil sustituido)- β -
metilaminoetilamina o β -(ditrifluormetilfenil sustituido)-
 β -metilaminoetilamina de partida en lugar de la β -metilami-
no- β -(3,4-difluorfenil)etilamina, se preparan respectivamen-
te los siguientes compuestos:

10 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-difluorfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,5-difluorfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

15 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,6-difluorfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,4-difluorfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

20 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,5-difluorfenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-ditrifluormetilfenil)-2-metoxi-
carbonilaminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,4-ditrifluormetilfenil)-2-metoxi-
carbonilaminoimidazol,

25 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,5-ditrifluormetilfenil)-2-metoxi-
carbonilaminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,6-ditrifluormetilfenil)-2-metoxi-
carbonilaminoimidazol,

30 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,4-ditrifluormetilfenil)-2-metoxi-
carbonilaminoimidazol, y

1 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,5-ditrifluormetilfenil)-2-metoxi-
carbonilaminoimidazol.

5 C. Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero
sustituyendo respectivamente la mezcla de 1-mono- y 1,3-bis-
(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea por, por ejemplo, una
mezcla de 1-mono- y 1,3-bis(etoxicarbonil)-S-metilisotio-
urea, 1-mono- y 1,3-bis(isobutoxicarbonil)-S-metilisotio-
urea y 1-mono- y 1,3-bis(n-pentoxicarbonil)-S-metilisotiourea,
se preparan respectivamente los correspondientes derivados
10 2-etoxicarbonilamino (v.g. 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,4-di-
fluorfenil)-2-etoxicarbonilaminoimidazol), 2-isobutoxicar-
bonilamino (v.g. 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,4-difluorfenil)-
2-isobutoxicarbonilaminoimidazol) y 2-n-pentoxicarbonilami-
no de cada uno de los compuestos anteriores.

15 D. Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento de
la parte A pero sustituyendo respectivamente la β -metilami-
no- β -(3,4-difluorfenil)etilamina por otras β -alquilamino- β -
(fenil sustituido)etilaminas como, por ejemplo, β -isopropil-
amino- β -(difluorfenil sustituido)etilamina, β -t-butilamino-
20 β -(di-trifluormetilfenil sustituido)etilamina, β -isopentil-
amino- β -(difluorfenil sustituido)etilamina, β -isohexilamino-
 β -(di-trifluormetilfenil sustituido)etilamina o β -n-hexil-
amino- β -(difluorfenil sustituido)etilamina, se preparan los
correspondientes 1-alquil-4,5-dihidro-5-(difluorfenil sus-
tituido)-2-metoxicarbonilimidazoles o 1-alquil-4,5-dihidro-
25 5-(di-trifluormetilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazoles,
es decir:

30 1-isopropil-4,5-dihidro-5-(difluorfenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

1 1-t-butil-4,5-dihidro-5-(ditrifluormetil-fenil-sustituído)-
2-metoxicarbonilaminoimidazol,

1-isopentil-4,5-dihidro-5-(difluorfenil sustituído)-2-meto-
xicarbonilaminoimidazol,

5 1-(isohexiletil)-4,5-dihidro-5-(ditrifluormetilfenil sus-
tituído)-2-metoxicarbonilaminoimidazol,

1-n-hexil-4,5-dihidro-5-(difluorfenil sustituído)-2-metoxi-
carbonilaminoimidazol.

10 Análogamente, siguiendo el procedimiento de la parte C
de este ejemplo, pueden prepararse otros correspondientes
2- alcoxycarbonilaminoimidazoles de los compuestos "1-alqui-
lo" representados anteriormente.

EJEMPLO 8

15 A. Este ejemplo ilustra métodos de acuerdo con la in-
vención para la preparación de compuestos dicloro-, dibromo-
y diyodo-fenílicos de la invención. En este ejemplo, se di-
suelven 4,8 g del dihidrocloruro de β -metilamino- β -(3,4-
diclorofenil)etilamina en 20 ml de agua, después se filtra
para separar las impurezas insolubles y a continuación se
20 diluye hasta un volumen de 100 ml por adición de isopropa-
nol. Después se añaden 1,7 g de metóxido sódico y la mezcla
resultante se agita durante 5 minutos. A continuación se
añaden 3,2 g de una mezcla de 1-mono- y 1,3-bis(metoxicar-
bonil)-S-metilisotiourea en 80 ml de cloroformo y la mezcla
25 resultante se agita durante 8 días a la temperatura ambien-
te y después se concentra por evaporación hasta casi seque-
dad. El residuo resultante se agita con agua y se recoge por
filtración, se disuelve en 200 ml de solución acuosa de áci-
do clorhídrico al 2 %, después se lava con éter etílico y
30 benceno y se filtra. El sólido recogido se trata entonces

1 con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se
filtra, se lava dos veces con agua y después se seca a va-
cío dando un producto crudo que a continuación se recrista-
liza en metanol dando 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,4-diclorofe-
5 nil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol. Las sales de adición de
ión hidrógeno de este compuesto pueden ser preparadas por
métodos descritos anteriormente.

B. Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero
utilizando la correspondiente β -(fenil 3,4-disustituido)- β -
10 metilaminoetilamina de partida en lugar de la β -metilamino-
 β -(3,4-diclorofenil)etilamina, se preparan respectivamente
los siguientes compuestos:

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

15 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,5-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,6-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

20 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,4-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(3,5-diclorofenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(3,4-dibromofenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

25 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,6-dibromofenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(3,5-dibromofenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

30 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,5-diiodofenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

1 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-diyodofenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol y

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,6-diyodofenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol.

