

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 770159 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 770159

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **19.01.1977**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **19.01.1977**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **27.01.1978**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuokeus - Prioritet - Priority

26.07.1976 US 708651

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Syntex (U.S.A.) Inc., 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, CA 94304, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Roszkowski, Adolph P., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Beard, Colin C., USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Dvorak, Charles, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 • Weinhardt, Klaus, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

1-alempialkyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-alempialkoksikarbonyyliaminoimidatsoleja ja niiden substituoituja fenyylijohdannaisia

1-lägre alkyl-4,5-dihydro-5-fenyl-2-lägre alkoxikarbonylaminoimidazoler och deras substiuterade fenylderivat

Syntex (U.S.A) Inc., 3401 Hillview Avenue, Palo Alto, Kalifornia
94304, Yhdysvallat.

1-alempialkyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-alempialkoksikarbonyyliami-
noimidatsoleja ja niiden substituoitufenyylijohdannaisia
1-lägre alkyl-4,5-dihydro-5-fenyl-2-lägre alkoxikarbonylamino-
imidazoler och deras substituerade fenylderivat

Lisäys pat.hak. 762142

Keksinnön kohteena ovat 1-alempialkyyli-4,5-dihydro-5-(fe-
nyyli- ja substituoitufenyyli)-2-alkoksikarbonyyliaminoimidatsolit
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat sekä menetelmät
näiden yhdisteiden valmistamiseksi. Toisena tämän keksinnön kohteena
ovat 1-alempialkyyli-4,5-dihydro-5-(fenyyli- ja monosubstituoitu-
fenyyli)-2-alkoksikarbonyyliaminoimidatsolit ja niiden farmaseutti-
sesti hyväksyttävät suolat sekä menetelmät näiden yhdisteiden valmis-
tamiseksi. Keksinnön kohteena ovat edelleen 1-alempialkyyli-4,5-di-
hydro-5-(disubstituoitufenyyli)-2-alkoksikarbonyyliaminoimidatsolit
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat sekä menetelmät näi-
den yhdisteiden valmistamiseksi. Vielä eräänä keksinnön kohteena
ovat 1-alempialkyyli-4,5-dihydro-5-(metyleenidioksifenyyli)-2-
alkoksikarbonyyliaminoimidatsolit ja niiden farmaseuttisesti hyväk-

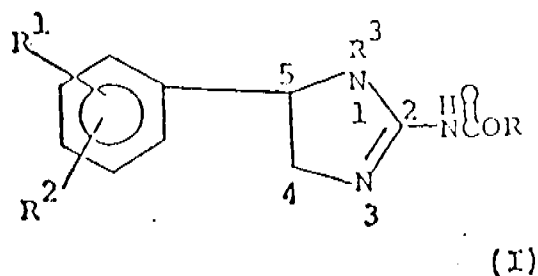
syttävät suolat sekä menetelmät näiden yhdisteiden valmistamiseksi.

Keksinnön kohteena on edelleen menetelmä keskushermosto-peräisten imettäväisten epänormaalien tilojen käsittelemiseksi tai lieventämiseksi, esim. masennuksen, tuskaisuuden, kouristusten, keskushermostosta johtuvien luurankalihasten spasmien ja spastisuuden käsittelemiseksi antamalla lääkkeeksi keksinnön yhdisteitä.

Psykoottisia häiriöitä ja psykotrooppisten lääkkeiden käyttöä on yleisesti käsitelty teoksessa *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 4. painos, toimittaneet L.S. Goodman ja A. Gilman, McMillan Co., New York (1970).

Julkaisussa *Journal of Medical Chemistry*, vol. 16, n:o 8, s. 901 (1973) on kuvattu ryhmä 2-amino-4-aryyli-2-imidatsoliineja ensisijaisesti verenpainetautilääkkeinä, mutta yhdisteiden muuta biologisen aktiviteettia kokeiltiin myös kuten esim. pystyivätkö ne kumoamaan tai ehkäisemään reserpiinin vaikutuksen hiirillä. Tässä julkaisussa osoitettaisiin, että jotkut 2-amino-4-aryyli-2-imidatsoliineista ehkäisivät reserpiinin annoksella 2 mg/kg aiheuttaman riippuluomen, kun taas toiset olivat tehottomia tässä kokeessa. Julkaisussa *Journal of Medicinal Chemistry* kuvattujen yhdisteiden sijasta tässä keksinnössä esitetyt yhdisteet ovat N-alkyyli-2-alkoksikarbonyyli-4-aryyli-2-imidatsoliineja, joista useiden on havaittu olevan aktiivisia koe-eläimillä reserpiinin annoksella 5 mg/kg aiheutetun alilämpöisyyden ja riippuluomen ehkäisyssä. Nämä kaksi koetta ovat alalla paljon käytettyjä etsittäessä ulkosyntyisen depression kliiniseen käyttöön sopivia yhdisteitä. Lisäksi useilla keksinnön yhdisteillä on lievää rauhoittavaa ja/tai unettavaa vaikutusta käyttäytymiskokeissa ja/tai niillä on kyky suojata eläimiä erilaisia kokeellisesti aiheutettuja kouristuskohtauksia vastaan ja lisäksi niillä on keskeisesti vaikuttavia luurankoli hasten lihasrelaksoivia ominaisuuksia. Keksinnön yhdisteiden vaikutusspektri osoittaa, että niillä on ainutlaatuinen aktiviteettiprofiili ja että ne siinä suhteessa eroavat kaikista nykyisin tunnetuista psykotrooppisista lääkkeistä.

Keksinnön yhdisteillä on seuraava yleinen kaava:



jossa R ja R^3 kumpikin merkitsevät toisistaan riippumatta alempaa alkyylia, ja R :n ja R^3 :n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2-7, ja

(A) R^1 on vety, ja R^2 on vety, fluori, kloori, bromi, jodi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, hydroksi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkoksi tai trifluorimetyyli, tai

(B) R^1 on fenyyliarenkaan 2-asemassa oleva fluori, kloori, bromi, jodi, hydroksi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkoksi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai trifluorimetyyli, ja R^2 on sama kuin R^1 , mutta on liittynään fenyyliarenkaan 3- tai 5-asemaan, tai

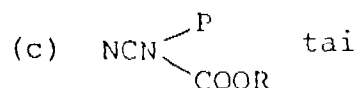
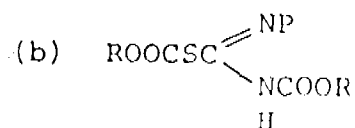
(C) R^1 on missä tahansa fenyyliarenkaan asemassa oleva fluori, kloori, bromi, jodi, hydroksi, metoksi, etoksi tai metyyli, ja R^2 on sama kuin R^1 ja sijaitsee missä tahansa fenyyliarenkaan muussa asemassa, tai

(D) R^1 ja R^2 merkitsevät yhdessä fenyyliarenkaan viereisissä asemassa olevaa metyleenidiksiä.

Keksinnön piiriin kuuluvat myös yllä olevien yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että β -alempialkyyliamino- β -(substituoitu- tai substituimatonfenyyli)-etyyliamiinia, jossa on haluttu fenyyli substituentti, tai sen suolaa käsitellään jollakin seuraavista:

(a) 1-alempialkoksikarbonyyli- tai 1,3-bis(alempialkoksikarbonyyli)-S-metyylitiourea, jossa on haluttu alkoksisubstituentti,



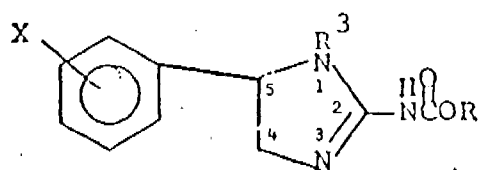
joissa kaavoissa P on vety tai COOR, R on alempi alkyyli, ja M ja L ovat toisistaan riippumatta kloori, alempi alkoksi tai alempi alkyylitio, jolloin saadaan vastaava kaavan (I) mukainen yhdiste.

Keksinnön mukaisessa vaihtoehtoisessa menetelmässä 1-alempi-alkyyli-2-amino-3,5-dihydro-5-(substituoitu- tai substituoimaton fenyyli)-imidatsoli, jossa on haluttu fenyyliisubstituentti, tai sen suola saatetaan reagoimaan alemman dialkylylikarbonaatin tai alemman klooriformiaatin kanssa, joissa on haluttu kaavan (I) yhdisteiden R:ää vastaava alkyylisubstituentti, jolloin saadaan vastaava kaavan (I) mukainen yhdiste.

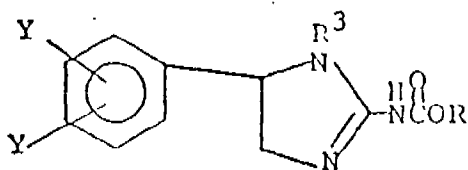
Keksinnön kohteena ovat edelleen menetelmät psyykkisten häiriöiden ja/tai keskushermostoperäisten lihas-tukirankohäiriöiden ja/tai kouristusten lieventämiseksi tai estämiseksi imettäväsillä, antamalla keksinnön yhdisteitä lääkkeeksi tehokas määrä.

Keksinnön yhdisteitä kuvataan lähemmin seuraavassa.

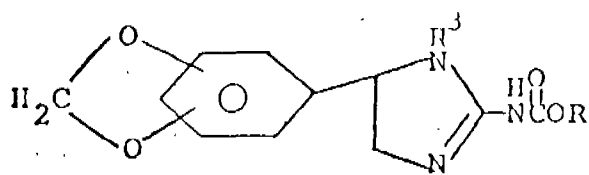
Keksinnön yhdisteitä voidaan esittää seuraavilla alalajit määrittävillä kaavoilla:



(II)



(III)



(IV)

joissa R ja R^3 ovat toisistaan riippumatta alempi alkyyli, ja R:n ja R^3 :n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2-7, X ja Y määritellään alempana, ja kaavan IV metyleenidioksisryhmä voi olla liittynään mihin tahansa fenyyliin vierekkäisiin hiiliatomeihin.

Kaavan (II) mukaisissa yhdisteissä X on vety, hydroksi, halogeeni, trifluorimetyyli, alempi alkyyli tai alempi alkoksi ja voi sijaita missä tahansa fenyyliin asemassa. X on edullisesti vety, hydroksi, fluori tai kloori. Toisen edullisen alaryhmän yhdisteissä R:n ja R^3 :n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2 tai 3, so. R ja R^3 voivat olla molemmat metyyliryhmiä tai toinen on etyyli ja toinen metyyli, ja X on vety, halogeeni, hydroksi, 1-3 hiiliatomia sisältävä alkoksi, trifluorimetyyli tai 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyli. Tyypillisiä kaavan II mukaisten yhdisteiden valmistuksia on esimerkeissä 1-3 ja 9-19.

Tyypillisiä kaavan (III) mukaisia yhdisteitä on valmistettu esimerkeissä 5-18. Kaavan (III) mukaisiin yhdisteisiin kuuluvat yhdisteet, joissa

(A) kumpikin Y on hydroksi, fluori, kloori, bromi, jodi, trifluorimetyyli, kaksi samanlaista alempaa alkoksia tai kaksi samanlaista alempaa alkyylia, Y-substituentit ovat 2,3- tai 2,5-asemissa, ja R:n ja R^3 :n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2-7, ja

(B) kumpikin Y on missä tahansa fenyyliin asemassa oleva fluori, kloori, bromi, jodi, hydroksi, metoksi, etoksi tai metyyli, ja R:n ja R^3 :n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2-7.

Ryhmän B edullisia yhdisteitä ovat ne, (i) joissa R:n ja R^3 :n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2 tai 3; (ii) joissa kumpikin Y on fluori, hydroksi tai metoksi, ja R:n ja R^3 :n hiiliatomien yhteenlaskettu lukumäärä on 2-7; (iii) joissa kumpikin Y on kloori tai bromi, jolloin ainakin toinen Y on orto-asemassa, ja R:n ja R^3 :n yhteenlaskettu hiiliatomien luku on 2-5; (iv) joissa kumpikin Y on orto-asemassa oleva jodi, ja R:n ja R^3 :n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2-5; (v) joissa kumpikin Y on 3,4- tai 3,5-asemassa

oleva kloori, ja R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2 tai 3; (vi) joissa kumpikin Y on etoksi ja ainakin toinen Y on fenyyllirenkaan orto-asemassa, ja R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2-5; (vii) joissa kumpikin Y on metyyli, joka voi missä tahansa fenyyllirenkaan asemassa, ja R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2 tai 3; (viii) joissa kumpikin Y on metyyli, joka on fenyyllirenkaan meta-asemassa, ja R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 4; ja (ix) joissa kumpikin Y on fenyyllirenkaan orto-asemassa oleva etoksi, ja R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 6.

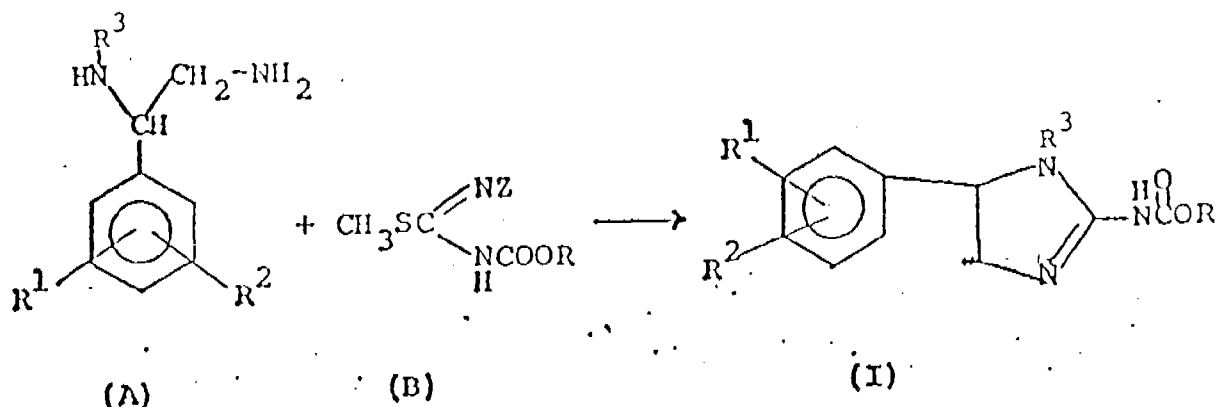
Tyypillisiä kaavan IV mukaisia yhdisteitä on valmistettu esimerkeissä 4 ja 9-12. Edullisesti R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2 tai 3.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on imidatsolirenkaan 5-asemassa asymmetrinen hiiliatomi, johon fenyyllirengas on liittynyt, ja yhdisteet esiintyvät siten optisesti aktiivisina isomeereina. Yllä esitettyjen kaavojen katsotaan tarkoittavan sekä erillisiä (+)- ja (-)-optisia isomeereja että näiden seoksia, ja keksinnön piiriin kuuluvat siten sekä erilliset optiset isomeerit että isomeeriseokset (esim. raseemiset seokset). Mukavuussyistä keksinnön yhdisteitä tässä kuitenkin nimitetään 1-alkyyli-4,5-(substituoitu-fenyyli)-2-alkoksikarbonyyliaminoimidatsoleiksi.

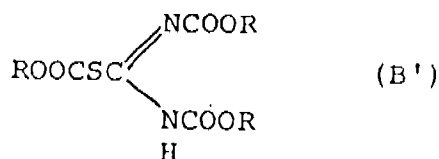
Keksinnön piiriin kuuluvat myös yllä olevien yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

Edullisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat hydrokloridi, hydrobromidi, nitraatti, maleaatti ja sitraatti, ja vastavasti erityisen edullisia suoloja ovat yllä kuvattujen edullisten yhdisteiden vastaavat edulliset suolat.

Eräs keksinnön mukainen menetelmä voidaan esittää seuraavalla yleisellä reaktiokaaviolla



jossa R, R¹, R² ja R³ ovat yllä määritellyn mukaiset, ja Z on vety tai sama kuin ryhmä -COOR. Vaihtoehtoisesti toisessa reaktiomuunnoksessa voidaan reagenssin B sijasta käyttää reagenssia



jossa R on yllä määritellyn mukainen.

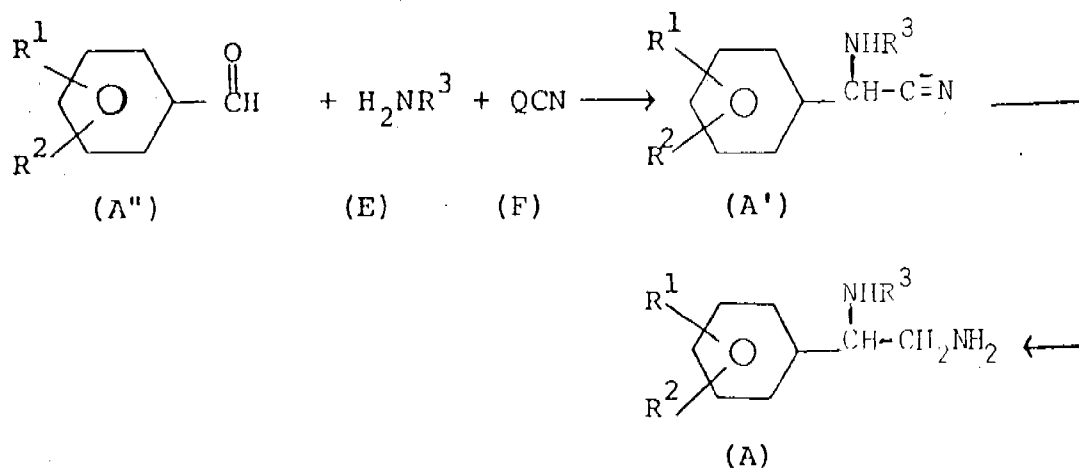
Tämä reaktio tai sen muunnos voidaan suorittaa sopivasti käsittelemällä sopivassa liuottimessa kaavan A mukaista yhdistettä, jossa on halutut R¹-, R²- ja R³-substituentit, tai varsinkin sen suolaa, esim. dihydrokloridia, kaavan B tai B' mukaisella lähtöaineella, jossa on haluttu R-substituentti. Reaktio suoritetaan tyypillisesti alkalisissa tai lievästi alkaalisissa olosuhteissa, edullisesti lähes neutraaleissa olosuhteissa. Käytettäessä kaavan A mukaisen yhdisteen happosuolaa reaktioseokseen lisätään tavallisesti riittävä määrä epäorgaanista tai orgaanista emästä joko ennen yhden tai molempien reaktanttien lisäämistä tai sen jälkeen happosuolan täydelliseksi tai osittaiseksi neutraloimiseksi. Käytettäviksi sopivia emäksiä ovat esim. alkalimetallikarbonaatit tai -bikarbonaatit, -asetaatit, esim. natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriumbikarbonaatti, natriumasetaatti, alkaalimetalli-alempialkoksidi, esim. natriummetoksidi, kaliummetoksidi, natrium-t-butoksidi, litiummetoksidi tms., alkalimetalli- ja maa-alkalimetallihydroksidit, esim. natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, kalsiumhydroksidi tms.,

ja näiden seokset. Sopivia orgaanisia emäksiä ovat esim. pyridiini, trietyyliamiini, diatsabisyklononaani tms., tai näiden seokset.