5 C. Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero
sustituyendo respectivamente la mezcla de 1-mono- y 1,3-bis-
(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea por, por ejemplo, 1-mono- y
1,3-bis(etoxicarbonil)-S-metilisotiourea, 1-mono- y 1,3-bis-
10 (isobutoxicarbonil)-S-metilisotiourea y 1-mono- y 1,3-bis-
(n-pentoxicarbonil)-S-metilisotiourea, se preparan respec-
tivamente los correspondientes derivados 2-etoxicarbonil-
amino, 2-isobutoxicarbonilamino y 2-n-pentoxicarbonilamino
de cada uno de los compuestos anteriores.

15 D. Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento de la
parte A pero sustituyendo respectivamente la β -metilamino-
 β -(3,4-diclorofenil)etilamina por otras alquilamino(fenil
sustituído)etilaminas como β -isopropilamino- β -(diclorofe-
nil sustituído)etilamina, β -t-butilamino- β -(dibromofenil
sustituído)etilamina, β -isoamilamino- β -(diyodofenil sustitui-
20 do)etilamina, β -isohexilamino- β -(diclorofenil sustituído)-
etilamina o β -n-hexilamino- β -(dibromofenil sustituído)etil-
amina, se preparan los correspondientes 1-alquil-4,5-dihidro-
5-(fenil sustituído)-2-metoxicarbonilimidazoles tales como:
25 1-isopropil-4,5-dihidro-5-(diclorofenil sustituído)-2-meto-
xicarbonilaminoimidazol,
1-t-butil-4,5-dihidro-5-(dibromofenil sustituído)-2-metoxi-
carbonilaminoimidazol,
1-isoamil-4,5-dihidro-5-(diyodofenil sustituído)-2-metoxi-
30 carbonilaminoimidazol,

1 1-isohexil-4,5-dihidro-5-(diclorofenil sustituido)-2-metoxi-
carbonilaminoimidazol,

1-n-hexil-4,5-dihidro-5-(dibromofenil sustituido)-2-metoxi-
carbonilaminoimidazol,

5 Análogamente, siguiendo el procedimiento de la parte C
de este ejemplo, pueden prepararse otros correspondientes
2-alcoxicarbonilaminoimidazoles de los compuestos "1-alkilo"
representados anteriormente.

EJEMPLO 9

10 Este ejemplo ilustra métodos de acuerdo con la inven-
ción para la preparación de compuestos 2-alcoxicarbonilami-
no de la misma donde se prepara una mezcla de la mono y
la 1,3-bis(alcoxicarbonil)-S-metilisotiourea y se utiliza
15 in situ. En este ejemplo, se agita en un baño de hielo una
mezcla de 2,8 g de sulfato de S-metil-2-tiopseudourea,
4,3 g de cloroformiato de isobutilo y 15 ml de agua. A esta
mezcla se añaden 6,0 ml de una solución acuosa de hidróxido
sódico al 20% en peso, en tres veces y se continúa agitando
20 durante 2 horas al cabo de las cuales la mezcla se extrae
con 30 ml de cloroformo. Este extracto cloroformico se agre-
ga a una mezcla agitada de 3,3 g de dihidrocloruro de β -me-
tilamino- β -feniletilamina y 12 ml de una solución acuosa sa-
turada de bicarbonato sódico en 50 ml de isopropanol. Al ca-
25 bo de 6 días, se evapora la mezcla a vacío a sequedad y el
residuo se agita con 100 ml de ácido clorhídrico 0,5 N du-
rante 20 minutos. La solución resultante se lava cuatro ve-
ces con éter etílico y dos veces con tolueno. Se añade una
solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y el precipi-
30 tado resultante se recoge, se agita con agua destilada, se
recoge de nuevo y se seca a vacío a 55°C, dando 1-metil-4,5-

1 dihidro-5-fenil-2-isobutoxicarbonilaminoimidazol, p.f. 103-
2 104°. Por recristalización en ciclohexano no se altera el
punto de fusión.

5 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero
utilizando las correspondientes β -alquilamino- β -fenil(o fe-
nil sustituido)-etilaminas como materiales de partida, se
preparan respectivamente los correspondientes derivados 2-
isobutoxicarbonilamino de cada una de las bases libres produ-
cidas en los Ejemplos 1 a 8.

10 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero
utilizando los correspondientes cloroformiato de alquilo y
dihidrocioruro de β -alquilamino- β -fenil(o fenil sustituido)-
etilamina de partida, se preparan los correspondientes 1-al-
15 quil-4,5-dihidro-5-(fenil sustituido)-2-alcoxicarbonilamino-
imidazoles.

EJEMPLO 10

Este ejemplo ilustra otro método de la invención para
la preparación de compuestos 2-n-hexiloxicarbonilamino de la
misma. En este ejemplo, se disuelven 5,25 g del dihidrocioru-
20 ro de β -metilamino- β -feniletilamina en 40 ml de agua, después
se filtra para separar las impurezas insolubles y a continua-
ción se diluye hasta un volumen de 150 ml por adición de iso-
propanol. Después se añaden 2,4 g de metóxido sódico y la
mezcla resultante se agita durante 5 minutos. Después se agre-
25 gan 4,5 g de una mezcla de mono- y 1,3-bis(n-hexiloxicarbo-
nil)-S-metilisotiourea en 75 ml de cloroformo y la mezcla
resultante se agita durante 12 días a la temperatura ambiente
y después se concentra por evaporación hasta casi sequedad.
30 El residuo resultante se agita con agua y se recoge por fil-
tración, se disuelve en 70 ml de ácido clorhídrico acuoso al

1 2 %, después se lava con éter etílico y benceno y se filtra.
El sólido recogido se trata después con solución acuosa sa-
turada de bicarbonato sódico, se filtra, se lava dos veces
5 con agua y luego se seca a vacío dando un producto crudo de
1-metil-4,5-dihidro-5-fenil-2-n-hexiloxicarbonilaminoimida-
zol que se purifica de nuevo por recristalización en meta-
nol.

Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero
utilizando β -alquilamino- β -feniletilamina y la correspon-
10 diente β -alquilamino- β -(fenil sustituido)etilamina como ma-
teriales de partida, se preparan respectivamente los corres-
pondientes derivados 2-n-hexiloxicarbonilamino de cada una
de las bases libres producidas en los Ejemplos 1 a 8.

EJEMPLO 11

15 Este ejemplo ilustra otro procedimiento de la inven-
ción para la preparación de compuestos de la misma a partir
del correspondiente 1-alkil-4,5-dihidro-5-(fenil o fenil
sustituido)-2-aminoimidazol. En este ejemplo, se agitan 35 g
de hidrobromuro de 1-metil-2-amino-4-fenil-2-imidazolina en
20 una solución de un equivalente molar (7,4 g) de metóxido só-
dico en un exceso de alcohol isopropílico. Al cabo de unos
20 minutos se filtra la mezcla y el filtrado se concentra a
presión reducida. El residuo se somete a reflujo durante
2,5 horas con 300 ml de carbonato de dimetilo, durante las
25 cuales se separa un total de 60 ml del disolvente a reflujo
mediante un separador Dean-Stark. La mezcla se enfría a la
temperatura ambiente y el sólido se recoge y se recristaliza
en 800 ml de metanol, dando 1-metil-4,5-dihidro-5-fenil-2-
metoxicarbonilaminoimidazol.

30

1 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero
utilizando el correspondiente hidrobromuro de 1-alkil-2-
amino-5-(fenil sustituido)-2-imidazolina y los correspondien
5 tes carbonatos de dialquilo como materiales de partida, se
preparan respectivamente las bases libres de los Ejemplos 1
a 10.

El hidrocioruro de 1-metil-4,5-dihidro-5-fenil-2-meto-
xicarbonilaminoimidazol se prepara disolviendo la correspon-
diente base libre (es decir, el 1-metil-4,5-dihidro-5-fenil-
10 2-metoxicarbonilaminoimidazol) y ácido clorhídrico 0,5 N y
después separando la mayor parte del agua a presión reduci-
da. Se separan cantidades residuales de agua por adición de
isopropanol y tolueno y posterior separación de los disol-
ventes a presión reducida. El hidrocioruro sólido resultante
15 puede ser recristalizado en isoprpanol. Análogamente, si-
guiendo el mismo procedimiento, también se preparan respecti-
vamente los correspondientes hidrocioruros de cada uno de
los productos anteriores.

EJEMPLO 12

20 Este ejemplo ilustra la preparación de los isómeros
ópticos (+) puros de la invención. En este ejemplo, partiendo
de la (+)- β -metilamino- β -feniletilamina y siguiendo el proce-
dimiento del Ejemplo 1, se obtiene (+)-1-metil-4,5-dihidro-5-
fenil-2-metoxicarbonilimidazol.

25 Análogamente, los correspondientes isómeros (+) de los
productos preparados en los Ejemplos 1 a 11 se obtienen res-
pectivamente repitiendo los procedimientos de dichos Ejem-
plos 1 a 11 pero utilizando los respectivos isómeros ópticos
30 (+) puros de las β -alkilamino- β -fenil(o fenil sustituido)-
etilaminas como materiales de partida en los Ejemplos 1 a 10

1 y los respectivos isómeros ópticos (+) puros de los 1-alquil-
2-amino-4,5-dihidro-5-(fenil o fenil sustituido)imidazoles
5 como materiales de partida en el Ejemplo 11, en lugar de los
materiales de partida racémicos.

5 EJEMPLO 13

Este ejemplo ilustra métodos de la invención para la
preparación de compuestos mono- y di-hidroxifenílicos. En
este ejemplo, se disuelven 3,0 g de β -metilamino- β -(3,4-di-
10 benciloxifenil)etilamina en 50 ml de etanol y 2 ml de agua.
La solución se combina con otra solución de 1,7 g de una mez-
cla de 1-mono- y 1,3-bis(metoxicarbonil)-S-metilisotiourea
en 25 ml de cloroformo, se deja en reposo durante 8 días y
después se concentra a sequedad. El residuo se trata con
15 100 ml de ácido clorhídrico 0,5 N y la suspensión resultante
se agita fuertemente en presencia de éter etílico. Se inte-
rumpe la agitación y la capa etérea se separa por decanta-
ción. Este procedimiento se repite cuatro veces y la suspen-
sión acuosa residual se trata después con un exceso de solu-
ción acuosa saturada de bicarbonato sódico. El producto,
20 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,4-dibenciloxifenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazolina, se extrae en cloroformo, se separa el
cloroformo y el producto residual se purifica por recristali-
zación en 300 ml de benceno. Tratando la base libre resul-
tante con una solución de 10 ml de etanol que contiene
25 400 mg de cloruro de hidrógeno y después con 200 ml de éter,
se obtiene el hidrocioruro. Una muestra del hidrocioruro de
1-metil-4,5-dihidro-5-(3,4-dibenciloxifenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol se trata por un procedimiento de hidroge-
nolisis normal utilizando catalizador de paladio en carbón
30 en etanol e hidrógeno gaseoso a la presión atmosférica para

1 formar el hidrocloreuro de 1-metil-4,5-dihidro-5-(3,4-dihidro-
xifenil)metoxicarbonilaminoimidazol.