Liuotin, jossa reaktio suoritetaan on sopivasti veden ja yhden tai useamman inertin orgaanisen liuottimen seos. Käytettäviksi sopivia inerttejä orgaanisia liuottimia ovat esim. metanoli, etanoli, isopropanoli, dietyylieetteri, kloroformi, bentseeni tms., ja näiden seokset. Reaktio suoritetaan lämpötila-alueella noin 10-100°C, edullisesti noin 50-75°C, ja reaktioaika on noin 1/2 tunnista 14 vuorokauteen. Lähtöaineen A ja lähtöaineen B tai B' moolisuhde on noin 0,5-2:1, edullisesti 1:1. Voidaan kuitenkin käyttää lämpötiloja, reaktioaikoja ja moolisuhteita, jotka ovat näiden alueiden ulkopuolella. Optimiolosuhteet vaihtelevat luonnollisesti aina riippuen reaktanteista ja liuottimista, ja voidaan määrittää kokeilemalla. Kaavan I mukaiset tuotteet voidaan eristää reaktioseoksesta ja puhdistaa tavanomaisin menetelmin, esim. suodattamalla, pesemällä, haihduttamalla, kiteyttämällä tms. Esimerkeissä on esitetty keksintöä rajoittamattomia yksityiskohtaisia eristys- ja puhdistusmenetelmiä.

Kaavojen B ja B' mukaiset lähtöaineet ovat tunnettuja yhdisteitä ja voidaan valmistaa tunnetuin menetelmin, kuten esim. japanilaisessa hakemusjulkaisussa 50012087 esitetyillä menetelmillä, tai esimerkiksi jäljempänä esimerkissä 9 kuvatulla menetelmällä tai tällaisten menetelmien ilmeisillä muunnoksilla. Kaavan B mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää joka vastaavina mono- (Z on H) tai bis- (Z on COOR) yhdisteinä tai mono- ja bis-yhdisteiden seoksina. Kaavan B mukainen yhdiste valmistetaan sopivasti mono- (Z on H) ja bis- (Z on COOR) yhdisteiden seoksena, ja seosta käytetään sitten edellä mainittuun reaktioon erottamatta mono- ja bis-yhdistettä.

Kaavan A mukaiset lähtöaineet voidaan helposti valmistaa tunnettujen menetelmien kanssa analogisilla menetelmillä, joista voidaan mainita esim. menetelmät, jotka W. L. Matier et al. ovat kuvanneet julkaisussa Journal of Medicinal Chemistry, vol. 16, n:o 8, s. 901 (1973), sekä menetelmillä, jotka on esitetty jäljempänä kohdassa Valmistukset, tai tällaisten menetelmien ilmeisillä muunnoksilla. Lähtöaineita A voidaan siten valmistaa seuraavan reaktiokaavion mukaan



jossa R, R¹, R² ja R³ ovat yllä määritellyn mukaiset, ja Q on metalli, kuten alkalimetalli tai maa-alkalimetalli. Tämän kaavion mukaan sopivasti substituoitu bentsaldehydi (A'') saatetaan reagoimaan alemman alkyyliamiinin (E) kanssa metallisyanidin (F) läsnäollessa, jolloin saadaan vastaava 2-(substituoitu- tai substituimatonfenyyli)-2-alempialkyyliaminoasetonitriili (A'). Tämä taas muutetaan 2-(substituoitu- tai substituimaton fenyyli)-2-alempialkyyliamino-etyyliamiiniksi.

Ensimmäisessä vaiheessa sopivasti substituoitu bentsaldehydi viedään sopivaan liuottimeen yhdessä alkyyliamiinin tai edullisesti sen happoadditiosuolan kanssa. Sopivia liuottimia ovat kaikki, joissa reaktio voi tapahtua ja jotka ovat reaktanttien suhteen inerttejä. Tällaisia liuottimia ovat dimetyylisulfoksidi, asetonitriili, metanoli, vesi tms. Käytettäväksi sopivia alkyyliamiineja ovat esim. metyyliamiini, etyyliamiini, isopropyliamiini, n-propyyliamiini, n-butyliamiini, t-butyliamiini, n-pentyliamiini, isopentyliamiini, n-heksyyliamiini tms. ja niiden vastaavat happoadditiosuolat, kuten hydrokloridit jne. Käytettäväksi sopivia metallisyanideja ovat esim. alkalimetallisyanidit, kuten natriumsyanidi, kaliumsyanidi tms., sekä maa-alkalisyanidit, kuten kalsiumsyanidi, magnesiumsyanidi tms. Helpon saatavuutensa vuoksi edullisin on natriumsyanidi.

Reaktio suoritetaan tavallisesti lämpötiloissa noin 10 - noin 40°C, edullisesti huoneen lämpötilassa, so. noin 20-25°C:ssa. Reaktio voidaan suorittaa korkeammissa tai alhaisemmissa lämpötiloissa, mutta alemmissa lämpötiloissa reaktionopeus on alhainen ja korkeammissa lämpötiloissa saantotappiot kasvavat. Reaktioaika reaktioon loppuunsaattamiseen on yleensä joistakin tunneista useampiin vuorokausiin, yleensä noin 16 tunnista 3 vuorokauteen. Ase-

tonitriili (A') voidaan sitten puhdistaa tavallisella tavalla, kuten suodattamalla, kiteyttämällä tms.

Saatu asetonitriili liuotetaan sopivaan inerttiin orgaaniseen liuottimeen, kuten eetteriin, esim. dietyylieetteriin, tetrahydrofuuraaniin, 1,2-dimetoksietaaniin tms. Asetonitriili muutetaan amiiniksi käyttäen sopivaa pelkistysainetta. Tämä suoritetaan tavallisesti käyttäen litiumaluminiumhydridiä (LiAlH_4), mutta voidaan käyttää myös muita sopivia pelkistimiä. Pelkistys aloitetaan yleensä lämpötilassa noin $-25 - +15^\circ\text{C}$, edullisesti noin $-10 - +10^\circ\text{C}$, ja reaktio-
seoksen annetaan reaktion jatkuessa lämmitä huoneen lämpötilaan. Reaktioaika on tavallisesti joistakin tunneista useampiin vuorokausiin. Reaktion täydelliseen suoritukseen kuluu yleensä noin 16-24 tuntia. Tämän jälkeen β -alkyyliamino- β -(substituoitu- tai substituimatonfennyli)-etyyliamiini puhdistetaan tavanomaisin puhdistusmenetelmin ja sitä käytetään tämän keksinnön yhdisteiden valmistukseen.

Eräässä toisessa menetelmätoteutuksessa keksinnön mukaisia yhdisteitä valmistetaan käsittelemällä kaavan A mukaista yhdistettä yhdisteellä, jolla on yleinen kaava



jossa R on yllä määritellyn mukainen ja M ja L ovat toisistaan riippumatta kloori, alempi alkoksi tai alempi alkyylitio. Ilmaisulla alempialkoksi tai alempi alkyylitio tarkoitetaan alkoksi- tai alkyylitiorhmiä, joiden alkyyliryhmissä on 1-6 hiiliatomia haarautuneena tai suorana ketjuna liittyneenä happi- tai rikkiatomiin. Reaktio suoritetaan edullisesti sopivan orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen läsnäollessa, kuten trietyyliamiinin, pyridiinin, natriumhydroksidin, natriumbikarbonaatin tai natriumkarbonaatin läsnäollessa $0-100^\circ\text{C}$:ssa, edullisesti $0-50^\circ\text{C}$:ssa.

Jos M tai L on halogeeni ja toinen niistä on alempi alkoksi tai alempi alkyylitio, reaktio aloitetaan ensin emäksen läsnäollessa ja suoritetaan loppuun pH 2-8:ssa, lämpötiloissa $0-150^\circ\text{C}$, edullisesti $20-120^\circ\text{C}$.

Jos M ja L ovat molemmat alempi alkoksi tai alempi alkyylitio, reaktio suoritetaan 0-150°C:ssa, edullisesti 30-120°C:ssa, mahdollisesti liuottimessa, kuten alemmassa alkanolissa, asetonitriilissä, laimeassa etikkahapossa, etyleeniglykolissa, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, bentseenissä, tolueenissa, halogeenidussa hiilivedyissä, vedessä tms. On edullista käyttää vettä sisältäviä liuottimia. pH-alueen tulisi olla 2-8, edullisesti 2-5.

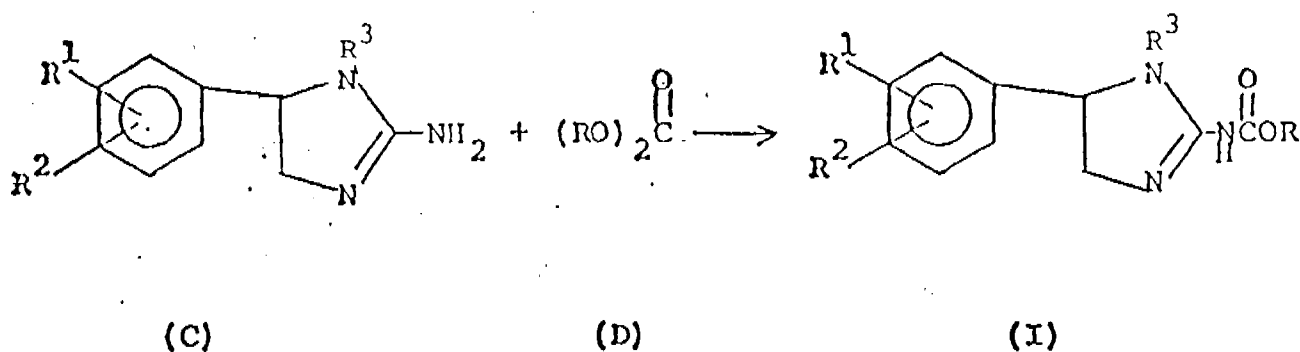
Kaavan G mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja ja voidaan valmistaa saksalaisessa hakemusjulkaisussa 2438120 kuvatuilla menetelmillä.

Vielä eräässä muunnoksessa keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan A mukaista yhdistettä yleisen kaavan



mukaisella yhdistellä, jossa R merkitsee yllä määritettyä. Reaktioolosuhteet ovat samat kuin kaavan G mukaista yhdistettä käytettäessä (jossa M ja L ovat molemmat alempi alkoksi tai alempi alkyylitio). Kaavan H mukaiset yhdisteet voidaan myös valmistaa saksalaisessa hakemusjulkaisussa 2438120 kuvatuilla menetelmillä.

Vielä eräässä menetelmätoteutuksessa tämän keksinnön yhdisteitä valmistetaan seuraavan yleisen reaktiokaavion mukaan:



jossa R, R¹, R² ja R³ merkitsevät yllä esitettyä.

Tämä reaktio suoritetaan sopivasti käsittelemällä kaavan C mukaista yhdistettä, jossa on halutut R¹, R² ja R³-substituentit, tai tyypillisesti sen happosuolaa, esim. hydrobromidia, sopivassa lämpötilassa kaavan D mukaisella lähtöaineella, jossa on haluttu R-substituentti, inertissä liuottimessa tai ylimäärin käytetyssä

yhdiste D:ssä. Sopiva reaktiolämpötila on noin 20 - noin 120°C, edullisesti noin 70 - noin 100°C. Kun käytetään yhdisteen C happosuolaa lähtöaineena, suolaa yleensä käsitellään ennen yhdisteen D lisäämistä riittävällä epäorgaanisen tai orgaanisen emäksen määrällä vapaan emäksen vapauttamiseksi. Käytettäviksi sopivia emäksiä ovat esim. alkalimetallikarbonaatit, alkalimetallialemmat-alkoksidit, esim., natriumetoksidi, kaliummetoksidi, natrium-tert.-butoksidi, litiumetoksidi tms., alkalimetalli- ja maa-alkalimetallihydroksidit, esim. natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi, kalsiumhydroksidi tms. ja näiden seokset. Sopivia orgaanisia emäksiä ovat esim. pyridiini, trietyyliamiini, diatsabisyklononaani tms. ja niiden seokset. Käytettäviksi sopivia inerttejä orgaanisia liuottimia ovat esim. tolueeni, dioksaani tms. ja niiden seokset.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa myös saattamalla kaavan C mukainen yhdiste, jossa on halutut R^1 -, R^2 - ja R^3 -substituentit, reagoimaan alkyylidiklooriformiaatin ($ClCOOR$) kanssa, jossa on haluttu R-alkyyli-substituentti, sopivassa inertissä orgaanisessa liuottimessa, esim. asetonissa. Reaktio suoritetaan noin -20 - noin 20°C:ssa, edullisesti noin -5 - 5°C:ssa.

Kaavan C mukaiset lähtöaineet voidaan valmistaa analogisesti tunnettujen menetelmien kanssa, kuten esim. Matier'n et.al. julkaisussa Journal of Medicinal Chemistry, vol. 16, n:o 8, s. 901 (1973) kuvaamalla menetelmällä ja jäljempänä kohdassa valmistukset esitetyillä menetelmillä sekä näiden menetelmien ilmeisillä muunnoksilla.

Kaavan I mukaiset optisesti aktiiviset isomeerit voidaan valmistaa lähtemällä yllä kuvatuissa prosesseissa vastaavista optisesti aktiivisista kaavojen A tai C mukaisista lähtöaineista. Optisesti aktiivisia lähtöaineita voidaan saada hajottamalla vastaava (dl)-seos tavanomaisin resoluutiomenetelmin, esim. menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Ann. Chem., vol. 494, s. 143 (1932).

Keksinnön mukaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja voidaan sopivasti valmistaa käsittelemällä hapolla vastaavaa kaavan I mukaista vapaata emästä tai muilla tavanomaisilla menetelmillä, kuten esim. ioninvaihdolla. Kaavan I mukainen vapaa emäs voidaan valmistaa farmaseuttisesti hyväksyttävästä suolasta käsittelemällä tätä suolaa sellaisella tavallisella orgaanisella tai epäorgaanisella emäksellä, jota yllä käytettiin vapaan emäksen muodostamiseen yhdisteen C happosuolasta.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä psykotrooppisia aineita käsiteltäessä, lievennettäessä tai estettäessä sellaisia ei toivottuja tiloja imettäväisillä, jotka johtuvat keskushermostosta kuten masennus, tuskaisuus, kouristukset ja keskushermostoperäiset luurankolihaspasmit tai spastiset häiriöt.

Yhdisteen psykotrooppisen aktiviteetin spektri voidaan aluksi määrittää tavallisilla koemenetelmillä, esim. masennuksenvastainen aktiviteetti Askew, Life Sciences, vol. 2, s. 725 (1963) ja Vernier et al., Fed. Proc., vol. 21, s. 419 (1962), depressiivinen tai rauhoittava vaikutus: Irwin, "Animal and Clinical Pharmacological Techniques" teoksessa Drug Evaluation, edited by J.H. Nodine et al., s. 36-54, Yearbook Medical Publishers, Inc., Chicago (1964), kouristustenvastainen vaikutus: Swinyard, J. of Amer. Phar. Assoc., Scientific Edition, vol. 38, s. 20 (1941), keskeisesti vaikuttava luurankolihassten relaksanttivaikutus (perustuu polysynaptiseen siirron ehkäisyyn): King ja Unna, "The Action of Mephenesin and Other interneuron Depressants on the Brain Stem", J. Pharmacol. Exp. Ther., vol. 111, s. 293 (1954) ja Kamijo ja Koelle, Barnett ja Fiore, Europ. J. Pharmacol., vol. 13, s. 239 (1971), Proceedings of the Society for Experimental Biology in Medicine, vol. 88, s. 565-568 (1955).

Arvosteltaessa yhdisteitä pienillä koe-eläimillä tehtyjen koetulosten perusteella jotkut yhdisteet ovat arvokkaita masennustavastustavina aineina, esim. sellaiset kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa $R:n$ ja $R^3:n$ hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2 tai 3, R^1 on vety ja R^2 on vety, fluori, kloori, bromi, jodi, 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyli, trifluorimetyyli, hydroksi tai 1-3 hiiliatomia sisältävä alkoksi. Esimerkkeinä tämän ryhmän yhdisteistä mainittakoon:

1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli, sp. 145-147°C;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-fluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli, sp. 178-180°C;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-fluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-fluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliamino-
 imidatsoli, sp. 153-155°C;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-kloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliamino-
 imidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-kloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliamino-
 imidatsoli, sp. 184-186°C;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-bromifenyyli)-2-metoksikarbonyyliamino-
 imidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-bromifenyyli)-2-metoksikarbonyyliamino-
 imidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-bromifenyyli)-2-metoksikarbonyyliamino-
 imidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-jodifenyyli)-2-metoksikarbonyyliamino-
 imidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-jodifenyyli)-2-metoksikarbonyyliamino-
 imidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-metyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliamino-
 imidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-isopropyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-
 aminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-n-heksyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliami-
 noimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-trifluorimetyylifenyyli)-2-metoksikarbo-
 nyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-hydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliamino-
 imidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-hydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliamino-
 imidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-hydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliamino-
 imidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-etoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliamino-
 imidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-metoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliamino-
 imidatsoli, sp. 137-138°C;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-isopropoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-
 aminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli,
 sp. 135-138°C;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-fluorifenyyli)-2-etoksikarbonyyliamino-
imidatsoli;
1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-fluorifenyyli)-2-etoksikarbonyyliamino-
imidatsoli;
1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-fluorifenyyli)-2-etoksikarbonyyliamino-
imidatsoli;
1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-2-etoksikarbonyyliamino-
imidatsoli, sp. 117-118°C;
1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-bromifenyyli)-2-etoksikarbonyyliamino-
imidatsoli;
1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-metyylifenyyli)-2-etoksikarbonyyliamino-
imidatsoli;
1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-etyylifenyyli)-2-etoksikarbonyyliamino-
imidatsoli;
1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-isopropyylifenyyli)-2-etoksikarbonyyli-
aminoimidatsoli;
1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-trifluorimetyylifenyyli)-2-etoksikarbo-
nyyliaminoimidatsoli;
1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-hydroksifenyyli)-2-etoksikarbonyyliamino-
imidatsoli;
1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-etoksifenyyli)-2-etoksikarbonyyliamino-
imidatsoli; 1-etyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-metoksikarbonyyliamino-
imidatsoli, sp. 115-116°C;
1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2-fluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliamino-
imidatsoli;
1-etyyli-4,5-dihydro-5-(3-fluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliamino-
imidatsoli;
1-etyyli-4,5-dihydro-5-(4-fluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliamino-
imidatsoli;
1-etyyli-4,5-dihydro-5-(3-kloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliamino-
imidatsoli;
1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2-bromifenyyli)-2-metoksikarbonyyliamino-
imidatsoli;
1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2-etyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliamino-
imidatsoli;

1-etyyli-4,5-dihydro-5-(4-metyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2-trifluorimetyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(3-hydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(4-metoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli; ja
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(3-etoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli.