5 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero
utilizando las β -alquilamino- β -(di-benciloxifenil)etilaminas
y 1-mono y 1,3-bis(alcoxicarbonil)-S-metilisotioureas apropia-
das, pueden prepararse otros compuestos mono- o di-hidroxi-
fenólicos, tales como:

10 1-metil-4,5-dihidro-5-(2-hidroxifenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol

1-etil-4,5-dihidro-5-(3-hidroxifenil)-2-metoxicarbonilamino-
imidazol,

1-isopropil-4,5-dihidro-5-(4-hidroxifenil)-2-metoxicarbonil-
aminoimidazol,

15 1-n-pentil-4,5-dihidro-5-(2,6-dihidroxifenil)-2-metoxi car-
bonilaminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,5-dihidroxifenil)-2-etoxicarbonil-
aminoimidazol,

1-metil-4,5-dihidro-5-(2,4-dihidroxifenil)-2-isopropoxicar-
bonilaminoimidazol,

20 1-metil-4,5-dihidro-5-(2,3-dihidroxifenil)-2-t-butoxicarbonil-
aminoimidazol y

1-metil-4,5-dihidro-5-(3,5-dihidroxifenil)-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol.

EJEMPLO 14

25 Este ejemplo ilustra la preparación de los isómeros
ópticos (-) puros de esta invención. En este ejemplo, par-
tiendo de (-)- β -metilamino- β -feniletilamina y siguiendo el
procedimiento del Ejemplo 1, se obtiene (-)-1-metil-4,5-
30 dihidro-5-fenil-2-metoxicarbonilaminoimidazol.

1 Análogamente, los correspondientes isómeros (-) de los
2 productos preparados en los Ejemplos 1 a 11 se obtienen res-
3 pectivamente repitiendo los procedimientos de dichos Ejem-
4 plos 1 a 11 pero utilizando los respectivos isómeros ópticos
5 (-) puros de β -alquilamino- β -fenil(o fenil sustituido)etil-
aminas como materiales de partida en los Ejemplos 1 a 10 y
6 los respectivos isómeros ópticos (-) puros de 1-alquil-2-
7 amino-4,5-dihidro-5-(fenil o fenil sustituido)imidazoles,
8 como materiales de partida en el Ejemplo 11, en lugar de los
9 materiales de partida racémicos.
10

EJEMPLO 15

Este ejemplo ilustra métodos de preparación de las sa-
les farmacéuticamente aceptables de la invención.

15 En este ejemplo, se calienta a reflujo una mezcla de
500 mg de 1-metil-4,5-dihidro-5-fenil-2-metoxicarbonilamino-
imidazol y 280 mg de ácido maléico en 50 ml de cloruro de
metileno hasta que solamente queden trazas de materias inso-
lubles. Se filtra la solución y el filtrado se trata con
éter etílico. El maleato precipitado resultante se recoge por
20 filtración y se seca a vacío, dando el maleato de 1-metil-
4,5-dihidro-5-fenil-2-metoxicarbonilaminoimidazol.

25 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero
utilizando respectivamente las bases libres producidas en
los Ejemplos 1 a 13, se preparan los maleatos correspondien-
tes de estos productos.

30 Otras sales de adición de ión hidrógeno de la inven-
ción pueden ser preparadas sustituyendo el ácido maléico por
otros ácidos orgánicos o inorgánicos adecuados y siguiendo
sustancialmente el procedimiento anterior. Entre los ácidos
inorgánicos adecuados se encuentran el ácido sulfúrico, áci-

1 do fosfórico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido
3 nítrico y similares mientras que los ácidos orgánicos adecua-
dos son ácido acético, ácido benzoico, ácido láctico, ácido
propiónico, ácido butírico, ácido valérico, ácido tartárico,
5 ácido fumárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido p-to-
luensulfónico, ácido ascórbico, ácido palmítico, ácido adípi-
co y similares.

EJEMPLO 16

10 Este ejemplo ilustra otra realización del procedimien-
to de la invención donde se utiliza un cloroformiato de al-
quilo como uno de los reactivos. En este ejemplo, se añaden
0,8 g de cloroformiato de metilo a lo largo de 5 minutos a
una mezcla agitada de 2 g de hidrobromuro de 1-metil-2-amino-
15 5-fenil-2-imidazolina, 1,4 g de bicarbonato sódico y 20 ml
de acetona, mantenida a 0°C. Una vez completada la adición,
la mezcla se deja calentar a la temperatura ambiente y des-
pués se agita durante 16 horas a esta misma temperatura. Se
destila la mezcla hasta volumen reducido y se añaden después
20 50 ml de agua. Se filtra la mezcla y el precipitado se reco-
ge y se lava con agua y después se seca dando 1-metil-4,5-
dihidro-5-fenil-2-metoxicarbonilaminoimidazol y se purifica
de nuevo por recristalización en cloroformo.

25 Análogamente, siguiendo el mismo procedimiento pero
utilizando los correspondientes hidrobromuros de 1-alquil-2-
amino-5-(fenil sustituido)-2-imidazolina y los correspondien-
tes cloroformiatos de alquilo como materiales de partida,
se preparan respectivamente las bases libres producidas en
los Ejemplos 1 a 10.

30

EJEMPLO 17

1 Este ejemplo ilustra el procedimiento de la invención
donde se utiliza 1-(mono)-alcoxicarbonil-S-metilisotiourea
en lugar de una mezcla de los reactivos mono- y bis-alcoxi-
5 carbonílicos. En este ejemplo, se somete suavemente a refluj-
jo, durante 2 horas, una solución que contiene 2,1 g de dihi-
drocloruro de β -metilamino- β -feniletilamina, 1,64 g de aceta-
to sódico y 2,4 g de 1-metoxicarbonil-S-metilisotiourea en
10 20 ml de metanol acuoso al 50 % en peso. La suspensión densa
resultante se enfría, se filtra y el producto sólido recogido
se lava después con metanol dando 1-metil-4,5-dihidro-5-fe-
nil-2-metoxicarbonilaminoimidazol.

15 Análogamente, se preparan las bases libres de los
Ejemplos 1 a 9 respectivamente, siguiendo los procedimientos
de estos ejemplos pero sustituyendo las mezclas de 1-mono-
y 1,3-bis-alcoxicarbonil-S-metilisotiourea utilizadas en los
Ejemplos 1-9 por la correspondiente 1-alcoxicarbonil-S-metil-
isotiourea.

20 Evidentemente puede introducirse muchas modificaciones
y variaciones de la invención, tal como se ha descrito antes
y en las reivindicaciones que siguen, sin apartarse del al-
cance y esencia de la misma.

EJEMPLO 18

25 Este ejemplo ilustra un procedimiento de la invención
para la preparación de 1-metil-4,5-dihidro-5-fenil-2-alcoxi-
carbonilaminoimidazoles.

30 Una solución de 0,45 g de dihidrocloruro de β -metil-
amino- β -feniletilamina en 3 ml de agua se trata con 0,34 g
de bicarbonato sódico. La mezcla se agita brevemente y se
añade una solución de 0,42 g de 1,3-bis-metoxicarbonil-2-

1 metiltiourea en 6 ml. de metanol. La mezcla se calienta a re-
flujo durante unas 2 horas con lo que destilan 3 ml. de meta-
nol. Se enfría la mezcla y se filtra el precipitado. El pre-
cipitado cristalino blanco se lava con metanol y agua y se
5 seca, dando 1-metil-4,5-dihidro-5-fenil-2-metoxicarbonilami-
noimidazol. Análogamente, siguiendo el procedimiento anterior
pero empleando otras 1,3-bis-(alcoxicarbonil)-S-metilisoti-
ureas en lugar de la 1,3-bis-(metoxicarbonil)-S-metilisoti-
urea, se preparan otros compuestos de esta invención.

10

EJEMPLO 19

15

20

Se agita durante hora y media una mezcla de 16 g de
cianamida cálcica, 15 ml de etanol y 60 ml de agua y se aña-
den 10,7 ml de cloroformiato de metilo a lo largo de 20 mi-
nutos mientras se controla la temperatura de la mezcla entre
30 y 40°C. La mezcla se agita durante 1 hora y se filtra. La
torta del filtro se lava con 20 ml de agua. El filtrado se
ajusta a pH 7 y se añaden 8 g de dihidrocloruro de β-metil-
amino-β-feniletilamina. La solución se calienta a 70°C duran-
te 16 horas. Se enfría la solución y el precipitado blanco
se recoge por filtración. La torta del filtro se lava con
agua y se seca en 1-metil-4,5-dihidro-5-fenil-2-metoxicarbo-
nilaminoimidazol crudo. El material se recristaliza en meta-
nol/cloroformo.

25

30

EJEMPLO 20

Este ejemplo ilustra un procedimiento para la prepara-
ción de la base libre de un compuesto representado por la
fórmula I a partir de la correspondiente sal de ácido por
reacción de la sal con una base orgánica o inorgánica, en
condiciones adecuadas para convertir la sal en la base libre.
En este ejemplo, el hidrocloreuro de 1-metil-4,5-dihidro-5-

1 (2-metilfenil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol se disuelve en
2 agua a la temperatura ambiente. Se añade un ligero exceso
3 molar de solución saturada de bicarbonato sódico hasta que
4 la reacción es completa. La base libre se extrae con acetato
5 de etilo y el disolvente se separa por evaporación. Otros
6 compuestos de esta invención preparados como se ha indicado
7 en los Ejemplos 1 a 19 en forma de sales pueden ser conver-
8 tidos análogamente en la correspondiente base libre utilizan-
9 do los disolventes y las bases apropiadas. Las bases adecua-
10 das incluyen bases inorgánicas como carbonatos o bicarbona-
11 tos de metales alcalinos, alcóxidos inferiores de metales
12 alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de
13 metales alcalino-térreos y mezclas de los mismos así como
14 bases orgánicas como piridina, trietilamina, diazabicciclo-
15 nonano y similares.