Vielä erään toisen yhdisteryhmän, jolla on antidepressiivistä vaikutusta, muodostavat kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2-7, R¹ on vety ja R² on vety, fluori, kloori tai hydroksi. Tämän ryhmän edustajista on joitakin jo mainittu yllä, lisäesimerkkeinä mainittakoon:
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-fluorifenyyli)-2-isopropoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-fluorifenyyli)-2-isopropoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-isobutoksikarbonyyliaminoimidatsoli, sp. 103-104°C;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-fluorifenyyli)-2-isopropoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-hydroksifenyyli)-2-isopropoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-hydroksifenyyli)-2-isopropoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-hydroksifenyyli)-2-isopropoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-t-butyli-4,5-dihydro-5-(2-fluorifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-isobutyli-4,5-dihydro-5-(4-fluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-n-butyli-4,5-dihydro-5-(2-hydroksifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-isopropyli-4,5-dihydro-5-(2-fluorifenyyli)-2-t-butoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2-fluorifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-2-n-butoksykarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(3-kloorifenyyli)-2-n-propoksykarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-isopropyli-4,5-dihydro-5-(4-kloorifenyyli)-2-etoksykarbonyyliaminoimidatsoli; ja
 1-t-butyli-4,5-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-2-metoksykarbonyyliaminoimidatsoli.

Vielä erään antidepressiivista aktiviteettiä omaavan ryhmän muodostavat kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R ja R³ ovat molemmat metyyli, R¹ on vety ja R² on 4-7 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä. Esimerkkeinä näistä mainittakoon:

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-isobutyylifenyyli)-2-metoksykarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-n-pentyylifenyyli)-2-metoksykarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-n-hekseyylifenyyli)-2-metoksykarbonyyliaminoimidatsoli; tms.

Vielä erään antidepressiivista aktiviteettiä omaavan ryhmän muodostavat kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 4, R¹ on vety ja R² on kloori, metyyli tai trifluorimetyyli. Esimerkkeinä mainittakoon:

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-2-isopropoksykarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-kloorifenyyli)-2-isopropoksykarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-kloorifenyyli)-2-isopropoksykarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-metyylifenyyli)-2-isopropoksykarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-trifluorimetyylifenyyli)-2-isopropoksykarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-metyylifenyyli)-2-isopropoksykarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-trifluorimetyylifenyyli)-2-isopropoksykarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-2-etoksykarbonyyliaminoimidatsoli;

1-etyyli-4,5-dihydro-5-(4-kloorifenyyli)-2-etoksikarbonyyliamino-
 imidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(3-metyylifenyyli)-2-etoksikarbonyyliamino-
 imidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(4-trifluorimetyylifenyyli)-2-etoksikarbonyy-
 liaminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(3-kloorifenyyli)-2-etoksikarbonyyliamino-
 imidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(4-metyylifenyyli)-2-etoksikarbonyyliamino-
 imidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2-trifluorimetyylifenyyli)-2-etoksikarbonyy-
 liaminoimidatsoli;
 1-propyyli-4,5-dihydro-5-(3-kloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-
 aminoimidatsoli;
 1-isopropyyli-4,5-dihydro-5-(4-metyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-
 aminoimidatsoli;
 1-isopropyyli-4,5-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-
 aminoimidatsoli; ja
 1-propyyli-4,5-dihydro-5-(3-trifluorimetyylifenyyli)-2-metoksi-
 karbonyyliaminoimidatsoli.

Edelleen erään antidepressiivistä aktiviteettia omaavan yh-
 disteryhmän muodostavat sellaiset kaavan (I) mukaiset yhdisteet,
 joissa $R:n$ ja $R^3:n$ hiiliatomien yhteenlaskettu lukumäärä on 2-7,
 ja R^1 ja R^2 merkitsevät yhdessä diklooria, difluoria tai dihydroksia.
 Esimerkkejä ovat:

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dikloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-
 aminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-dikloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-
 aminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,5-dikloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-
 aminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-dikloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-
 aminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-dikloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-
 aminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dikloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-
 aminoimidatsoli;

1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-dikloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-
 aminoimidatsoli.
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-dikloorifenyyli)-2-isopropoksikarbonyyli-
 aminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dikloorifenyyli)-2-etoksikarbonyyliami-
 noimidatsoli;
 1-n-propyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-dikloorifenyyli)-2-metoksikarbonyy-
 liaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-dikloorifenyyli)-2-t-butoksikarbonyyli-
 aminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dikloorifenyyli)-2-isopropoksikarbonyyli-
 aminoimidatsoli;
 1-propyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-dikloorifenyyli)-2-etoksikarbonyyli-
 aminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dikloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliami-
 noimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-dikloorifenyyli)-2-etoksikarbonyyli-
 aminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(3,5-dikloorifenyyli)-2-n-butoksikarbonyyli-
 aminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-dikloorifenyyli)-2-n-pentyylioksikarbo-
 nyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-dikloorifenyyli)-2-n-heksyylioksikarbo-
 nyliaminoimidatsoli;
 1-isopropyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dikloorifenyyli)-2-etoksikarbonyyli-
 aminoimidatsoli;
 1-isopentyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-dikloorifenyyli)-2-etoksikarbonyyli-
 aminoimidatsoli.
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-dihydroksifenyyli)-2-n-heksyylioksi-
 karbonyliaminoimidatsoli;
 1-isopropyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-dihydroksifenyyli)-2-t-butoksikarbo-
 nyliaminoimidatsoli;
 1-t-butyli-4,5-dihydro-5-(3,5-dihydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyy-
 liaminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-dihydroksifenyyli)-2-pentyylioksikarbo-
 nyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-dihydroksifenyyli)-2-n-pentyylioksi-
 karbonyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dihydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-dihydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,5-dihydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,6-dihydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-dihydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dihydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-dihydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli.
 1-n-heksyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-difluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-t-butyli-4,5-dihydro-5-(2,4-difluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-t-butyli-4,5-dihydro-5-(2,6-difluorifenyyli)-2-isopropoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-difluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-difluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(3,5-difluorifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-difluorifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-difluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-difluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-difluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-difluorifenyyli)-2-isopropoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-difluorifenyyli)-2-isobutoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-difluorifenyyli)-2-isopentoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-dihydroksifenyyli)-2-isopropoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-dihydroksifenyyli)-2-isopropoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-isopropyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-difluorifenyyli)-2-t-butoksikarbonyyliaminoimidatsoli tms.

Vielä erään antidepressiivistä vaikutusta omaavan yhdisteryhmän muodostavat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2-4, ja R¹ ja R² ovat bromi, joista ainakin toinen bromi on ortoasemassa. Esimerkkeinä näistä mainittakoon:

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-dibromifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dibromifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-dibromifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli; ja
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dibromifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli.

Vielä erään antidepressiivistä vaikutusta omaavan yhdisteryhmän muodostavat sellaiset kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2-6, ja R¹ ja R² ovat kumpikin metoksi, jolloin varsinkin toinen metoksi on ortoasemassa. Esimerkkeinä mainittakoon:

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-dimetoksifenyyli)-2-n-propyylioksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dimetoksifenyyli)-2-n-pentyylioksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(3,5-dimetoksifenyyli)-2-t-butoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-n-pentyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-dimetoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dimetoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-dimetoksifenyyli)-2-etoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;

1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dimetoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli; ja

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-dimetoksifenyyli)-2-t-butoksikarbonyyliaminoimidatsoli.

Vielä erään antidepressiivistä vaikutusta omaavan yhdisteryhmän muodostavat sellaiset kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R:n ja R³:n yhteenlaskettu hiiliatomien luku on 2, 3 tai 4, ja sekä R¹ että R² ovat etoksi, jolloin ainakin toinen etoksi on ortoasemassa. Esimerkkeinä mainittakoon:

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-dietoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dietoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;

1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-dietoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;

1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-dietoksifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dietoksifenyyli)-2-isopropoksikarbonyyliaminoimidatsoli; ja

1-n-propyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-dietoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli.

Vielä erään antidepressiivistä vaikutusta omaavan yhdisteryhmän muodostavat sellaiset kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2 tai 3, ja R¹ ja R² ovat yhdessä metyleenidioksi. Esimerkkeinä mainittakoon:

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-metyleenidioksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli; ja

1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-metyleenidioksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli.

Muita antidepressiivistä aktiviteettia omaavia yhdisteitä ovat esim. sellaiset, joissa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2-5, ja R¹ ja R² ovat molemmat ortoasemassa oleva jodi. Näistä ovat esimerkkejä:

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dijodifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dijodifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dijodifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli; tms.

Vielä erään antidepressiivistä aktiviteettiä omaavan yhdisteryhmän muodostavat sellaiset kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2 tai 3, ja R¹ ja R² ovat kumpikin metyyli. Esimerkkejä ovat:

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-dimetyylifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-dimetyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-dimetyylifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-etyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-dimetyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

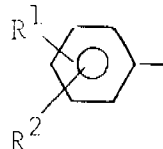
1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-dimetyylifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-dimetyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

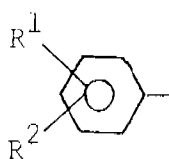
1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,5-dimetyylifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-etyyli-4,5-dihydro-5-(3,5-dimetyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli; tms.

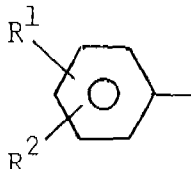
Muita antidepressiivistä vaikutusta omaavia yhdisteitä ovat sellaiset kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 4 ja R¹ on 2-bromifenyyli,

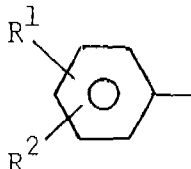


4-bromifenyyli, 2-jodifenyyli, 2-metyylifenyyli, 3-metyylifenyyli, 2-metoksifenyyli tai 4-metoksifenyyli, ja sellaiset kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 5, ja



on 2-bromifenyyli, 3-etyylifenyyli,

2-metoksifenyyli, 4-metoksifenyyli, 2,6-dibromifenyyli, 2,5-dimetyylifenyyli, 2,5-dibromifenyyli, 2,3-dibromifenyyli, 3,5-dimetyylifenyyli, 2-jodifenyyli, 4-etyylifenyyli, 4-etoksifenyyli,, sellaiset kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 6 ja R¹ on vety ja R² on 2-metoksi, sellaiset kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 7, ja  on 2,6-dimetoksifenyyli.



Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä, joilla on vaikutusta masennukseen tai rauhoittavaa vaikutusta, ovat esim. sellaiset, joissa R¹ on vety, R² on vety, halogeeni, trifluorimetyyli, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, hydroksi tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkoksi missä tahansa asemassa fenyylirenkassa, ja joissa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2-7. Tähän ryhmään kuuluvia yhdisteitä on mainittu edellä ja alan ammattimiehelle ne ovat ilmeisiä. Muita esimerkkejä näistä ovat seuraavat:

- 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-2-n-heksyylikarbonyyliaminoimidatsoli;
- 1-n-butyli-4,5-dihydro-5-(3-kloorifenyyli)-2-isopropoksykarbonyyliaminoimidatsoli;
- 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2-jodifenyyli)-2-isopentyylioksykarbonyyliaminoimidatsoli;
- 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(3-isopropoksyfenyyli)-2-isopropoksykarbonyyliaminoimidatsoli;
- 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-n-propoksietyylifenyyli)-2-n-heksyylioksykarbonyyliaminoimidatsoli;
- 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-t-butoksyfenyyli)-2-metoksykarbonyyliaminoimidatsoli;
- 1-isopropyli-4,5-dihydro-5-(2-n-butoksyfenyyli)-2-isopropoksykarbonyyliaminoimidatsoli;
- 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-n-pentoksyfenyyli)-2-etoksykarbonyyliaminoimidatsoli;
- 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(3-trifluorimetyylifenyyli)-2-isobutoksykarbonyyliaminoimidatsoli;
- 1-n-propyyli-4,5-dihydro-5-(4-metyylifenyyli)-2-isobutoksykarbonyyliaminoimidatsoli;

1-n-pentyyli-4,5-dihydro-5-(2-etyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(4-n-heksyylifenyli)-2-isopropoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-isoheksyylifenyli)-2-etoksikarbonyyli-aminoimidatsoli; tms.

Muita masennukseen vaikuttavia tai rauhoittavaa vaikutusta omaavia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ovat sellaiset, joissa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2-7, R¹ on fluori, kloori, bromi, jodi, hydroksi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkoksi tai 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, R² on sama kuin R¹, ja R¹ ja R² ovat 2,5- tai 2,3-asemissa. Tähän alaryhmään kuuluu myös joitakin ennen mainittuja disubstituoituja fenyyliyhdisteitä. Muina esimerkkeinä mainittakoon:

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-dijodifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-dibromifenyyli)-2-n-heksyylioksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-dijodifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-di-isopropoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-di-t-butoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-dipentyylioksifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-di-n-heksyylioksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-di-trifluorimetyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-di-trifluorimetyylifenyyli)-2-isopropoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-dimetyylifenyyli)-2-t-butoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-dimetyylifenyyli)-2-isobutoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-isobutyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-dietyylifenyyli)-2-isopropoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-isopropyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-di-isopropyylifenyyli)-2-t-butoksi-karbonyyliaminoimidatsoli;
 1-t-butyli-4,5-dihydro-5-(2,5-dipentyylifenyyli)-2-etoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-di-n-heksyylifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-n-propyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-di-isoheksyylifenyyli)-t-butoksi-karbonyyliaminoimidatsoli.

Määrätyillä tämän keksinnön yhdisteillä on kouristustenvastaista aktiviteettia. Näihin yhdisteisiin kuuluvat sellaiset kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa R^1 on vety, ja

(i) $R:n$ ja $R^3:n$ hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2-7, ja R^2 on fluori tai vety,

(ii) joissa $R:n$ ja $R^3:n$ hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2-4, ja R^2 on kloori,

(iii) joissa $R:n$ ja $R^3:n$ hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2-4, ja R^2 on ortoasemassa oleva jodi,

(iv) joissa $R:n$ ja R^3 hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 4, 6 tai 7, ja R^2 hydroksi, joka on edullisesti orto- tai meta-asemassa,

(v) joissa $R:n$ ja $R^3:n$ hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 4 tai 5, ja R^2 on metoksi,

(vi) joissa $R:n$ ja $R^3:n$ hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 4 tai 5, ja R^2 on orto- tai para-asemassa oleva etoksi,

(vii) joissa $R:n$ ja $R^3:n$ hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2-4, ja R^2 on metyyli,

(viii) joissa $R:n$ ja $R^3:n$ hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 7, ja R^2 on parametoksi,

(ix) joissa $R:n$ ja $R^3:n$ hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2-4, ja R^2 orto- tai para-asemassa oleva etyyli, ja

(x) joissa R ja R^3 ovat kumpikin metyyli, ja R^2 on para-asemassa oleva n-propyyli tai isopropyli.

Muita tämän keksinnön yhdisteitä, joilla on kouristustenvastaista vaikutusta ovat kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa

(i) $R:n$ ja $R^3:n$ hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 5-7, ja R^1 ja R^2 ovat kumpikin fluori,

(ii) $R:n$ ja $R^3:n$ hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2 tai 3, ja R^1 ja R^2 ovat kumpikin kloori, jolloin ainakin toinen kloori on ortoasemassa,

(iii) R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2-4, ja R¹ ja R² ovat kumpikin bromi ortoasemassa (so. 2,6-dibromi),

(iv) R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2 tai 3, ja R¹ ja R² ovat kumpikin ortoasemassa oleva jodi,

(v) R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 4-7, ja R¹ ja R² ovat kumpikin hydroksi, jolloin R¹ on edullisesti ortoasemassa,

(vi) R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 4-7, ja R¹ ja R² ovat kumpikin metoksi 2,4- tai 2,6-asemassa,

(vii) R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 3-6, ja R¹ ja R² ovat kumpikin ortoasemassa oleva etoksi,

(viii) R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 3 tai 4, ja R¹ ja R² ovat 2,4-dietoksi,

(ix) R ja R³ ovat kumpikin metyyli, ja R¹ ja R² ovat kumpikin metyyli 2,3-, 2,5 tai 3,5-asemassa, tai

(x) R:n ja R³:n yhteenlaskettu hiiliatomien luku on 3, ja R¹ ja R² ovat kumpikin meta-asemassa oleva metyyli (so. 3,5-dimetyyli).

Esimerkkejä keksinnön yhdisteistä, joilla on kouristustenvastaista vaikutusta ovat seuraavat:

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-fluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-metyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-kloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-metoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-etyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-metyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli; ja

1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-isobutoksikarbonyyliaminoimidatsoli.

Joillakin yhdisteillä on myös keskeisesti vaikuttavaa lihasrelaksanttiaktiviteettia. Näitä ovat: yhdisteet

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-metyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-kloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-metyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli; ja

1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-isobutoksikarbonyyliaminoimidatsoli.

Kuten yllä olevasta esityksestä ilmenee, useilla yhdisteillä on useammanlaatuista aktiviteettia käsittävä vaikutusspektri, ja siten yhdellä yhdisteellä saattaa olla käyttöä useammalla kuin yhdellä alalla. Tällaisia sekaspektrin omaavia yhdisteitä pidetään nykyisin erittäin edullisina käsiteltäessä joitakin psykotrooppisia häiriöitä, koska tällaiset häiriöt johtuvat harvoin yhdestä ainoasta abnormiudesta tai syystä. Eläinkokeiden mukaan esim. 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-metyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolilla ja 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolilla on edullisena yhdistelmänä vahvaa antidepressanttivaikutusta ja kohtuullisesta lievään depressanttivaikutusta sekä lisäksi jonkin verran kouristustenvastaista vaikutusta. Toisaalta 1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolilla ja 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-fluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolilla on vahvaa antidepressanttivaikutusta ja vähäisempää lihasrelaksantti tai antikonvulsantti vaikutusta.

Yleensä suositeltava annos riippuu kohteesta ja hoidettavasta sairaudesta, ja se voi vaihdella laajoissa rajoissa, esim. 0,01-200 mg/kg kehon painoa/vrk. Annettaessa yhdisteitä antidepressantteina niitä voidaan antaa samalla tavalla kuin imipramiinia annoksen ollessa edullisesti alle noin 50 mg/kg vuorokaudessa. Annettaessa yhdisteitä kouristuksenvastaisina lääkkeinä ne annetaan sopivimmin ennalta ehkäisemään tai vähentämään kouristusten ilmenemistä ja/tai lieventämään keskushermostoperäistä kouristusta imettäväisellä. Yhdisteitä voidaan antaa oraalisti, rektaalisti tai parenteraalisti (esim. intravenöösi, intraperitoneaali tai intramuskulaari injektio). Milloin yhdisteitä annetaan parenteraalisti, ne ovat tietenkin nesteannosmuodossa, kun taas oraalisissa tai rektaalisissa annoksissa ne voivat

olla joko kiinteinä tai nestemäisinä. Tavallisesti annosmuoto sisältää yhdistettä farmaseuttisesti hyväksyttävässä kantaja-aineessa edullisesti lääkeannon helpottamiseksi annosmuotoon muodostettuina täsmällisinä annoksina. Annosmuoto voi sisältää muita yhteensopivia lääkeaineita ja säilöntäaineita, emulgointi- ja kostutusaineita sekä puskureita. Nestemäisiä annosmuotoja ovat esim. liuokset, suspensiot, emulsiot, siirapit eliksiirit jne. Nestemäisiä kantaja-aineita ovat esim. vesi, suolaliuos jne. Kiinteitä annosmuotoja ovat esim. tabletit, jauheet, kapselit, pillerit jne. Sopivia kiinteitä kantaja-aineita ovat esim. farmaseuttista laatua oleva tärkkelys, laktoosi, natriumsakkariini, natriumbisulfiitti ym. ja tavalliset suppositorikantaja-aineet, esim. polyetyleeniglykoli, polysorbaatti, steariinihappo, diglykolistearaatti, karbovaha jne.