EJEMPLO 21

Inversión de la hipotermia inducida por la reserpina en ra-
tones

16 Este ensayo se utilizó para evaluar la actividad anti-
17 depresora de los compuestos de esta invención. Unos ratones
18 macho ICR, de 18-24 g de peso, fueron los utilizados para
19 estos experimentos. Los ratones, que se habían mantenido
20 en jaulas durante un mínimo de 5 días, se introdujeron en
21 jaulas de plexiglás de 17 x 20 cm con lecho de sanicel. Cinco
22 de los seis grupos de 10 ratones cada uno recibieron reserpi-
23 na a razón de 5 mg/kg por vía intraperitoneal. Se disolvieron
24 10 mg de reserpina en 0,06 ml de ácido acético glacial y
25 20 ml de agua. El sexto grupo no recibió tratamiento previo.
26 Dos horas más tarde, se administró a los ratones agua y el
27 compuesto de ensayo a diversas dosis. El grupo que no había
28
29
30

1 recibido el tratamiento previo con reserpina también recibió
agua; por consiguiente, se disponía de un control positivo
y un control negativo. Los compuestos de ensayo se adminis-
traron por vía oral a dosis logarítmicas.

5 Una hora después de la administración oral, se tomaron
las temperaturas corporales de 8 ratones de cada grupo, uti-
lizando una unidad teletermométrica Yellow Springs. Se rea-
lizaron determinaciones repetidas de la temperatura corporal
al cabo de 2, 3 y 4 horas después de la administración de la
10 droga.

El porcentaje de inversión de la hipotermia inducida
por la reserpina fue determinado de acuerdo con la siguien-
te fórmula:

15 Porcentaje de inversión = $\frac{\text{droga } \bar{x}^d - \text{reserpina } \bar{x}^r}{\text{agua } \bar{x}^a - \text{reserpina } \bar{x}^r} \times 100$

y se sometió a un análisis de varianza. Como criterio para
determinar la dosis efectiva mínima del compuesto se utilizó
la inversión estadísticamente significativa de la hipotermia
inducida por la reserpina.

20 Los resultados para compuestos representativos se en-
cuentran en la Tabla I. La expresión "(como HCl)" o una ex-
presión similar entre paréntesis indica que el compuesto
se da en forma de "hidrocloruro", "nitrato", o similares.
Los radicales R¹, R², R³ y R se refieren a la Fórmula I.

25 \bar{x} = temperatura corporal media de los ratones del grupo.

En la Tabla I, las siguientes abreviaturas tienen los
correspondientes significados:

Me = CH₃-

Et = CH₃-CH₂-

30 iPr = (CH₃)₂CH-

1 Los radicales R, R¹, R² y R³ tienen los significados
indicados en la fórmula I.

TABLA I

R ¹	R ²	R ³	R	Dosis que presenta inver- sión estadísticamente sig- nificativa (mg/kg)
2F	H	Me	iPr (como HCl)	1
4F	H	Me	Et (como HCl)	0,15
H	H	Me	Et	0,15
2Cl	H	Me	Et (como HCl)	0,63
10 2F	H	Me	Me	0,63
H	H	Me	Me (como HCl)	0,63

15 Para el compuesto 1-metil-4,5-dihidro-5-(3-clorofe-
nil)-2-metoxicarbonilaminoimidazol no se determinó la dosis
efectiva mínima. La droga se ensayó a dosis de 1 mg/kg y
10 mg/kg, produciendo los siguientes porcentajes de inver-
sión:

	<u>1 hora</u>	<u>2 horas</u>	<u>3 horas</u>	<u>4 horas</u>
1 mg/kg	31 %	42 %	45 %	30 %
10 mg/kg	85 %	78 %	67 %	59 %

20

EJEMPLO 22

Actividad anticonvulsiva - ensayo de electrochoque máximo

Este ensayo se utilizó para evaluar la actividad anti-
convulsiva de los compuestos de esta invención.

25

Para estos experimentos se utilizaron grupos de 10 ra-
tones macho Hilltop ICR. A intervalos previamente determina-
dos antes del ensayo, se administró droga o vehículo por vía
intraperitoneal. En el momento apropiado, los ratones se so-
metieron a un electrochoque transcorneal generado por un es-
timulador (Woodbury, L.A. y Davenport, V.D.: Design and use
30 of a new electroshock seizure apparatus and analysis of

1 factors altering seizure threshold and pattern. Arch. Intern.
2 Pharmacodyn. Ther. 92: 97-107, 1952). El choque (50 miliam-
3 perios, 0,2 segundos) elicitió tres tipos de calambres: exten-
4 sión tónica, flexión tónica y calambres clónicos. Para los
5 fines de este ensayo, se utilizó como punto final el antago-
6 nismo del calambre extensor tónico. Los datos cuánticos acu-
7 mulados a partir de varias dosis de un compuesto de ensayo
8 se utilizaron para determinar una dosis efectiva media
9 (DE_{50}) (Litchfield, J.T. y Wilcoxon, F.: A simplified method
10 of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol. Exp.
11 Ther., 96: 99-113, 1949).

12 La expresión para los compuestos representativos está
13 indicada en la Tabla III. La expresión "(como HCl)" u otra
14 expresión similar entre paréntesis indica que el compuesto
15 fue administrado en forma de "hidrocloruro", "nitrato", etc.
16 En la Tabla II, los sustituyentes R, R¹, R² y R³ se refieren
17 a la fórmula I y las abreviaturas Me, Et y iPr son las mis-
18 mas que en la Tabla I.