Yllä ja seuraavassa käytetyillä ilmaisuilla on seuraavat merkitykset, jollei toisin ilmoiteta. Ilmaisuihin alempi alkyyli tarkoittaa alkyyliä, jossa on 1-6 hiiliatomia ja käsittää sekä suoraketjuiset että haaraketjuiset alkyyli, kuten esim. metyyli, etyyli, isopropyli, t-butyli, pentyyli, n-heksyyli, isoheksyyli tms. Ilmaisuihin alempi alkoksi tarkoittaa alkoksiryhmiä, jossa on 1-6 hiiliatomia ja joka voidaan määritellä ryhmäksi $-OR'$, jossa R' on yllä määritelty alkyyli. Ilmaisulla halogeeni tarkoitetaan fluoria, klooria, bromia tai jodia. Ilmaisulla farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat tarkoitetaan yhdisteen suoloja, jotka eivät vaikuta haitallisesti sen farmaseuttisiin ominaisuuksiin (esim. myrkyllisyyteen, tehoon jne.); tällaisia suoloja ovat farmasiassa tavallisesti käytetyt suolat. Esillä olevan keksinnön farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja ovat kaavan I mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävät vety-anioniadditiosuolat. Sopivia farmaseuttisesti hyväksyttäviä vety-anioniadditiosuoloja (ilmoitettu anioni) ovat esim. epäorgaaniset suolat, kuten kloridi, bromidi, jodidi, sulfaatti, fosfaatti, nitraatti tms., tai orgaaniset suolat, kuten asetaatti, bentsoaatti, laktaatti, propionaatti, butyraatti, valeraatti, tartraatti, maleaatti, fumaraatti, sitraatti, sukkinaatti, tosylaat, askorbaatti, palmitaatti, glukonaatti, adipaatti tms.

Ilmaisulla huoneen lämpötila tarkoitetaan noin 20°C ja kaikki lämpötilatiedot on ilmoitettu Celsius-asteina. Kaikki $\%$:t tarkoittavat paino- $\%$:eja, ja ilmaisu mooliekvivalentti tarkoittaa määrää, joka on stökiometrisesti ekvivalenttinen tässä reaktiossa käytetyn toisen reaktantin kanssa.

Keksintöä selvitetään lähemmin seuraavissa sitä rajoittamattomissa valmistuksissa ja esimerkeissä, joissa jollei muuta ilmoiteta, lähtöaineina käytetään rasemaatteja ja tuotteet saadaan vastaavasti raseemisina seoksina.

Esimerkki I

β -metyyliamino- β -(2-kloorifenyyli)-etyyliamiinidihydrokloridin valmistus

Seosta, jossa on 50 ml dimetyylisulfoksidia, 15 ml vettä, 29 g 2-klooribentsaldehydiä, 15 g metyyliamiinihydrokloridia ja 12,5 g natriumsyanidia, sekoitetaan huoneen lämpötilassa noin 76 tuntia. Reaktioseos laimennetaan sitten vedellä ja uuteaan bentseenillä. Bentseeniuute pestään useampaan kertaan vedellä ja kuivataan sitten kaliumkarbonaatilla. Suodattamalla ja haihduttamalla suodos alennetussa paineessa saadaan raakaa 2-(2-kloorifenyyli)-2-metyyliaminoasetonitriili. Tämä liuotetaan noin 100 ml:aan eetteriä ja liuos lisätään liuokseen, jossa on 13 g litiumaluminiumhydridiä 300 ml:ssa eetteriä. Reaktiolämpötila pidetään aluksi $-10 - -5^{\circ}\text{C}$:ssa, sitten seoksen annetaan lämmetä huoneen lämpötilaan. Sekoitetaan 20 tuntia, sitten lisätään varoen tiipoittain ensin 13 ml vettä, sitten 13 ml 15 %:ista natriumhydroksidia ja lopuksi 20 ml vettä. Sekoitetaan, kunnes kiinteä aine on lähes valkea, sitten kiinteä aine suodatetaan.

Kun suodokseen lisätään seos, jossa on 40 ml väkevää kloorivetyhappoa ja 200 ml isopropanolia, erottuu öljymäinen sakka. Raaputteleamalla lasisauvalla ja silloin tällöin sekoittamalla saadaan tuote, β -metyyliamino- β -(2-kloorifenyyli)-etyyliamiinidihydrokloridi kiinteytymään (29,2 g, sp. 258-262 $^{\circ}$). Sulamispiste ei muutu uudelleenkiteytettäessä etanolista.

Noudattamalla samaa menetelmää, mutta käyttämällä vastaavaa bentsaldehydiä tai substituoitua bentsaldehydiä lähtöaineena 2-klooribentsaldehydin sijasta ja vastaavaa alkyyliamiinihydrokloridia metyyliamiinihydrokloridin sijasta, saadaan seuraavien yhdisteiden dihydrokloridisuolat:

- β -isopropyyliamiino- β -(4-fluorifenyyli)-etyyliamiini;
- β -etyyliamiino- β -(3-fluorifenyyli)-etyyliamiini;
- β -metyyliamino- β -(2-fluorifenyyli)-etyyliamiini;
- dihydrokloridin 3p. 235 $^{\circ}$ -37 $^{\circ}\text{C}$;
- β -metyyliamiino- β -(3-kloorifenyyli)-etyyliamiini;

β -metyyliamiini- β -(4-kloorifenyyli)-etyyliamiini;
 dihydrokloridin sp. 250^o-53^oC;
 β -isobutyliamino- β -(3-kloorifenyyli)-etyyliamiini;
 β -n-heksyliamino- β -(2-bromifenyyli)-etyyliamiini;
 β -isopentyliamino- β -(4-bromifenyyli)-etyyliamiini;
 β -metyyliamino- β -(3-jodifenyyli)-etyyliamiini;
 β -etyyliamino- β -(4-jodifenyyli)-etyyliamiini;
 β -metyyliamino- β -(4-trifluorimetyylifenyyli)-etyyliamiini;
 β -isopropyliamino- β -(2-trifluorimetyylifenyyli)-etyyliamiini;
 β -t-butyliamino- β -(3-trifluorimetyylifenyyli)-etyyliamiini;
 β -t-pentyliamino- β -(4-metyylifenyyli)-etyyliamiini;
 β -n-heksyliamino- β -(3-metyylifenyyli)-etyyliamiini;
 β -metyyliamino- β -(2-metyylifenyyli)-etyyliamiini;
 kp. 125-130^oC/25 mm;
 β -etyyliamino- β -(2-etyylifenyyli)-etyyliamiini;
 β -n-butyliamino- β -(3-etyylifenyyli)-etyyliamiini;
 β -n-pentyliamino- β -(4-etyylifenyyli)-etyyliamiini;
 β -metyyliamino- β -(4-t-butyylifenyyli)-etyyliamiini;
 β -etyyliamino- β -(2-t-butyylifenyyli)-etyyliamiini;
 β -metyyliamino- β -(4-heksyylifenyyli)-etyyliamiini;
 β -isopropyliamino- β -(3-heksyylifenyyli)-etyyliamiini;
 β -etyyliamino- β -(4-metoksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -metyyliamino- β -(3-metoksifenyyli)-etyyliamiini;
 dihydrokloridin sp. 239^o-41^oC;
 β -isoheksyliamino- β -(2-metoksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -t-pentyliamino- β -(2-etoksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -metyyliamino- β -(3-etoksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -metyyliamino- β -(3-metyylifenyyli)-etyyliamiini;
 dihydrokloridin sp. 202-05^oC;
 β -n-butyliamino- β -(4-etoksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -metyyliamino- β -(4-isopropoksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -etyyliamino- β -(3-t-butoksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -metyyliamino- β -(3-pentoksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -metyyliamino- β -(2-hydroksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -etyyliamino- β -(3-hydroksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -n-heksyliamino- β -(4-hydroksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -metyyliamino- β -(2,3-dimetyylifenyyli)-etyyliamiini;
 β -etyyliamino- β -(2,4-dimetyylifenyyli)-etyyliamiini;

β -isopropyyliamino- β -(2,5-dimetyylifenyyli)-etyyliamiini;
 β -n-propyyliamino- β -(2,6-dimetyylifenyyli)-etyyliamiini;
 β -t-butyliamino- β -(3,4-dietyylifenyyli)-etyyliamiini;
 β -n-butyliamino- β -(3,5-dietyylifenyyli)-etyyliamiini;
 β -metyyliamino- β -(3,4-di-t-butyylifenyyli)-etyyliamiini;
 β -isobutyliamino- β -(2,6-di-t-butyylifenyyli)-etyyliamiini;
 β -n-pentyliamino- β -(3,5-di-isobutyylifenyyli)-etyyliamiini;
 β -metyyliamino- β -(2,5-di-n-heksyylifenyli)-etyyliamiini;
 β -etyyliamino- β -(2,4-di-n-heksyylifenyli)-etyyliamiini;
 β -isopentyliamino- β -(3,4-di-n-heksyylifenyli)-etyyliamiini;
 β -t-pentyliamino- β -(2,4-dihydroksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -n-heksyyliamino- β -(2,3-dimetoksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -3-heksyyliamino- β -(2,5-dimetoksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -metyyliamino- β -(2,6-dimetoksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -etyyliamino- β -(3,5-dimetoksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -t-butyliamino- β -(2,5-di-isopropoksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -isopropyliamino- β -(2,4-di-isopropoksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -metyyliamino- β -(3,4-di-isopropoksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -etyyliamino- β -(2,6-di-n-heksoksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -metyyliamino- β -(3,4-di-n-heksoksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -n-heksyyliamino- β -(2,5-di-n-heksoksifenyyli)-etyyliamiini;
 β -metyyliamino- β -(2,3-difluorifenyyli)-etyyliamiini;
 β -etyyliamino- β -(2,4-difluorifenyyli)-etyyliamiini;
 β -metyyliamino- β -(2,5-difluorifenyyli)-etyyliamiini;
 β -isobutyliamino- β -(2,6-difluorifenyyli)-etyyliamiini;
 β -n-pentyliamino- β -(3,4-difluorifenyyli)-etyyliamiini;
 β -n-heksyyliamino- β -(3,5-difluorifenyyli)-etyyliamiini;
 β -metyyliamino- β -(2,3-dikloorifenyyli)-etyyliamiini;
 β -etyyliamino- β -(2,5-dikloorifenyyli)-etyyliamiini; ja
 β -isopropyliamino- β -(2,6-dikloorifenyyli)-etyyliamiini.

Valmistus II

β -etyyliamino- β -fenyylietyyliamiinidihydrokloridin valmistus

Seosta, jossa on 35 ml asetonitriiliä, 10 ml vettä, 16,8 g bentsaldehydiä, 16 g etyyliamiinidihydrokloridia ja 10 g natriumsyaniidia, sekoitetaan huoneen lämpötilassa 2 vrk. Sitten seos laimennetaan vedellä ja uutetaan bentseenillä. Bentseeniuute pestään useita kertoja vedellä ja kuivataan sitten kaliumkarbonaatilla. Liuos suodattetaan ja suodos väkevöidään alennetussa paineessa, jolloin saadaan

raakaa 2-etyyliamino-2-fenyyliasetonitriiliä. Tämä pelkistetään 11,5 g:lla litiumaluminiumhydridiä eetterissä noudattaen yllä kuvattua menetelmää. Näin saadaan 10,7 g β -etyyliamino-2-fenyylietyyliamiinidihydrokloridia, sp. 226-229°C.

Noudattamalla samaa menetelmää, mutta käyttämällä muita vastaavia alkyyliamiinidihydroklorideja, valmistetaan vastaavasti muita dihydrokloridisuoloja, esim.

β -metyyliamino- β -fenyylietyyliamiini; dihydrokloridin sp. 242°-44°C;

β -isopropyyliamino- β -fenyylietyyliamiini;

β -n-heksyyliamino- β -fenyylietyyliamiini; tms.

Valmistus III

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-2-aminoimidatsoli-
hydrobromidin valmistus

Seosta, jossa on 2,5 g β -metyyliamino- β -(2-kloorifenyyli)-etyyliamiinidihydrokloridia ja 1,08 g natriummetoksidia, sekoitetaan 80 ml:ssa etanolia 15 minuuttia. Liukenematon aines poistetaan suodattamalla. Lisätään liuos, jossa on 1,06 g syaanibromidia 20 ml:ssa etanolia. Kirkkaan liuoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa 2 tuntia, sitten se haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Haihdutusjäännös kiteytetään uudelleen 50 ml:sta isopropanolia, saatu valkea kiteinen tuote otetaan talteen ja kuivataan tyhjiössä 55°C:ssa, jolloin saadaan 1,76 g 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-2-aminoimidatsolihydrobromidia, sp. 250-251°C.

Vastaavalla tavalla, mutta käyttäen muita vastaavia β -alkyyliamino- β -(substituoitu- tai substituimatonfenyyli)-etyyliamineja β -metyyliamino- β -(2-kloorifenyyli)-etyyliamiinin sijasta, saadaan vastaavat seuraavien yhdisteiden hydrobromidit:

1-etyyli-4,5-dihydro-5-(2-fluorifenyyli)-2-aminoimidatsoli;

1-isopropyyli-4,5-dihydro-5-(3-bromifenyyli)-2-aminoimidatsoli;

1-t-butyli-4,5-dihydro-5-(2-hydroksifenyyli)-2-aminoimidatsoli;

1-n-heksyyli-4,5-dihydro-5-(4-fluorifenyyli)-2-aminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-metyylifenyyli)-2-aminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-n-heksyylifenyli)-2-aminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-metoksifenyyli)-2-aminoimidatsoli;

1-etyyli-4,5-dihydro-5-(3-trifluorimetyylifenyyli)-2-aminoimidatsoli;
ym.

1-alkyyli-4,5-dihydro-5-(mono- tai disubstituoitu tai substituimaton fenyyli)-2-aminoimidatsolit.

Esimerkki 1

A. Tämä esimerkki valaisee keksinnön mukaista menetelmää yhdisteiden valmistamiseksi, joissa on substituoimaton tai alkyylisubstituoitu fenyyli-ryhmä. Tässä esimerkissä sekoitetaan liuosta, jossa on 30 ml etanolia, 4 ml vettä ja 2,5 g β -metyyliamino- β -(2-metyylifenyyli)-etyyliamiinia, ja tähän lisätään liuos, jossa on 2,2 g 1-mono- ja 1,3-bis-(metoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotiourea-seosta 20 ml:ssa kloroformia, ja seosta sekoitetaan 10 vrk huoneen lämpötilassa. Sitten seos haihdutetaan lähes kuiviin, kiinteään jäännökseen lisätään vettä, sakka otetaan talteen ja sitä sekoitetaan 25 ml:ssa 1-n kloorivetyhappoa tunnin ajan. Saatu seos pestään etyylietterillä, lisätään natriumbikarbonaatin vesiliuosta ja suodatetaan. Saatua sakkaa sekoitetaan tislatussa vedessä, suodatetaan jälleen ja tällä tavoin pestään vielä 3 kertaa, sitten sakka kuivataan yli yön huoneen lämpötilassa, jolloin saadaan 3,6 g tuotetta, sp. 158-160°C. Uudelleenkiteyttämällä bentseeni-heksaanista saadaan 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-metyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolia, sp. 158-161°C.

Hydrokloridisuola valmistetaan liuottamalla vapaa emäs pieneen määrään etanolia, joka sisältää noin 1 g kloorivetyä. Tätä liuosta lämmitetään lievästi, ja siihen lisätään sekoittaen eetteriä, kunnes liuos on hieman samentunut. Puhtaan hydrokloridisuolan kiteytyminen saadaan alkamaan silloin tällöin raaputtamalla lasisauvala. Sp. 144-146°C.

B. Noudattamalla kohdan A menetelmää, mutta käyttämällä vastaavaa alkyylisubstituoitufenyyli- tai substituoimatonfenyyli- β -metyyliaminoetyyliamiinia lähtöaineena β -metyyliamino- β -(2-metyylifenyyli)-etyyliamiinin sijasta, valmistetaan seuraavat yhdisteet:

1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli; sp. 145-147°C; hydrokloridin sp. 147-149°C;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-metyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-metyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli; sp. 175-177°C;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-etyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-etyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-t-butyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-t-butyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-heksyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-heksyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli; ja
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-heksyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli.

C. Noudattamalla samaa menetelmää, mutta korvaamalla 1-mono- ja 1,3-bis-(metoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotioureaan seos esim. seuraavilla seoksilla: 1-mono- ja 1,3-bis-(etoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotiourea-seos, 1-mono- ja 1,3-bis(isobutoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotiourea-seos ja 1-mono-1,3-bis(n-pentoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotiourea-seos, saadaan vastaavasti yllä olevien yhdisteiden 2-etoksikarbonyyliamino- (esim. 1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli, sp. 135-138°C), 2-isobutoksikarbonyyliamino- (esim. 1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-isobutoksikarbonyyliaminoimidatsoli, sp. 103-104°C) ja 2-n-pentoksikarbonyyliaminojohdannaiset.

D. Noudattamalla kohdan A menetelmää, mutta korvaamalla β -metyyliamino- β -(2-metyylifenyyli)-etyyliamiini muilla β -alkyyliamino- β -fenyylietyyliamino- tai β -alkyyliamino-(substituoitufenyyli)-etyyliaminoyhdisteillä, kuten β -etyyliamino- β -fenyylietyyliamiinilla, β -isopropyliamino- β -(substituoitufenyyli)-etyyliamiinilla, β -t-butyliamino- β -(substituoitufenyyli)-etyyliamiinilla, β -isomyyliamino- β -(substituoitufenyyli)-etyyliamiinilla, β -2'-t-butylietyyliamino- β -(substituoitufenyyli)-etyyliamiinilla tai β -n-heksyyliamino- β -(substituoitufenyyli)-etyyliamiinilla, saadaan vastaavat 1-alkyyli-4,5-dihydro-5-(substituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolit tai 1-alkyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolit, kuten 1-etyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli, sp. 115-116°C;
 1-isopropyli-4,5-dihydro-5-(substituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-t-butylyli-4,5-dihydro-5-(substituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;

1-isoamylyli-4,5-dihydro-5-(substituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli; .

1-(2-t-butylylietyyli)-4,5-dihydro-5-(substituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-n-heksyyli-4,5-dihydro-5-(substituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli. Vastaavalla tavalla noudattaen tämän esimerkin kohdan C menetelmää voidaan valmistaa vastaavia yllä esitettyjen 1-alkyyliyhdisteiden 2-alkoksikarbonyyliaminoimidatsoleja.