19 TABLA II

20

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R</u>	<u>DE₅₀ (mg/kg)</u>
2F	H	Me	iPr (como HCl)	23
2Cl	H	Me	Et (como HCl)	28
2Cl	H	Me	iPr (como HCl)	35

21 EJEMPLO 23

22 Ensayo relajante de los tendones de acción central - prepara-
23 ción refleja linguomandibular del gato

24 Este ensayo se utiliza para determinar las propiedades
25 relajantes de los tendones de acción central de los compues-
26 tos de esta invención. Unos gatos mestizos de 2-5 kg de peso
27
28
29
30

1 se anestesiaron con fenobarbital sódico a razón de 180 mg/kg
por vía intraperitoneal. Los gatos anestesiados se colocaron
en un cabecero estereotáxico, se afeitaron y se canularon la
arteria y la vena femorales. La cánula de la arteria femoral
5 se conectó a un transductor Statham modelo P-23 AC para de-
terminar la presión sanguínea. La vena femoral se utilizó
para la administración de las drogas.

10 El gato se colocó en posición de prono y se conectaron
bilateralmente a la base de la lengua dos electrodos consti-
tuidos por pinzas arrolladas soldadas a cables. Estos conduc-
tores se conectaron después a un estimulador Grass S8. Deba-
jo de la mandíbula se colocó un transductor Grass FT-03. Una
plataforma redonda de aproximadamente 4 cm de diámetro des-
cansaba contra la mandíbula inferior y conducía al movimien-
15 to de la mandíbula al transductor. Las señales procedentes
de los transductores fueron registradas en un polígrafo
Beckman.

20 El estimulador se colocó para producir impulsos sen-
cillos de 2,5 milisegundos de duración. Se realizó una deter-
minación del voltaje necesario para producir una respuesta
máxima. Después el estimulador se colocó a 1 voltio por en-
cima de este voltaje máximo. Después de determinar el umbral
supramáximo, la lengua se estimuló cada 10 segundos. Una vez
25 que se determinó que la respuesta era estable, se administró
la solución de la droga por vía intravenosa a dosis separa-
das logarítmicamente. Cada gato recibió varias dosis de sola-
mente un compuesto de ensayo. Las dosis se administraron
siempre en orden ascendente. Se permitió que el gato se re-
cuperara de cada dosis individual antes de administrar la
30 dosis siguiente.

1 El porcentaje de reducción del reflejo de apertura de
la mandíbula se utilizó para determinar la actividad de la
5 droga. Se evaluaron las comparaciones del bloqueo relativo
del reflejo, la pendiente de la curva de respuesta a la do-
sis y las secuelas cardiovasculares. Se esperaba que los
agentes útiles presentaran efectos cardiovasculares mínimos,
una curva de respuesta a la dosis muy pendiente y una baja
dosis efectiva.

10 Los resultados para compuestos representativos se en-
cuentran en la Tabla III. La expresión "(como HCl)" o una
expresión similar entre paréntesis indica la sal de adición
de ión hidrógeno, es decir, el hidrocioruro, nitrato, hidro-
bromuro, etc. En la Tabla III, los sustituyentes R, R¹, R²
15 y R³ se refieren a la fórmula I y las abreviaturas Me, Et y
iPr son las mismas que en la Tabla I.

TABLA III

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R</u>	<u>Dosis, mg/kg</u>		
				<u>3</u>	<u>10</u>	<u>30</u>
2Cl	H	Me	Et (como HCl)	13	29	85
3Me	H	Me	Me	13	35	89
2Me	H	Me	Me (como HCl)	7	29	77

EJEMPLO 24

Pérdida del reflejo de incorporación (PRI) en los estados no
25 levantado y levantado

Este ensayo se utilizó para identificar los compuestos
que exhibían actividad depresora del sistema nervioso cen-
tral.

30 Unos ratones macho en grupos de 10 recibieron la dro-
ga intraperitonealmente. A intervalos de 5 a 10 minutos des-

1 pues, los ratones de cada grupo fueron colocados cuidadosa-
mente sobre sus lomos, teniendo cuidado de evitar una esti-
mulación indebida o de levantar al animal. Si un animal perma-
necía sobre su espalda o su costado durante 30 segundos, se
5 consideraba que había perdido su reflejo de incorporación
encontrándose en estado "no levantado" (PRI no levantado).

Los animales que presentaban una PRI no levantado se
hicieron girar después rápidamente en las manos del inves-
tigador durante unos 10 segundos en un intento para levantar
10 a los animales y se colocaron de nuevo en sus espaldas. Si
los animales eran incapaces de incorporarse por sí mismos,
se consideraba que habían perdido su reflejo de incorpora-
ción en el estado "levantado".

15 Se prosiguieron las determinaciones a intervalos re-
gulares hasta que no se observó ningún cambio en los respec-
tivos estados PRI.

Este ensayo se repitió a diferentes dosis y se deter-
minó una DE_{50} para cada estado PRI. Se determinó la relación
entre la DE_{50} PRI levantado y la DE_{50} PRI no levantado. A
20 partir de esta información se determinó un intervalo de ac-
tividad mostrado en la Tabla IV.

En la Tabla IV, los sustituyentes R, R^1 , R^2 y R^3 se
refieren a la fórmula I y las abreviaturas Me, Et e iPr tie-
nen el mismo significado que en la Tabla I.
25

TABLA IV

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R</u>		<u>Comportamiento del ratón, DE 50</u>
2Cl	H	Me	Et	(como HCl)	Potente depresor SNC. Activo: 30-100 mg/kg
2Me	3Me	Me	Et	(como H ₂ SO ₄)	Depresor SNC moderadamen- te potente. Activo: 10-30 mg/kg
2F	H	Me	iPr	(como HCl)	Depresor SNC muy potente. Activo: 10-30 mg/kg

EJEMPLO 25

Este ensayo se realizó para determinar si los compuestos de esta invención presentan actividad antagonista de las fibras parasimpáticas u otras fibras del nervio colinérgico, es decir, si los compuestos presentan indeseable actividad anticolinérgica.