Esimerkki 2

A. Tämä esimerkki valaisee keksinnön mukaisia menetelmiä yhdisteiden valmistamiseksi, joissa on 5-asemassa alkoksifenyyli- tai hydroksifenyyli-ryhmä. Tässä esimerkissä 50 ml isopropanolia ja joitakin ml:oja kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta lisätään liuokseen, jossa on 3,0 g β -metyyliamino- β -(3-metoksifenyyli)-etyyliamiinidihydrokloridia liuotettuna 10 ml:aan vettä. Seosta sekoitetaan 15 minuuttia, sitten lisätään liuos, jossa on 3,0 g 1-mono- ja 1,3-bis(metoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotioureaseosta 50 ml:ssa kloroformia, ja sekoitetaan 4 vrk huoneen lämpötilassa. Seos haihdutetaan sitten kuiviin, jäännös liuotetaan 50 ml:aan 1-n-kloorivetyhappoa. Hapan liuos pestään etyylieetterillä, sitten liuosta käsitellään natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja sakka kootaan. Sakka sekoitetaan tislattuun veteen, suodatetaan uudelleen ja tällä tavoin pestään vielä 3 kertaa, sitten sakka kuivataan yön yli 55°C:ssa, jolloin saadaan raakatuote, joka puhdistetaan uudelleen kiteyttämällä bentseeni-sykloheksaanista, jolloin saadaan 2,3 g 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-metoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolia, sp. 137-138°C.

Hydrokloridisuola valmistetaan esimerkin 1 kohdan A mukaisesti, sp. 130-133°C.

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(e-metoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolin nitraattisuola valmistetaan liuottamalla 1-metyyli-4,5-dihydro-2-metoksikarbonyyliamino-4-(3-metoksifenyyli)-imidatsoli pieneen määrään etanolia, jossa on ekvimolaarinen määrä 70 %:ista vesipitoista typpihappoa. Nitraattisuola saadaan kiteytymään lisäämällä etyylieetteriä, kunnes liuos alkaa samentua.

B. Vastaavasti noudattaen kohdan A menetelmää, mutta käyttämällä vastaavaa substituoitufenyyli- tai substituoimatonfenyyli- β -aminoetyyliamiinia lähtöaineena β -amino- β -(3-metoksifenyyli)-etyyliamiinin sijasta, valmistetaan seuraavat yhdisteet:

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-metoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-metoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-etoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-etoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-etoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-isopropoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-t-butoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-pentoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-hydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-hydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli; ja
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-hydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli.

C. Vastaavasti noudattamalla kohdan A ja B menetelmää, mutta korvaamalla 1-mono- ja 1,3-bis(metoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotioureaos vastaavilla 1-mono- ja 1,3-bis(alkoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotiourea seoksilla, valmistetaan esim. vastaavat kunkin yllä esitetyn yhdisteen 2-etoksikarbonyyliamino-, 2-isopropoksikarbonyyliamino-, 2-butoksikarbonyyliamino-, 2-n-pentoksikarbonyyliamino- ja 2-n-heksyylioksikarbonyyliaminojohdannaiset.

D. Vastaavasti noudattamalla kohdan A ja B menetelmää, mutta korvaamalla β -metyyliamino- β -(3-metoksifenyyli)-etyyliamiini muilla β -alkyyliamino- β -(alkoksifenyyli)-etyyliamiineilla, kuten β -isopropyliamino- β -(alkoksifenyyli)-etyyliamiinilla, β -t-butyliamino- β -

(alkoksifenyyli)-etyyliamiinilla, β -isoamyyliamino- β -(alkoksifenyyli)-etyyliamiinilla, β -isoheksyyliamino- β -(alkoksifenyyli)-etyyliamiinilla tai β -n-heksyyliamino- β -(alkoksifenyyli)-etyyliamiinilla, saadaan vastaavia 1-alkyyli-4,5-dihydro-5-(alkoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoleja, kuten.

1-etyyli-4,5-dihydro-5-(alkoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-t-butyli-4,5-dihydro-5-(alkoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-isoamyyli-4,5-dihydro-5-(alkoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-(2-t-butylietyyli)-4,5-dihydro-5-(alkoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli ja

1-n-heksyyli-4,5-dihydro-5-(alkoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli. Vastaavasti noudattamalla tämän esimerkin C kohdan menetelmää voidaan valmistaa muita yllä esitettyjä vastaavia 2-alkoksikarbonyyliaminoimidatsoleja.

Esimerkki 3

A. Tässä esimerkissä valaistaan keksinnön mukaisia menetelmiä keksinnön mukaisten halogeenisubstituoitu- ja trifluorimetyylisubstituoitufenyyliyhdisteiden valmistamiseksi. Tässä esimerkissä 4,0 g β -metyyliamino- β -(2-fluorifenyyli)-etyyliamiinidihydrokloridia liuotetaan 10 ml:aan vettä, sitten suodatetaan liukenemattomien epäpuhtauksien poistamiseksi ja laimennetaan isopropanolilla 100 ml:ksi. Lisätään joitakin millilitroja kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta ja saatua seosta sekoitetaan 5 minuuttia. Sitten lisätään 4,5 g 1-mono- ja 1,3-bis(metoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotio-ureaseosta 75 ml:ssa kloroformia, ja saatua seosta sekoitetaan 4 vrk huoneen lämpötilassa, sitten haihdutetaan lähes kuiviin. Saatu jäänös saa seistä 50 ml:ssa 1-n kloorivetyhappoa tunnin ajan, sitten pestään etyylietterillä ja bentseenillä ja suodatetaan. Suodosta käsitellään kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, saatu sakka kootaan, pestään kahdesti vedellä ja kuivataan sitten tyhjöissä, jolloin saadaan raakatuote, josta kiteyttämällä uudelleen isopropanolista saadaan 2,95 g 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-fluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolia, sp. 178-180°C.

Tämän yhdisteen ja alla lueteltujen yhdisteiden hydrokloridi-

Tämän yhdisteen ja alla lueteltujen yhdisteiden hydrokloridit tai nitraattisuolat voidaan valmistaa noudattamalla esimerkkien 1 tai 2 A kohdan menetelmää.

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-fluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolin hydrobromidisuola valmistetaan käsittelemällä 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-fluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolia noin ekvimolaarisella määrällä väkevää bromivetyhappoa asetonissa. Lisätään tolueenia ja kaikki liuottimet poistetaan alennetussa paineessa, jolloin saadaan kumimainen jäännös, jota keitetään sitten 6 tuntia palautusjäähdyttäen etyylietterissä, jolloin saadaan kiinteä hydrobromidisuola. Vastaavalla tavalla voidaan valmistaa jokaisen alla luetellun yhdisteen hydrobromidisuola.

B. Vastaavasti noudattamalla samaa menetelmää, mutta käyttämällä vastaavaa β -metyyliamino- β -(substituoitufenyyli)-etyyliamiinia lähtöaineena β -metyyliamino- β -(3-fluorifenyyli)-etyyliamiinin sijasta, valmistetaan seuraavat yhdisteet:

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-fluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-fluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli, sp. 153-155°C;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-kloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli; sp. 184-186°C;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-kloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-bromifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-bromifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-jodifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-jodifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-jodifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-trifluorimetyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli; sp. 229-230°C;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-trifluorimetyyllifenyyli)-2-metoksi-karbonyyliaminoimidatsoli, ja

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-trifluorimetyyllifenyyli)-2-metoksi-karbonyyliaminoimidatsoli.

C. Vastaavasti noudattamalla samaa menetelmää, mutta korvaamalla 1-mono- ja 1,3-bis(metoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotioureaseos vastaavilla 1-mono- ja 1,3-bis(alkoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotioureaseoksilla, valmistetaan kunkin yllä olevan yhdisteen 2-etoksikarbonyyliamino-, 2-isopropoksikarbonyyliamino-, 2-isobutoksikarbonyyliamino-, 2-n-butoksikarbonyyliamino-, 2-isoamylioksikarbonyyliamino- ja 2-n-heksyylioksikarbonyyliaminojohdannaiset, esimerkiksi: 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli, sp. 117-118°C, hydrokloridin sp. 167-170°C.

D. Vastaavalla tavalla noudattamalla kohtien A ja B menetelmiä, mutta korvaamalla β -metyyliamino- β -(2-fluorifenyyli)-etyyliamiini muilla β -alkyyliamino- β -(substituoitufenyyli)-etyyliamiineilla, kuten β -etyyliamino- β -(substituoitufenyyli)-etyyliamiinilla, β -n-propyyliamino- β -(substituoitufenyyli)-etyyliamiinilla, β -sek-butyliamino- β -(substituoitufenyyli)-etyyliamiinilla, β -isopentyliamino- β -(substituoitufenyyli)-etyyliamiinilla, β -t-pentyliamino- β -(substituoitufenyyli)-etyyliamiinilla tai β -n-heksyyliamino- β -(substituoitufenyyli)-etyyliamiinilla saadaan vastaavat 1-alkyyli-4,5-dihydro-5-(substituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolit, kuten

1-etyyli-4,5-dihydro-5-(substituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-n-propyyli-4,5-dihydro-5-(substituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-t-butyli-4,5-dihydro-5-(substituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-isopentyli-4,5-dihydro-5-(substituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-t-pentyli-4,5-dihydro-5-(substituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-n-heksyyli-4,5-dihydro-5-(substituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli. Vastaavasti noudattamalla tämän esimerkin osan C menetelmää voidaan valmistaa muita yllä esitettyjä 1-alkyyliyhdisteitä vastaavia 2-alkoksikarbonyyliaminoimidatsoleja.

Esimerkki 4

A. Tässä esimerkissä valaistaan keksinnön mukaisia menetelmiä metyleenidioksisubstituoitufenyyliyhdisteiden valmistamiseksi. Tässä esimerkissä 9,0 g. β -metyyliamino- β -(3,4-metyleenidioksifenyyli)-etyyliamiinidihydrokloridia liuotetaan 40 ml:aan vettä. Liuosta sekoitetaan ja siihen lisätään peräkkäin 150 ml isopropanolia, 4,1 g natriummetoksidia ja lopuksi 8 g 1-mono- ja 1,3-bis-(metoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotiourea-seosta 100 ml:ssa kloroformia. Seosta sekoitetaan sitten 12 vrk huoneen lämpötilassa. Sitten seos haihdutetaan tyhjössä, jolloin saadaan kumimainen jäännös, joka liuotetaan epätäydellisesti 100 ml:aan noin 1-n kloorivetyhappoa. Saatu seos suodatetaan ja pestään sitten etyylietterillä, suodosta kuumennetaan aktiivihiilen kanssa ja suodatetaan jälleen. Raakatuote saostetaan suodoksesta lisäämällä natriumbikarbonaatin vesiliuosta. Sakka suodatetaan, sekoitetaan tislattuun veteen, suodataan jälleen ja kuivataan tyhjössä, jolloin saadaan raakaa 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolia, joka kiteytetään uudelleen isopropanolista, jolloin saadaan puhdas tuote. Vetyioniadditiosuola voidaan valmistaa esimerkkien 1-3 kohdan A mukaisilla menetelmillä.

B. Vastaavalla tavalla valmistuen saadaan 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-metyleenidioksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli.

C. Vastaavalla tavalla noudattaen kohdan A menetelmää ja käyttämällä vastaavia 1-mono- ja 1,3-bis(alkoksikarbonyyli)-S-metyyliisotiourea-lähtöaineita 1,3-bis(metoksikarbonyyli)-S-metyyliisotiourea sijasta, saadaan seuraavat yhdisteet:

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli, ja

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-2-pentoksikarbonyyliaminoimidatsoli.

D. Noudattamalla kohdan A ja B menetelmää, mutta käyttämällä β -metyyliamino- β -(3,4-metyleenidioksifenyyli)etyyliamiinin sijasta muita β -alkyyliamino- β -(3,4- tai 2,3-metyleenidioksifenyyli)etyyliamiineja, kuten β -etyyliamiino- β -(3,4-metyleenidioksi)fenyylietyyliamiinia tms., saadaan vastaavia 1-alkyyliyhdisteitä, kuten 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-metyleenidioksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolia, 1-t-pentyyliamiino- β -(2,3-metyleenidioksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolia tms. Vastaavasti noudattamalla tämän esimerkin kohdan C menetelmää voidaan valmistaa muita vastaavia yllä esitettyjen 1-alkyyliyhdisteiden 2-alkoksikarbonyyliaminoimidatsoleja.

Esimerkki 5

A. Tässä esimerkissä valaistaan keksinnön menetelmiä keksinnön mukaisten dialkyylisubstituoitujen fenyyliyhdisteiden valmistamiseksi. Tässä esimerkissä 50 ml isopropanolia ja 1,8 g natriummetoksidia lisätään liuokseen, jossa on 4,2 g β -metyyliamino- β -(2,3-dimetyylifenyyli)-etyyliamiinidihydrokloridia 10 ml:ssa vettä. Seosta sekoitetaan 15 minuuttia, sitten siihen lisätään liuos, jossa on 3,4 g 1-mono- ja 1,3-bis(metoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotiourea-seosta 50 ml:ssa kloroformia, ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa noin 2 viikkoa. Seos väkevöidään sitten lähes kuiviin, siihen lisätään vettä, se kootaan ja sitä sekoitetaan 50 ml:ssa 1-n kloorivetyhappoa tunnin ajan. Saatu seos pestään etyylietterillä, sitten käsitellään natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja suodatetaan. Sakka sekoitetaan tislattuun veteen, suodatetaan jälleen ja pestään tällä tavoin vielä 3 kertaa, sitten se kuivataan yön huoneen lämpötilassa, jolloin saadaan raakatuote, joka puhdistetaan uudelleenkiteyttämällä isopropanolista, jolloin saadaan 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-dimetyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolia.

Tämän yhdisteen sekä kohdissa B-D valmistettujen yhdisteiden vetyioniadditiosuolat voidaan valmistaa esimerkkien 1-4 kohdan A mukaan.

B. Vastaavasti noudattaen samaa menetelmää, mutta käyttämällä lähtöaineina disubstituoitufenyyli- β -metyyliaminoetyyliamiinia, varsinkin 2,3- tai 2,5-disubstituoitufenyyli- β -metyyliaminoetyyliamiinia β -metyyliamino- β -(2,3-dimetyylifenyyli)-etyyliamiinin sijasta, voidaan valmistaa seuraavat yhdisteet:

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,6-dimetyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-dimetyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-dimetyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-dietyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-dietyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-di-t-butyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,5-di-t-butyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-di-n-heksyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-di-n-heksyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli, ja

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-di-isopentyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli.

C. Vastaavasti noudattaen kohtien A ja B menetelmää, mutta käyttämällä 1-mono- ja 1,3-bis(metoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotioureaseoksen sijasta vastaavia 1-mono- ja 1,3-bis(alkoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotioureaseoksia, valmistetaan vastaavia yllä olevien yhdisteiden 2-etoksikarbonyyliamino-, 2-isopropoksikarbonyyliamino-, 2-isobutoksikarbonyyliamino- ja 2-n-pentoksikarbonyyliaminojohdannaisia.

D. Vastaavasti noudattaen kohtien A ja B menetelmää, mutta käyttämällä β -metyyliamino- β -(2,3-dimetyylidifenyyli)etyyliamiinin sijasta muita β -alkyyliamino- β -(dialkyyylifenyyli)-etyyliamiineja, kuten β -etyyliamino- β -(dialkyyylifenyyli)-etyyliamiinia, β -isopropyyliamino- β -(dialkyyylifenyyli)-etyyliamiinia, β -t-butyyliamino- β -(dialkyyylifenyyli)-etyyliamiinia, β -isoamyliamino- β -(dialkyyylifenyyli)-etyyliamiinia, β -isoheksyyliamino- β -(dialkyyylifenyyli)-etyyliamiinia tai β -n-heksyyliamino- β -(dialkyyylifenyyli)-etyyliamiinia, saadaan vastaavat 1-alkyyli-4,5-dihydro-5-(dialkyyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolit, kuten

1-etyyli-4,5-dihydro-5-(dialkyyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-isopropyyli-4,5-dihydro-5-(dialkyyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-t-butyyli-4,5-dihydro-5-(dialkyyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-isoamyli-4,5-dihydro-5-(dialkyyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-isoheksyyli-4,5-dihydro-5-(dialkyyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-n-heksyyli-4,5-dihydro-5-(dialkyyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli. Vastaavasti noudattamalla tämän esimerkin kohdan C menetelmää voidaan valmistaa muita yllä esitettyjen 1-alkyyliyhdisteiden vastaavia 2-alkoksikarbonyyliaminoimidatsoleja.

Esimerkki 6

A. Tämä esimerkki valaisee keksinnön menetelmiä yhdisteiden valmistamiseksi, joissa on dialkoksi- tai dihydroksisubstituentteja fenyyliarenkaassa. Tässä esimerkissä 50 ml isopropanolia ja 1,25 g natriummetoksidia lisätään liuokseen, jossa on 3,15 g β -metyyli-amino- β -(3,5-dimetoksifenyyli)-etyyliamiinidihydrokloridia liuotettuna 10 ml:aan vettä. Seosta sekoitetaan 15 minuuttia, sitten siihen lisätään liuos, jossa on 2,6 g 1-mono- ja 1,3-bis(metoksikarbonyyli)-5-metyyli-isotioureaseosta 40 ml:ssa kloroformia, ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa noin 2 viikkoa. Sitten seos haihdutetaan kuiviin ja jäännöstä sekoitetaan 100 ml:ssa 0,5-n kloorivetyhappoa tunnin ajan. Saatu liuos pestään natriumbikarbonaatin vesiliuoksella ja suodatetaan. Saatu sakka sekoitetaan sitten tislattuun veteen, suodatetaan jälleen ja kuivataan yön yli 55°C:ssa, jolloin saadaan 1,68 g raakatuotetta, joka puhdistetaan uudelleenkiteyttämällä 200 ml:sta bentseeniä, jolloin saadaan 1-metyyli-4,5-dihydro-4-(3,5-dimetoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolia. Tämän yhdisteen ja muiden alla lueteltujen yhdisteiden vastaavat happoadditiosuolat valmistetaan esimerkeissä 1-5 kohdassa A esitetyillä menetelmillä.

B. Vastaavalla tavalla, mutta käyttämällä lähtöaineina vastaavia dihydroksifenyyli- tai dialkoksifenyyli- β -metyyliaminoetyyliamiineja β -metyyliamino- β -(3,5-dimetoksifenyyli)-etyyliamiinin sijasta, valmistetaan seuraavat yhdisteet:

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-dimetoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-dimetoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dimetoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-dimetoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-di-isopropoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-di-isopropoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-di-isopropoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-n-heksyylifenyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-n-heksyylioksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,5-n-heksyylioksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-dihydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dihydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-dihydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-dihydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli, ja
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,5-dihydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli.

C. Vastaavalla tavalla, mutta käyttämällä 1-mono- ja 1,3-bis(metoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotioureaseoksen sijasta vastaavia 1-mono- ja 1,3-bis(alkoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotioureaseoksia, valmistetaan esim. kunkin yllä olevan yhdisteen vastaavat 2-etoksikarbonyyliamino-, 2-isopropoksikarbonyyliamino- ja 2-n-pentoksikarbonyyliaminojohdannaiset.

D. Vastaavalla tavalla noudattamalla kohtien A ja B menetelmää, mutta käyttämällä β -metyyliamino- β -(2,3-dimetoksifenyyli)-etyyliamiinin sijasta muita β -alkyyliamino- β -(substituoitufenyli)-etyyliamiineja, kuten β -etyyliamino- β -(substituoitufenyli)-etyyliamiinia, β -isopropyliamino- β -(substituoitufenyli)-etyyliamiinia, β -t-butyliamino- β -(substituoitufenyli)-etyyliamiinia, β -n-butyliamino- β -(substituoitufenyli)-etyyliamiinia tai β -seksheksyyliamino- β -(substituoitufenyli)-etyyliamiinia, valmistetaan vastaavat 1-alkyyli-4,5-dihydro-5-(substituoitufenyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolit. Vastaavasti noudattamalla tämän esimerkin kohdan C menetelmää voidaan valmistaa yllä esitettyjen 1-alkyyliyhdisteiden vastaavat 2-alkoksikarbonyyliaminoimidatsolit.

Esimerkki 7

A. Tämä esimerkki valaisee keksinnön mukaisia menetelmiä yhdisteiden valmistamiseksi, joissa on difluorisubstituoitufenyyli ja ditrifluorimetyylisubstituoitufenyyli. Tässä esimerkissä β -metyyliamino- β -(3,4-difluorifenyyli)-etyyliamiinidihydrokloridia liuotetaan 10 ml:aan vettä, suodatetaan mahdollisen liukene-mattoman epäpuhtauden poistamiseksi, ja suodos laimennetaan isopro-panolilla 40 ml:ksi. Sitten lisätään 0,9 g natriummetoksidia ja saatua seosta sekoitetaan 5 minuuttia. Sitten lisätään 3,4 g 1-mono- ja 1,3-bis(metoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotioureaeosta 35 ml:ssa kloroformia ja saatua seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 12 vrk, sitten seos haihdutetaan kuiviin. Jäännös sekoitetaan veteen, suoda-tetaan, sakka liuotetaan 30 ml:aan 2 %:ista kloorivetyhappoa, liuos pestään etyylietterillä ja bentseenillä ja suodatetaan. Saatua sak-kaa käsitellään sitten kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella, suodatetaan, pestään kahdesti vedellä ja kuivataan tyhjöissä, jolloin saadaan raakatuote, joka kiteytetään uudelleen metanolista, jolloin saadaan 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-difluorifenyyli)-2-metoksikar-bonyyliaminoimidatsoli. Farmaseuttisesti hyväksyttävät vetyioniaddi-tiosuolat valmistetaan esimerkkien 1-6 kohdan A menetelmillä.

B. Vastaavalla tavalla noudattaen samaa menetelmää, mutta käyttämällä lähtöaineina vastaavia β -(difluorisubstituoitufenyyli)- β -metyyliaminoetyyliamiinia tai β -(ditrifluorimetyylisubstituoitu-fenyyli)- β -metyyliaminoetyyliamiinia β -metyyliamino- β -(3,4-di-fluorifenyyli)-etyyliamiinin sijasta, valmistetaan seuraavat yhdis-teet:

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-difluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-difluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-difluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-difluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,5-difluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-ditrifluorimetyylifenyyli)-2-metoksi-karbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-ditrifluorimetyylifenyyli)-2-metoksi-karbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-ditrifluorimetyylifenyyli)-2-metoksi-karbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-ditrifluorimetyylifenyyli)-2-metoksi-karbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-ditrifluorimetyylifenyyli)-2-metoksi-karbonyyliaminoimidatsoli; ja
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,5-ditrifluorimetyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli.

C. Vastaavalla tavalla, mutta käyttämällä 1-mono- ja 1,3-bis-(metoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotioureaoksen sijasta esim. 1-mono- ja 1,3-bis(etoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotiourea-, 1-mono- ja 1,3-bis-(isobutoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotiourea- ja 1-mono- ja 1,3-bis-(n-pentoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotioureaeosta, valmistetaan kunkin yllä olevan yhdisteen vastaavat 2-etoksikarbonyyliamino- (esim. 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-difluorifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli), 2-isobutoksikarbonyyliamino- (esim. 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-difluorifenyyli)-2-isobutoksikarbonyyliaminoimidatsoli) ja 2-n-pentoksikarbonyyliaminojohdannaiset.

D. Vastaavasti noudattamalla samaa kohdan A menetelmää, mutta käyttämällä β -metyyliamino- β -(3,4-difluorifenyyli)-etyyliamiinin sijasta muita β -alkyyliamino- β -(substituoitufenyyli)-etyyliamiineja, kuten esim. β -isopropyliamino- β -(difluorisubstituoitufenyyli)-etyyliamiinia, β -t-butyliamino- β -(ditrifluorimetyylisubstituoitufenyyli)-etyyliamiinia, β -isopentyliamino- β -(difluorisubstituoitufenyyli)-etyyliamiinia, β -isoheksyyliamino- β -(ditrifluorimetyylisubstituoitufenyyli)-etyyliamiinia tai β -n-heksyyliamino- β -(difluorisubstituoitufenyyli)-etyyliamiinia, valmistetaan vastaavat 1-alkyyli-4,5-dihydro-5-(difluorisubstituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolit tai 1-alkyyli-4,5-dihydro-5-(ditrifluorimetyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolit, esim.:

1-isopropyli-4,5-dihydro-5-(difluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-t-butyli-4,5-dihydro-5-(ditrifluorimetyylisubstituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-isopentyli-4,5-dihydro-5-(difluorisubstituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-isoheksyylietyyli-4,5-dihydro-5-(ditrifluorimetyyliisubstituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-n-heksyyli-4,5-dihydro-5-(difluorisubstituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli. Vastaavasti noudattamalla tämän esimerkin kohdan C menetelmää valmistetaan vastaavat yllä esitettyjen 1-alkyyliyhdisteiden 2-alkoksikarbonyyliaminoimidatsolit.

Esimerkki 8

A. Tämä esimerkki valaisee keksinnön mukaisia menetelmiä keksinnön mukaisten dikloori-, dibromi- ja dijodisubstituoitufenyyliyhdisteiden valmistamiseksi. Tässä esimerkissä 4,8 g β -metyyliamino- β -(3,4-dikloorifenyyli)-etyyliamiinidihydrokloridia liuotetaan 20 ml:aan vettä, suodatetaan mahdollisten epäpuhtauksien poistamiseksi ja sitten laimennetaan isopropanolilla 100 ml:ksi. Sitten lisätään 1,7 g natriummetoksidia ja saatua seosta sekoitetaan 5 minuuttia. Sitten lisätään 3,2 g 1-mono- ja 1,3-bis(metoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotioureaseosta 80 ml:ssa kloroformia ja seosta sekoitetaan 12 vrk huoneen lämpötilassa, sitten se haihdutetaan lähes kuiviin. Jäännös sekoitetaan veteen, suodatetaan ja sakka liuotetaan 200 ml:aan 2 %:sta kloorivetyhappoa, liuos pestään etyylieterillä ja bentseenillä ja suodatetaan. Saatua sakkaa käsitellään natriumbikarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella, suodatetaan, pestään kahdesti vedellä ja kuivataan sitten tyhjöissä, jolloin saadaan raakatuote, josta uudelleenkiteyttämällä metanolista saadaan 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-dikloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli. Tämän yhdisteen vetyioniadditiosuola voidaan valmistaa yllä esitetyillä menetelmillä.

B. Vastaavasti noudattamalla samaa menetelmää, mutta käyttämällä lähtöaineena vastaavaa β -(3,4-disubstituoitufenyyli)- β -metyyliaminoetyyliamiinia β -metyyliamino- β -(3,4-dikloorifenyyli)-etyyliamiinin sijasta, valmistetaan seuraavat yhdisteet:

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-dikloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-dikloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dikloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-dikloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,5-dikloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-dibromifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dibromifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,5-dibromifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-dijodifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-dijodifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli; ja
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dijodifenyyli)-2-metoksikarbonyyli-aminoimidatsoli.

C. Vastaavasti noudattamalla samaa menetelmää, mutta korvaamalla 1-mono- ja 1,3-bis(metoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotioureaes esim. 1-mono- ja 1,3-bis-(etoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotiourea-, 1-mono- ja 1,3-bis(isobutoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotiourea- tai 1-mono- ja 1,3-bis(n-pentoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotiourea-seoksella voidaan valmistaa kunkin yllä olevan yhdisteen vastaava 2-etoksikarbonyyliamino-, 2-isobutoksikarbonyyliamino- ja 2-n-pentoksikarbonyyliaminojohdannainen.

D. Vastaavasti noudattamalla kohdan A menetelmää, mutta käyttämällä β -metyyliamino- β -(3,4-dikloorifenyyli)-etyyliamiinin sijasta muita alkyyliamino-(substituoitufenyyli)-etyyliamiineja, kuten β -isopropyyliamino- β -(dikloorisubstituoitufenyyli)-etyyliamiinia, β -t-butyyliamino- β -(dibromisubstituoitufenyyli)-etyyliamiinia, β -isoamyliamino- β -(dijodisubstituoitufenyyli)-etyyliamiinia, β -isoheksyyliamino- β -(dikloorisubstituoitufenyyli)-etyyliamiinia tai β -n-heksyyliamino- β -(dibromisubstituoitufenyyli)-etyyliamiinia, voidaan valmistaa vastaavat 1-alkyyli-4,5-dihydro-5-(substituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolit, kuten
 1-isopropyli-4,5-dihydro-5-(dikloorisubstituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-t-butyli-4,5-dihydro-5-(dibromisubstituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-isoamyli-4,5-dihydro-5-(jodisubstituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-isoheksyyli-4,5-dihydro-5-(dikloorisubstituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;

1-n-heksyyli-4,5-dihydro-5-(dibromisubstituoitufenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli. Vastaavalla tavalla noudattamalla tämän esimerkin C kohdan menetelmää voidaan valmistaa muiden yllä esitettyjen 1-alkyyliyhdisteiden 2-alkoksikarbonyyliaminoimidatsoleja.

Esimerkki 9

Tämä esimerkki valaisee keksinnön mukaisia menetelmiä keksinnön mukaisten 2-alkoksikarbonyyliaminoyhdisteiden valmistamiseksi käyttämällä in situ valmistettua mono- ja 1,3-bis(alkoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotioureaseosta. Tässä esimerkissä seosta, jossa on 2,8 g S-metyyli-2-tiopseudoureasulfaattia, 4,3 g isobutyliklooriformiaattia ja 15 ml vettä, sekoitetaan jäähauteessa. Tähän seokseen lisätään 6,0 ml 20 %:sta (paino-%) natriumhydroksidin vesiliuosta kolmena annoksena ja sekoitusta jatketaan 2 tuntia, sitten seos uutetaan 30 ml:lla kloroformia. Tämä kloroformiuute lisätään sekoitettuun seokseen, jossa on 3,3 g β -metyyliamino- β -fenyyli-etyyliamiinidihydrokloridia ja 12 ml kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesiliuosta 50 ml:ssa isopropanolia. 6 vuorokauden kuluttua seos haihdutetaan kuiviin tyhjöissä ja jäännöstä sekoitetaan 100 ml:ssa 0,5-n kloorivetyhappoa 20 minuuttia. Saatu liuos pestään etyyli-eetterillä 4 kertaa ja tolueenilla 2 kertaa. Lisätään kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesiliuosta ja saatu sakka kootaan, sekoitetaan tislattuun veteen, kootaan jälleen ja kuivataan tyhjöissä 55°C:ssa, jolloin saadaan 1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-isobutoksikarbonyyliaminoimidatsolia, sp. 103-104°C. Sulamispiste ei muutu uudelleenkiteytettäessä sykloheksaanista.

Vastaavasti noudattamalla samaa menetelmää, mutta käyttämällä lähtöaineina vastaavia β -alkyyliamino- β -fenyyli- (tai substituoitu-fenyyli)-etyyliamiineja, valmistetaan kunkin esimerkeissä 1-8 valmistetun vapaan emäksen vastaava 2-isobutoksikarbonyyliaminojohdannainen.

Samalla tavalla noudattamalla samaa menetelmää, mutta käyttämällä lähtöaineina vastaavia alkyyliklooriformiaattia ja β -alkyyliamino- β -fenyyli-(tai substituoitufenyyli)-etyyliamiinidihydrokloridia, valmistetaan vastaavat 1-alkyyli-4,5-dihydro-5-(substituoitufenyyli)-2-alkoksikarbonyyliaminoimidatsolit.

Esimerkki 10

Tämä esimerkki valaisee toista keksinnön mukaista menetelmää keksinnön mukaisten 2-n-heksyylioksikarbonyyliamino yhdisteiden valmistamiseksi. Tässä esimerkissä 5,25 g β -metyyliamino- β -fenyyli-etyyliamiinidihydrokloridia liuotetaan 40 ml:aan vettä, liuos suodatetaan mahdollisten liukenemattomien epäpuhtauksien poistamiseksi ja laimennetaan sitten isopropanolilla 150 ml:ksi. Sitten lisätään 2,4 g natriummetoksidia ja saatua seosta sekoitetaan 5 minuuttia. Sitten lisätään 4,5 g mono- ja 1,3-bis(n-heksyylioksikarbonyyli)-S-metyyli-isotioureaseosta 75 ml:ssä kloroformia ja saatua seosta sekoitetaan 12 vrk huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen se haihdutetaan lähes kuiviin. Jäännös sekoitetaan veteen, suodatetaan ja liuotetaan 70 ml:aan 2 %:ista HCl-vesiliuosta, liuos pestään etyylietterillä ja bentseenillä ja suodatetaan. Saatua sakkaa käsitellään sitten kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, pestään 2 kertaa vedellä ja kuivataan tyhjöissä, jolloin saadaan raakaa 1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-n-heksyylioksikarbonyyliaminoimidatsolia, joka puhdistetaan uudelleen kiteyttämällä metanolista.

Vastaavalla tavalla käyttäen samaa menetelmää, mutta käyttäen lähtöaineina vastaavia β -alkyyliamino- β -(substituoitufenyyli)-etyyliamiinia, valmistetaan kunkin esimerkeissä 1-8 valmistetun vapaan emäksen vastaava 2-n-heksyylioksikarbonyyliamino johdannainen.

Esimerkki 11

Tämä esimerkki valaisee toista keksinnön mukaista menetelmää keksinnön yhdisteiden valmistamiseksi vastaavista 1-alkyyli-4,5-dihydro-5-(fenyyli- tai substituoitufenyyli)-2-aminoimidatsoleista. Tässä esimerkissä 35 g 1-metyyli-2-amino-4-fenyyli-2-imidatsoliinihydrobromidia sekoitetaan liuoksessa, jossa on 1 mooliekvivalentti (7,4 g) natriummetoksidia ylimäärässä isopropyylialkoholia. Noin 20 minuutin kuluttua seos suodatetaan ja suodos haihdutetaan alennetussa paineessa. Jäännökseen lisätään 300 ml dimetyylikarbonaattia ja seosta keitetään palautusjäähdyttäen 2,5 tuntia, jona aikana kiehuva liuotinta poistuu Dean-Starck-loukun kautta 60 ml. Seos jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja kiinteä aine kootaan ja kiteytetään uudelleen 800 ml:sta metanolia, jolloin saadaan 1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolia.

Vastaavasti noudattamalla samaa menetelmää, mutta käyttämällä lähtöaineina vastaavia 1-alkyyli-2-amino-5-substituoitufenyyli-2-imidatsoliinihydrobromideja ja vastaavia dialkyylikarbonaatteja, valmistetaan esimerkkien 1-10 yhdisteet vapaina emäksinä.

1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoliinihydrokloridi valmistetaan liuottamalla vapaa emäs (so. 1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli) 0,5-n kloorivetyhappoon ja poistamalla sitten alennetussa paineessa suurin osa vedestä. Loppuosa vedestä poistetaan lisäämällä isopropanolia ja tolueenia ja haihduttamalla sitten alennetussa paineessa. Saatua kiinteä hydrokloridisuola voidaan kiteyttää uudelleen isopropanolista. Vastaavasti samalla menetelmällä valmistetaan kunkin yllä mainitun yhdisteen hydrokloridi.

Esimerkki 12

Tämä esimerkki valaisee menetelmää puhtaan optisen (+)-isomeerin valmistamiseksi. Tässä esimerkissä käytetään lähtöaineena (+)- β -metyyliamino- β -fenyylietyyliamiinia ja noudatetaan esimerkin 1 menetelmää, jolloin saadaan (+)-1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli.

Vastaavasti valmistetaan esimerkeissä 1-11 valmistettujen yhdisteiden (+)-isomeerit noudattamalla esimerkkien 1-11 menetelmiä, mutta käyttämällä kulloinkin vastaavaa β -alkyyliamino- β -fenyyli (tai substituoitufenyyli)-etyyliamiinin puhdasta (+)-isomeeria lähtöaineena raseemisen seoksen sijasta.

Esimerkki 13

Tämä esimerkki valaisee keksinnön menetelmiä keksinnön muokaisten mono- ja dihydroksisubstituoitufenyyliyhdisteiden valmistamiseksi. Tässä esimerkissä 3,0 g β -metyyliamino- β -(3,4-dibentsyylioksifenyyli)-etyyliamiinia liuotetaan 50 ml:aan etanolia ja 2 ml:aan vettä. Tämä liuos yhdistetään liuokseen, jossa on 1,7 g 1-mono- ja 1,3-bis(metoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotioureaseosta 25 ml:ssa kloroformia, ja seoksen annetaan seistä 8 vrk, sitten se haihdutetaan kuiviin. Jäännöstä käsitellään 100 ml:lla 0,5-n kloorivetyhappoa ja saatua lietettä sekoitetaan voimakkaasti etyylietterissä. Sekoituksen päätyttyä etterikerros poistetaan dekantoimalla. Tämä menettely toistetaan 4 kertaa, sitten jäljelle jäänyttä vesilietettä

käsitellään ylimäärällä kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesiliuosta. Tuote, 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-dibentsyylioksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli uutetaan kloroformiin, kloroformi poistetaan ja saatu tuote puhdistetaan uudelleenkiteyttämällä 300 ml:sta bentseeniä. Käsittelemällä vapaata emästä liuoksella, jossa on 10 ml etanolia ja 400 mg kloorivetyä, ja lisäämällä sitten eetteriä saadaan hydrokloridisuola. 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-dibentsyylioksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolihydrokloridinäytettä käsitellään standardihydrogenolyysimenetelmällä käyttäen Pd/C-katalysaattoria etanolissa ja vedyn normaalipainetta, jolloin saadaan 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,4-dihydroksifenyyli)-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli.

Vastaavasti samalla menetelmällä, mutta käyttämällä sopivaa β -alkyyliamino- β -(di)bentsyylioksifenyyli)etyyliamiinia ja 1-mono- ja 1,3-bis(alkoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotioureaa voidaan valmistaa muita mono- tai dihydroksifenyyliyhdisteitä, kuten seuraavia:
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-hydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-etyyli-4,5-dihydro-5-(3-hydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-isopropyyli-4,5-dihydro-5-(4-hydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-n-pentyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dihydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,5-dihydroksifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,4-dihydroksifenyyli)-2-isopropoksikarbonyyliaminoimidatsoli;
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,3-dihydroksifenyyli)-2-t-butoksikarbonyyliaminoimidatsoli; ja
 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3,5-dihydroksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli.