El procedimiento para este ensayo fue establecido en un artículo de P. Pulewka, titulado "The Eye of the White Mouse as a Pharmacological Test Object, I. A Method for Determination of Small Quantities of Atropine and Other Mydriatics", Naunym-Schmiedeberg's Archiv für Pharmakologie und Experimentelle Pathologie, 168, 307, 1932. En este ensayo, tres ratones blancos reciben un cierto nivel de la droga y después de un periodo de espera, se hace brillar luz en los ojos de cada animal. Si la pupila se constriñe en un grado significativo incluso después de haber aplicado la luz, constituye una indicación de que la droga presenta actividad anticolinérgica que es una característica indeseable. Unos grupos de ratones blancos recibieron unas dosis de 1, 3, 10, 30, 100, 300 y 1000 mg/kg. A partir de esta serie de dosis se determinó la actividad anticolinérgica así como la dosis

1 aproximada para que una droga produjera la muerte en el 50 %
 3 de los animales que recibían la dosis (DL₅₀). Se descubrió
 mediante este ensayo que los compuestos de esta invención
 5 prácticamente no presentan actividad anticolinérgica en com-
 paración con los agentes de actividad sobre el sistema ner-
 vioso central de la técnica anterior, por ejemplo los com-
 puestos tricíclicos, que presentan actividad anticolinérgi-
 ca.

10 La Tabla V contiene los valores DL₅₀ aproximados para
 algunos de los compuestos de esta invención. En la tabla,
 R, R¹, R² y R³ tienen los significados indicados en la fór-
 mula (I) dada anteriormente y la expresión entre paréntesis
 porejemplo "(como HCl)", etc., indica el tipo de sal, v.g.
 hidrocioruro, etc.

15

TABLA V

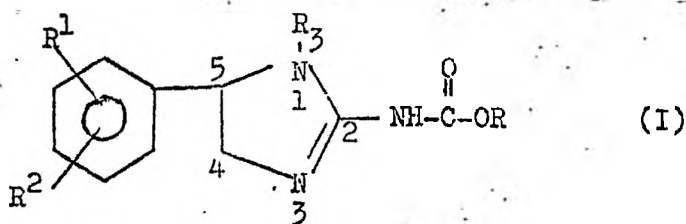
R ¹	R ²	R ³	R	DL ₅₀ (mg/kg)
4Cl	H	-CH ₃	-CH ₃	~ 300
H	H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	100-300
H	H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₃	100-137
20 2Cl	H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃ (como HCl)	~ 300
3-CH ₃	H	-CH ₃	-CH ₃	371-608
2-Cl	H	-CH ₃	-CH ₃	208-273,7
H	H	-CH ₃	-CH ₃ (como HCl)	~ 300
2-F	H	-CH ₃	-CH ₃	190-340,4
2-CH ₃	H	-CH ₃	-CH ₃ (como HCl)	~200
25 4-F	H	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃	~ 200
2-CH ₃	3-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ CH ₃ (como H ₂ SO ₄)	~300
2-F	H	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂ (Como HCl)	>300 <1000
2-Cl	H	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂ (como HCl)	>300 <1000

30

En resumen, el 1^{er} Certificado de Adición que se so-
 licita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1
5
5
1.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal nº 450.207 por: Un procedimiento para la preparación de nuevas sales de 4,5-dihidro-2-alcoxicarbonilamino-4-aryl-imidazoles, farmacéuticamente aceptables de fórmula:



15
donde cada uno de R y R³ es independientemente alquilo inferior y el número total de átomos de carbono en R y R³ juntos es un número de 2 a 7 y

(A) R¹ es hidrógeno y R² es hidrógeno, fluor, cloro, bromo, yodo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y trifluormetilo; ó

(B) R¹ está en la posición 2 del anillo de fenilo y está seleccionado del grupo de fluor, cloro, bromo, yodo, hidroxí, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y trifluormetilo y R² es igual que R¹, pero está en la posición 3 ó 5 en el anillo de fenilo; ó

20
25
(C) R¹ es fluor, cloro, bromo, yodo, hidroxí, metoxi, etoxi ó metilo en cualquier posición del anillo fenilo y R² es igual que R¹ y está en cualquier otra posición del anillo fenilo; ó

(D) R¹ y R² tomados juntos pueden ser metilendioxi en posiciones adyacentes del anillo de fenilo; caracterizado porque el procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto representado por dicha fórmula (I) con un ácido orgá-

30

1 nico o inorganico de anión hidrógeno farmacéuticamente acep-
table para formar dicha sal de adición del ión hidrógeno
farmacéuticamente aceptable.

5 2.- Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer el 1^{er} Certificado de Adición que se solicita:
MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL
Nº 450.207 por: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE
NUEVAS SALES DE 4,5-DIHIDRO-2-ALCOXICARBONILAMINO-4-ARIL-
IMIDAZOLES.

10 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de noventa y una
páginas mecanografiadas.

Madrid, 26 julio 1.977

BERNARDO UNGRIA

P.P.



15

20

25

30