Esimerkki 14

Tämä esimerkki valaisee menetelmää keksinnön mukaisten puh- taiden (-) optisten isomeerien valmistamiseksi. Tässä esimerkissä käytetään lähtöaineena (-)- β -metyyliamino- β -fenyylietyyliamiinia ja noudatetaan esimerkin 1 menetelmää, jolloin saadaan (-)-1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli.

Vastaavasti valmistetaan esimerkkien 1-11 tuotteiden (-)-isomeerit esimerkkien 1-11 menetelmillä, käyttäen kuitenkin lähtöaineina vastaavia puhtaita β -alkyyliamino- β -fenyyli (tai substituoitufenyyli)-etyyliamiinin (-) optisia isomeereja lähtöaineina esimerkeissä 1-10 ja vastaavasti 1-alkyyli-2-amino-4,5-dihydro-5-(fenyyli tai substituoitufenyyli)imidatsolin puhtaita (-) optisia isomeereja esimerkissä 11 raseemisten lähtöaineiden sijasta.

Esimerkki 15

Tämä esimerkki valaisee menetelmiä keksinnön mukaisten farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

Tässä esimerkissä 500 mg 1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolia ja 280 mg maleiinihappoa keitetään palautusjäähdyttäen 50 ml:ssa metyleenikloridia, kunnes liukenematonta ainesta on jäljellä vain jälkiä. Liuos suodatetaan ja suodosta käsitellään etyylietterillä. Saatua saostunut maleaattisuolasakka suodatetaan ja kuivataan tyhjiössä, jolloin saadaan 1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolimaleaatti.

Vastaavasti noudattamalla samaa menetelmää, mutta käyttämällä esimerkkien 1-13 tuotteita vapaina emäksinä valmistettiin näiden vastaavat maleaattisuolat.

Esimerkki 16

Tämä esimerkki valaisee toista keksinnön mukaista menetelmäsovellutusta, jossa yhtenä reagenssina on käytetty alkyyliklooriformiaattia. Tässä esimerkissä 0,8 g metyyliklooriformiaattia lisätään 5 minuutin kuluessa sekoittaen 20°C:ssa seokseen, jossa on 2 g 1-metyyli-2-amino-5-fenyyli-2-imidatsoliinihydrobromidia, 1,4 g natriumbikarbonaattia ja 20 ml asetonia. Lisäyksen päätyttyä seos saa lämmitä huoneen lämpötilaan, ja sitä sekoitetaan huoneen lämpötilassa 16 tuntia. Seos tislataan pieneen tilavuuteen ja siihen lisätään sitten 50 ml vettä. Seos suodatetaan, sakka kootaan, pestään vedellä ja kuivataan, jolloin saadaan 1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolia, joka puhdistetaan uudelleen kiteyttämällä kloroformista.

Vastaavasti noudattamalla samaa menetelmää, mutta käyttämällä lähtöaineina vastaavia 1-alkyyli-2-amino-5-(substituoitufenyyli)-2-imidatsoliinihydrobromideja ja vastaavia alkyyliklooriformiaatteja, valmistetaan esimerkkien 1-10 vapaat emäkset.

Esimerkki 17

Tämä esimerkki valaisee keksinnön menetelmää, jossa käytetään 1-(mono)-alkoksikarbonyyli-S-metyyli-isotioureaa mono- ja bisalkoksikarbonyyliseoksen sijasta. Tässä esimerkissä liuosta, jossa on 2,1 g β -metyyliamino- β -fenyylietyyliamiinidihydrokloridia, 1,64 g natriumasetaattia ja 2,4 g 1-metoksikarbonyyli-S-metyyli-isotioureaa 20 ml:ssa vesipitoista (50 paino-%) metanolia, keitetään hiljalleen palautusjäähdyttämällä. Saatu paksu liete jäähdytetään, suodatetaan ja suodatettu kiinteä tuote pestään sitten metanolilla, jolloin saadaan 1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolia.

Vastaavasti valmistetaan esimerkkien 1-9 vapaat emäkset noudattamalla näiden esimerkkien menetelmiä, mutta korvaamalla esimerkeissä 1-9 käytetyt 1-mono- ja 1,3-bisalkoksikarbonyyli-S-metyyliisotioureseokset vastaavilla 1-alkoksikarbonyyli-S-metyyliisotioureoilla.

Esimerkki 18

Tämä esimerkki valaisee keksinnön mukaista menetelmää 1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-alkoksikarbonyyliaminoimidatsolien valmistamiseksi.

Liuosta, jossa on 0,45 g β -metyyliamino- β -fenyylietyyliamiinidihydrokloridia 3 ml:ssa vettä, käsitellään 0,34 g:lla natriumbikarbonaattia. Seosta sekoitetaan jonkin aikaa ja siihen lisätään liuos, jossa on 0,42 g 1,3-bismetoksikarbonyyli-2-metyylitiotiureaa 5 ml:ssa metanolia. Seosta keitetään palautusjäähdyttämällä noin 2 tuntia, sitten 3 ml metanolia tislataan pois seoksesta. Seos jäähdytetään ja sakka suodatetaan. Valkea kiteinen sakka pestään metanolilla ja vedellä ja kuivataan, jolloin saadaan 1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolia. Vastaavasti noudattamalla yllä esitettyä menetelmää, mutta käyttämällä muita 1,3-bis(alkoksikarbonyyli)-S-metyyliisotioureoita 1,3-bis(metoksikarbonyyli)-S-metyyliisotioureaan sijasta, valmistetaan muita tämän keksinnön yhdisteitä.

Esimerkki 19

Seosta, jossa on 16 g kalsiumsyaanidia, 15 ml etanolia ja 60 ml vettä, sekoitetaan 1,5 tuntia, sitten lisätään 20 minuutin kuluessa 10,7 ml metyyliklooriformiaattia, jolloin lämpötila pide-

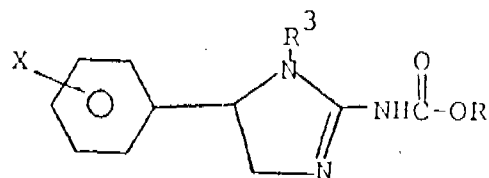
tään 30-40°C:ssa. Seosta sekoitetaan tunnin ajan, sitten seos suodatetaan. Sakka pestään 20 ml:lla vettä. Suodoksen pH säädetään 7:ksi ja siihen lisätään 8 g β -metyyliamino- β -fenyylietyyliamiinidihydrokloridia. Liuosta kuumennetaan 70°C:ssa 16 tuntia. Liuos jäädytetään ja valkea sakka suodatetaan. Sakka pestään vedellä ja kuivataan, jolloin saadaan raakaa 1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolia. Se kiteytetään uudelleen metanoli/kloroformista.

Esimerkki 20

Tämä esimerkki valaisee kaavan I mukaisten vapaiden emästen valmistusta vastaavista happosuoloista saattamalla suola reagoimaan orgaanisen tai epäorgaanisen emäksen kanssa sellaisissa olosuhteissa, jotka ovat sopivia suolan muuttamiseen vapaaksi emäkseksi. Tässä esimerkissä 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-metyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsolihydrokloridi liuotetaan veteen huoneen lämpötilassa. Liuokseen lisätään lievä mooliylimäärä kyllästettyä natriumbikarbonaattiliuosta. Vapaa emäs uutetaan etyyliasetaatilla ja liuotin poistetaan haihduttamalla. Muut tämän keksinnön esimerkeissä 1-19 esitetyt suolamuodossa olevat yhdisteet voidaan muuttaa samalla tavalla vastaaviksi vapaiksi emäksiksi käyttämällä sopivia liuottimia ja emäksiä. Sopivia emäksiä ovat epäorgaaniset emäkset, kuten alkalimetallikarbonaatit tai -bikarbonaatit, alkalimetallialempialkoksidit, alkalimetallihydroksidit, maa-alkalimetallihydroksidit ja näiden seokset, sekä orgaaniset emäkset, kuten pyridiini, trietyyliamiini, diatsabisyklononaani tms.

Patenttivaatimukset.

1. Yleisen kaavan



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R ja R³ ovat toisistaan riippumatta alempi alkyylili, ja R:n ja R³:n yhteenlaskettu hiiliatomien luku on 2-7, ja X on vety, fluori, kloori, bromi, jodi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyylili, hydroksi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkoksi tai trifluorimetyyli, ja tämän farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että X on vety, fluori, kloori tai hydroksi.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että X on vety, hydroksi, metoksi, etoksi, n-propoksi, iso-propoksi, fluori, kloori, bromi, jodi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyylili tai trifluorimetyyli, ja R:n ja R³:n yhteenlaskettu hiiliatomien luku on 2 tai 3.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R ja R³ ovat metyyli.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, joka on 1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että X on fluori tai kloori.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen yhdiste, jossa on 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-fluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

8. Patenttivaatimuksen 6 mukainen yhdiste, joka on 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-fluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

9. Patenttivaatimuksen 6 mukainen yhdiste, joka on 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-fluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

10. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, joka on 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

11. Patenttivaatimuksen 6 mukainen yhdiste, joka on 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(4-kloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

12. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, joka on 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-metyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

13. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, joka on 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-metyylifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

14. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, joka on 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(3-metoksifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

15. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, joka on 1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

16. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, joka on 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-kloorifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

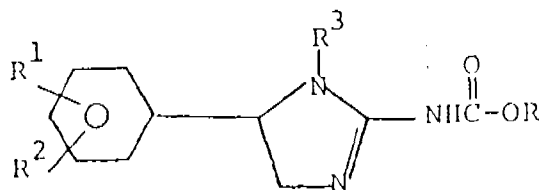
17. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, joka on 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2-fluorifenyyli)-2-etoksikarbonyyliaminoimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

18. Patenttivaatimuksen 3 mukainen yhdiste, joka on 1-etyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

19. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että X on fenyyliarenkaan ortoasemassa oleva bromi tai jodi, ja R:n ja R³:n yhteenlaskettu hiiliatomien luku on 4 tai 5.

20. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että X on fenyyliarenkaan orto- tai para-asemassa oleva metoksi tai etoksi, ja R:n ja R³:n yhteenlaskettu hiiliatomien luku on 4 tai 5.

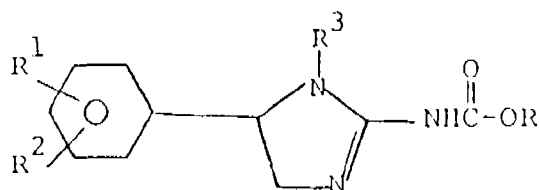
21. Yleisen kaavan



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R ja R³ merkitsevät toisistaan riippumatta alempaa alkyylia, ja R:n ja R³:n yhteenlaskettu hiiliatomien luku on 2-7, R¹ on fenyyliarenkaan 2-asemassa oleva fluori, kloori, bromi, jodi, hydroksi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkoksi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyylitai trifluorimetyyli, ja R² on fenyyliarenkaan 3- tai 5-asemassa ja merkitsee samaa kuin R¹.

22. Patenttivaatimuksen 21 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R:n ja R³:n yhteenlaskettu hiiliatomien luku on 2 tai 3.

23. Yleisen kaavan



mukainen yhdiste, jossa kaavassa R ja R³ merkitsevät toisistaan riippumatta alempaa alkyylia, ja R:n ja R³:n yhteenlaskettu hiiliatomien luku on 2-7, R¹ on fenyyliarenkaan missä tahansa asemassa oleva fluori, kloori, bromi, jodi, hydroksi, metoksi, etoksi tai metyyli, R² on fenyyliarenkaan missä tahansa muussa asemassa ja merkitsee samaa kuin R¹, tai R¹ ja R² voivat yhdessä merkitä fenyyliarenkaan vierekkäisiin asemiin liittynyttä metyleenidiosiä.

24. Patenttivaatimuksen 23 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R¹ ja R² ovat kumpikin fluori, kloori tai hydroksi.

25. Patenttivaatimuksen 24 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R¹ ja R² ovat kumpikin fluori.

26. Patenttivaatimuksen 25 mukainen yhdiste, joka on 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-difluorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

27. Patenttivaatimuksen 24 mukainen yhdiste, joka on 1-metyyli-4,5-dihydro-5-(2,6-dikloorifenyyli)-2-metoksikarbonyyliaminoimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

28. Patenttivaatimuksen 24 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 ja R^2 ovat kumpikin kloori, ja $R:n$ ja $R^3:n$ yhteenlaskettu hiiliatomien luku on 2-5.

29. Patenttivaatimuksen 28 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 on fenyyliarenkaan ortoasemassa.

30. Patenttivaatimuksen 23 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 ja R^2 ovat kumpikin bromi, ja R^1 on fenyyliarenkaan ortoasemassa, ja $R:n$ ja $R^3:n$ yhteenlaskettu hiiliatomien luku on 2-5.

31. Patenttivaatimuksen 30 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että $R:n$ ja $R^3:n$ yhteenlaskettu hiiliatomien luku on 2 tai 3.

32. Patenttivaatimuksen 23 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 ja R^2 ovat kumpikin jodi, ja R^1 on fenyyliarenkaan ortoasemassa, ja $R:n$ ja $R^3:n$ yhteenlaskettu hiiliatomien luku on 2-7.

33. Patenttivaatimuksen 23 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että R^1 ja R^2 ovat kumpikin metyyli, ja $R:n$ ja $R^3:n$ yhteenlaskettu hiiliatomien luku on 2 tai 3.

34. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta.

35. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää patenttivaatimuksen 21 mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta.

36. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää patenttivaatimuksen 23 mukaista yhdistettä ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantaja-ainetta.

37. Menetelmä imettäväisen rauhoittamiseksi tai nukuttamiseksi, t u n n e t t u siitä, että tälle imettäväiselle annetaan tehokas määrä, noin 0,01-300 mg/kg patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä.

38. Menetelmä imettäväisen rauhoittamiseksi tai nukuttamiseksi, t u n n e t t u siitä, että tälle imettäväiselle annetaan tehokas määrä, noin 0,01-300 mg/kg patenttivaatimuksen 21 mukaista yhdistettä.

39. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, joka on 1-metyyli-4,5-dihydro-5-fenyyli-2-isobutoksikarbonyyliaminoimidatsoli tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

40. Menetelmä keskushermoston sairaudesta johtuvan depressio-tilan lieventämiseksi imettäväsillä, t u n n e t t u siitä, että näille imettäväsille annetaan tehokas määrä, noin 0,01- noin 50 mg/kg patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä valittuna seuraavista:

(A) yhdiste, jossa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteinen lukumäärä on 2 tai 3, ja X on vety, fluori, kloori, bromi, jodi, 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyli, trifluorimetyyli, hydroksi tai 1-3 hiiliatomia sisältävä alkoksi;

(B) yhdiste, jossa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteinen lukumäärä on 4-7, ja X on vety, fluori, kloori tai hydroksi;

(C) yhdiste, jossa R ja R³ ovat kumpikin metyyli, ja X on 4-7 hiiliatomia sisältävä alkyyli;

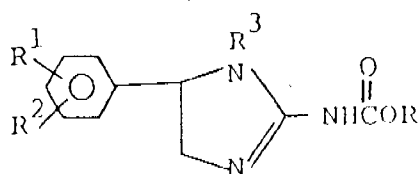
(d) Yhdiste, jossa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteinen lukumäärä on 4, ja X on metyyli, trifluorimetyyli, 2-bromi, 4-bromi, 2-metoksi, 4-metoksi, 2-jodi, 2-metyyli tai 3-metyyli;

(E) yhdiste, jossa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteinen lukumäärä on 5 ja X on 2-bromi, 3-etyyli, 2-metoksi, 4-metoksi, 4-etyyli tai 4-etoksi;

(F) yhdiste, jossa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteinen lukumäärä on 6, ja X on 2-metoksi; ja

(G) yhdisteiden (A)-(F) farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

41. Menetelmä keskushermoston sairaudesta johtuvan depressio-tilan lieventämiseksi imettäväsillä, t u n n e t t u siitä, että näille imettäväsille annetaan tehokas määrä, noin 0,01 - noin 50 mg/kg yhdistettä, jolla on kaava



ja tämä yhdiste on valittu seuraavista:

(A) yhdiste, jossa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteinen lukumäärä on 2-4, ja R¹ ja R² ovat kumpikin bromi, jolloin ainakin toinen bromi on ortoasemassa;

(B) yhdiste, jossa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteinen lukumäärä on 2-7, ja R¹ ja R² ovat yhdessä dikloori, difluori, tai dihydroksi;

(C) yhdiste, jossa R:n ja R²:n yhteinen hiiliatomien lukumäärä on 2 tai 3, ja R¹ ja R² ovat kumpikin metyyli;

(D) yhdiste, jossa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteinen lukumäärä on 2, 3 tai 4, ja R¹ ja R² ovat kumpikin etoksi, jolloin ainakin toinen etoksi on ortoasemassa;

(E) yhdiste, jossa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteinen lukumäärä on 2-6, ja R¹ ja R² ovat kumpikin metoksi;

(F) yhdiste, jossa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteinen lukumäärä on 5, ja R¹ ja R² ovat 2,6-dibromi, 2,5-dimetyyli, 2,5-dibromi, 2,3-dibromi tai 3,5-dimetyyli;

(G) yhdiste, jossa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteinen lukumäärä on 7, ja R¹ ja R² ovat 2,6-dimetoksi;

(H) yhdiste, jossa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteinen lukumäärä on 2-5, ja R¹ ja R² ovat 2,6-dijodi;

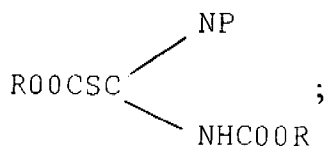
(I) yhdiste, jossa R:n ja R³:n hiiliatomien yhteinen lukumäärä on 7 ja R¹ ja R² merkitsevät 2,6-dimetoksia;

(J) yhdisteiden (A)-(I) farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

42. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että β -alempialkyyliamino- β -(monosubstituoitu- tai substituimatonfenyyl)-etyyliamiinia, jossa on haluttu fenyyli-substituentti, tai sen suolaa, käsitellään reaktiivisissa olosuhteissa jollakin seuraavista:

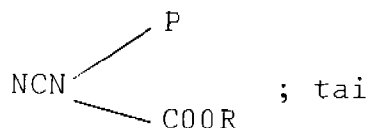
(a) 1-mono- tai 1,3-bis(alempialkoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotiourea, jossa on haluttu alkoksisubstituentti tai näiden seokset;

(b) kaavan



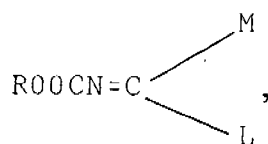
mukainen yhdiste;

(c) kaavan



mukainen yhdiste;

(d) kaava

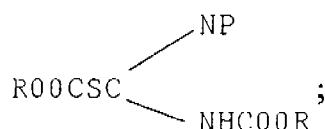


mukainen yhdiste, joissa kaavoissa P on vety tai COOR, R on alempi alkyyli, ja M ja L merkitsevät toisistaan riippumatta klooria, alem-paa alkoksia tai alempaa alkyylitioa, jolloin saadaan vastaava patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste.

43. Menetelmä patenttivaatimuksen 21 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että β -alempialkyyliamino- β -(monosubstituoitu- tai substituoimaton fenyyli)-etyyliamiinia, jossa on haluttu fenyyliisubstituentti, tai sen suolaa käsitellään reaktiivisissa olosuhteissa jollakin seuraavista:

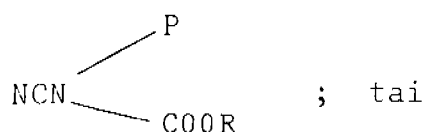
(a) 1-mono- tai 1,3-bis(alempialkoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotiourea, jossa on haluttu alkoksisubstituentti, tai näiden seok-set;

(b) kaavan



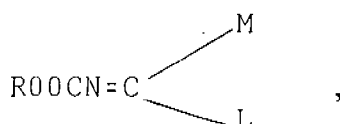
mukainen yhdiste;

(c) kaavan



mukainen yhdiste, tai

(d) kaavan

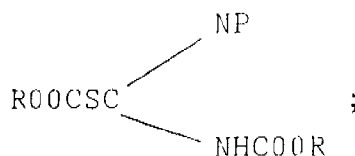


mukainen yhdiste, joissa kaavoissa P on vety tai COOR, R on alempi alkyyli, ja M ja L merkitsevät toisistaan riippumatta klooria, alem-paa alkoksia tai alempaa alkyylitioa, jolloin saadaan vastaava kaavan 21 mukainen yhdiste.

44. Menetelmä patenttivaatimuksen 23 mukaisen yhdisteen valmis-tamiseksi, t u n n e t t u siitä, että β -alempialkyyliamino- β -(monosubstituoitu- tai substituoimaton fenyyli)-etyyliamiinia, jossa on haluttu fenyyliisubstituentti, tai sen suolaa käsitellään reaktiivisissa olosuhteissa jollakin seuraavista:

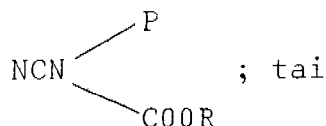
(a) 1-mono- tai 1,3-bis(alempialkoksikarbonyyli)-S-metyyli-isotiourea, jossa on haluttu alkoksisubstituentti tai näiden seok-set,

(b) kaavan



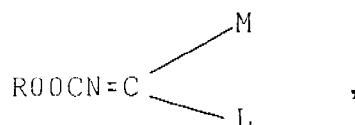
mukainen yhdiste;

(c) kaavan



mukainen yhdiste, tai

(d) kaavan



mukainen yhdiste, joissa kaavoissa P on vety tai COOR, R on alempi alkyyli, ja M ja L merkitsevät toisistaan riippumatta klooria, alempaa alkoksia tai alempaa alkyylitioa, jolloin saadaan vastaava kaavan 23 mukainen yhdiste.

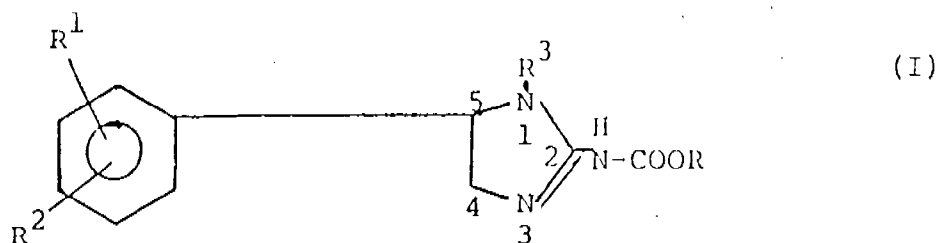
45. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 1-alempialkyyli-2-amino-4,5-dihydro-5-(monosubstituoitu- tai substituoimatonfenyli)-imidatsolia, jossa haluttu fenyyliisubstituentti, tai sen suolaa, käsitellään reaktiivisissa olosuhteissa alemmalla dialkyylidikarbonaatilla tai alkyylidiklooriformiaatilla, joissa on patenttivaatimuksen 1 kaavan R:ää vastaava alkyylisubstituentti, jolloin saadaan vastaava patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste.

46. Menetelmä patenttivaatimuksen 21 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 1-alempialkyyli-2-amino-4,5-dihydro-4-(disubstituoitufenyli)-imidatsolia, jossa on haluttu fenyyliisubstituentti, tai sen suolan käsitellään alemmalla dialkyylidikarbonaatilla tai alkyylidiklooriformiaatilla, joissa on patenttivaatimuksen 21 kaavan R:ää vastaavaa alkyylisubstituentti, jolloin saadaan vastaava patenttivaatimuksen 21 mukainen yhdiste.

47. Menetelmä patenttivaatimuksen 23 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 2-amino-4,5-dihydro-4-(substituoitu- tai substituoimatonfenyli)-imidatsolia, jossa on haluttu fenyyliisubstituentti, tai sen suolaa käsitellään reaktiivisissa olosuhteissa alemmalla dialkyylidikarbonaatilla tai alkyylidiklooriformiaatilla, jossa on patenttivaatimuksen 23 kaavan R:ää vastaavaa

alkyyli substituentti, jolloin saadaan vastaava patenttivaatimuksen 23 mukainen yhdiste.

48. Menetelmä kaavan



mukaisen yhdisteen, joka on mahdollisesti optisesti aktiivisena isomeerina, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suola valmistamiseksi, jossa kaavassa R ja R³ ovat toisistaan riippumatta alempialkyyli ja R:n ja R³:n hiiliatomien yhteenlaskettu luku on 2-7, ja

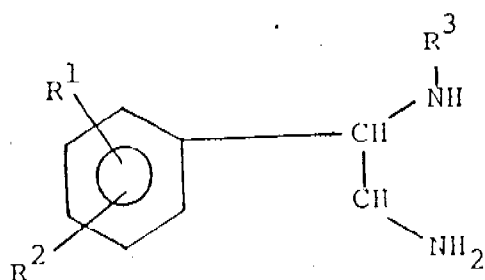
(A) R¹ on vety ja R² on vety, fluori, kloori, bromi, jodi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli, hydroksi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkoksi tai trifluorimetyyli, tai

(B) R¹ on fenyyli renkaan 2-asemassa ja on fluori, kloori, bromi, jodi, hydroksi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkoksi, 1-6 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai trifluorimetyyli, ja R² merkitsee samaa kuin R¹, mutta on fenyyli renkaan 3- tai 5-asemassa, tai

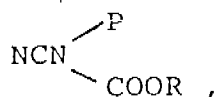
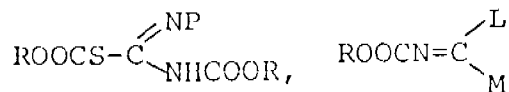
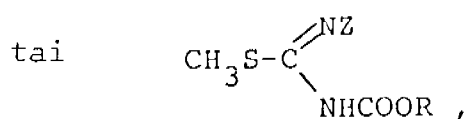
(C) R¹ on fenyyli renkaan missä tahansa asemassa oleva fluori, kloori, bromi, jodi, hydroksi, metoksi, etoksi tai metyyli, ja R² merkitsee samaa kuin R¹ ja on missä tahansa muussa asemassa fenyyli renkaassa, tai

(D) R¹ ja R² merkitsevät yhdessä metyleenidiosi fenyyli renkaan vierekkäisissä asemissa, t u n n e t t u siitä, että suoritetaan yksi tai useampi seuraavista reaktiovaiheista:

(a) käsitellään mahdollisesti optisesti aktiivisena isomeerina olevaa kaavan

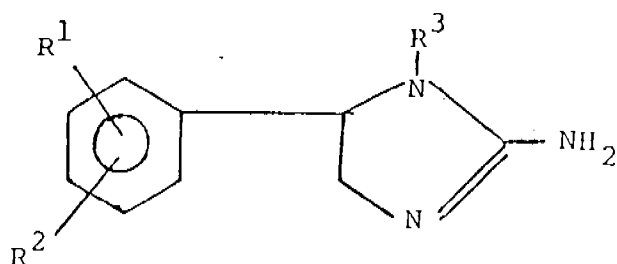


mukaista yhdistettä tai sen suolaa yhdisteellä, jolla on kaava

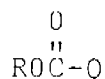


joissa kaavoissa R, R¹, R² ja R³ merkitsevät yllä esitettyä, ja Z on vety tai sama kuin ryhmä -COOR, ja L ja M merkitsevät toisistaan riippumatta klooria, alempaa alkoksia tai alempaa alkyyliä, ja P on vety tai sama kuin ryhmä -COOR;

(b) käsitellään mahdollisesti optisena aktiivisena isomeerina olevaa kaavan

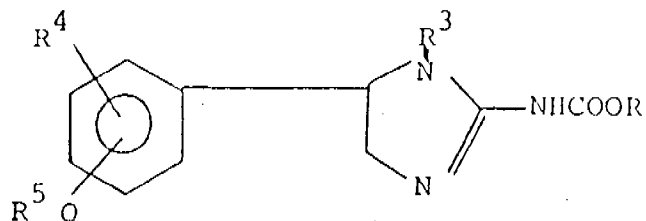


mukaista yhdistettä tai sen happoadditiosuolaa yhdisteellä, jolla on kaava



jossa R, R¹, R² ja R³ merkitsevät samaa kuin yllä, ja Q on kloori tai sama kuin ryhmä -OR;

(c) kaavan

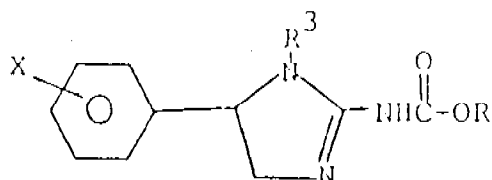


mukainen yhdiste, jossa R ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä ja R^4 on vety tai ryhmä $-OR^6$, jossa R^6 on happea suojaava ryhmä, ja R^5 on happea suojaava ryhmä, saatetaan kosketuksiin vedyn kanssa sopivan katalysaattorin läsnäollessa inertissä liuottimessa hapen suojaryhmien korvaamiseksi vedyllä, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R ja R^3 merkitsevät samaa kuin yllä, ja R^1 on vety tai hydroksi, ja R^2 on hydroksi, tai

(d) kaavan I mukainen yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi, tai kaavan I mukaisen yhdisteen suola muutetaan kaavan I mukaiseksi vapaaksi emäkseksi.

Patentkrav:

1. Förening vald bland sådana med formeln



vari R och R³ vardera oberoende av varandra är lägre alkyl och sammanlagda antalet kolatomer i R och R³ är ett heltal från två till sju, och X är väte, fluor klor, brom, jod, alkyl med 1-6 kolatomer, hydroxi, alkoxi med 1-6 kolatomer, eller trifluormetyl, jämte de farmaceutiskt godtagbara salterna därav.

2. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att X är väte, fluor, klor eller hydroxi.

3. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att X är väte, hydroxi, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, fluor, klor, brom, jod, alkyl med 1-6 kolatomer eller trifluormetyl och sammanlagda antalet kolatomer i R och R³ är 2 eller 3.

4. Förening enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att vardera R och R³ är metyl.

5. Förening enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a d därav, att föreningen valts från gruppen 1-metyl-4,5-dihydro-5-fenyl-2-metoxikarbonyl-aminoimidazol och de farmaceutiskt godtagbara salterna därav.

6. Förening enligt patentkravet 4, k ä n n e t e c k n a d därav, att X är fluor eller klor.

7. Förening enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a d därav, att den valts från gruppen 1-metyl-4,5-dihydro-5-(2-fluorfenyl)-2-metoxikarbonylaminoimidazol och de farmaceutiskt godtagbara salterna därav.

8. Förening enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a d därav, att den valts från gruppen 1-metyl-4,5-dihydro-5-(3-fluorfenyl)-2-metoxikarbonylaminoimidazol och de farmaceutiskt godtagbara salterna därav.

9. Förening enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a d därav, att den valts från gruppen 1-metyl-4,5-dihydro-5-(4-fluorfenyl)

-2-metoxikarbonylaminoimidazol och de farmaceutiskt godtagbara salterna därav.

10. Förening enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a d därav, att den valts från gruppen 1-metyl-4,5-dihydro-5-(2-klorfenyl)-2-metoxikarbonylaminoimidazol och de farmaceutiskt godtagbara salterna därav.

11. Förening enligt patentkravet 6, k ä n n e t e c k n a d därav, att den valts från gruppen 1-metyl-4,5-dihydro-5-(4-klorfenyl)-2-metoxikarbonylaminoimidazol och de farmaceutiskt godtagbara salterna därav.

12. Förening enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att den valts från gruppen 1-metyl-4,5-dihydro-5-(2-metylfenyl)-2-metoxikarbonylaminoimidazol och de farmaceutiskt godtagbara salterna därav.

13. Förening enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att den valts från gruppen 1-metyl-4,5-dihydro-5-(3-metylfenyl)-2-metoxikarbonylaminoimidazol och de farmaceutiskt godtagbara salterna därav.

14. Förening enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att den valts från gruppen 1-metyl-4,5-dihydro-5-(3-metoxifenyl)-2-metoxikarbonylaminoimidazol och de farmaceutiskt godtagbara salterna därav.

15. Förening enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att den valts från gruppen 1-metyl-4,5-dihydro-5-fenyl-2-etoxikarbonylaminoimidazol och de farmaceutiskt godtagbara salterna därav.

16. Förening enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att den valts från gruppen 1-metyl-4,5-dihydro-5-(2-klorfenyl)-2-etoxikarbonylaminoimidazol och de farmaceutiskt godtagbara salterna därav.

17. Förening enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att den valts från gruppen 1-metyl-4,5-dihydro-5-(2-fluorfenyl)-2-etoxikarbonylaminoimidazol och de farmaceutiskt godtagbara salterna därav.

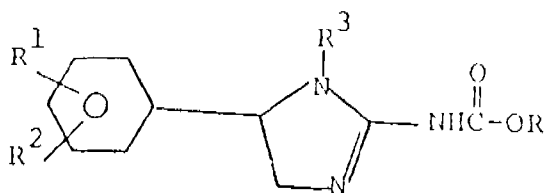
18. Förening enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att den valts från gruppen 1-etyl-4,5-dihydro-5-fenyl-2-metoxikarbonylaminoimidazol och de farmaceutiskt godtagbara salterna därav.

19. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d

därav, att X är brom eller jod i orteställning av fenylringen och att sammanlagda antalet kolatomer i R och R³ är 4 eller 5.

20. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att X är metoxi eller etoxi i orto- eller para-ställning av fenylringen och att sammanlagda antalet kolatomer i R och R³ är 4 eller 5.

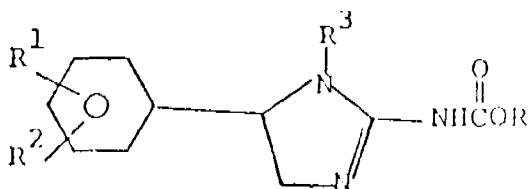
21. Förening vald bland sådana med formeln



vari R och R³ vardera oberoende av varandra är lägre alkyl och sammanlagda antalet kolatomer i R och R³ är ett heltal från två till sju; R¹ befinner sig i två ställning av fenylringen och är vald från gruppen fluor, klor, brom, jod, hydroxi, alkoxi med 1-6 kolatomer, alkyl med 1-6 kolatomer och trifluormetyl; och R² är samma som R¹ men befinner sig i 3- eller 5-ställning på fenylringen.

22. Förening enligt patentkravet 21, k ä n n e t e c k n a d därav, att sammanlagda antalet kolatomer i R och R³ är 3 eller 3.

23. Förening vald bland sådana med formeln



vari R och R³ vardera oberoende av varandra är lägre alkyl och sammanlagda antalet kolatomer i R och R³ är ett heltal från två till sju; R¹ är fluor, klor, brom, jod, hydroxi, metoxi etoxi eller metyl i någon ställning på fenylringen; R² är samma som R¹ och befinner sig i någon annan ställning på fenylringen;

och R^1 och R^2 tagna tillsammans kan vara metylendioxi i närliggande ställningar på fenytringen.

24. Förening enligt patentkravet 23, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 och R^2 är vardera fluor, klor eller hydroxi.

25. Förening enligt patentkravet 24, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 och R^2 vardera är fluor.

26. Förening enligt patentkravet 25, k ä n n e t e c k n a d därav, att den valts från gruppen 1-metyl-4,5-dihydro-5-(2,6difluorofenyl)-2-metoxikarbonylaminoimidazol och de farmaceutiskt godtagbara salterna därav.

27. Förening enligt patentkravet 24, k ä n n e t e c k n a d därav, att den valts från gruppen 1-metyl-4,5-dihydro-5-(2,5-diklorfenyl)-2-metoxikarbonylaminoimidazol och de farmaceutiskt godtagbara salterna därav.

28. Förening enligt patentkravet 24, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 och R^2 vardera är klor och sammanlagda antalet kolatomer i R och R^3 är 2-5.

29. Förening enligt patentkravet 28, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 befinner sig i orto-ställning på fenytringen.

30. Förening enligt patentkravet 23, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 och R^2 vardera är brom med R^1 i orto-ställning på fenytringen och att sammanlagda antalet kolatomer i R och R^3 är 2-5.

31. Förening enligt patentkravet 30, k ä n n e t e c k n a d därav, att sammanlagda antalet kolatomer i R och R^3 är 2 eller 3.

32. Förening enligt patentkravet 23, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 och R^2 vardera är jod i ortoställning på fenytringen och att sammanlagda antalet kolatomer i R och R^3 är ett heltal från två till sju.

33. Förening enligt patentkravet 23, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 och R^2 vardera är metyl och att sammanlagda antalet kolatomer i R och R^3 är 2 eller 3.

34. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k n a d därav, att den omfattar en förening enligt patentkravet 1 och en farmaceutiskt godtagbar bärare.

35. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k n a d därav, att den omfattar en förening enligt patentkravet 21 och en farmaceutiskt godtagbar bärare.

36. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k n a d därav, att den omfattar en förening enligt patentkravet 23 och en farmaceutiskt godtagbar bärare.

37. Förfarande för lugnande av ett däggdjur, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar administrerande av en effektiv mängd på ca. 0,01 - 300 mg/kg av föreningen enligt patentkravet 1 åt nämnda däggdjur.

38. Förfarande för lugnande av ett däggdjur, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar administrerande av en effektiv mängd på ca. 0,01 - 300 mg/kg av föreningen enligt patentkravet 21 åt nämnda däggdjur.

39. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den valts från gruppen 1-metyl-4,5-dihydro-5-fenyl-2-isobutoxikarbonylaminoimidazol och de farmaceutiskt godtagbar salterna därav.

40. Sätt att lindra för det centrala nervsystemet etiopatiska depressionstillstånd hos däggdjur, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar administrerande åt nämnda däggdjur en effektiv mängd på ca 0,01 - 50 mg/kg av föreningen enligt patentkravet 1, vilken förening väljs från gruppen bestående av

(A) en förening, vari totalantalet kolatomer i R och R³ tillsammans utgör 2 eller 3 och X är väte, fluor, klor, brom, jod alkyl med 1-3 kolatomer, trifluormetyl, hydroxi eller alkoxi med 1-3 kolatomer;

(B) en förening vari sammanlagda antalet kolatomer i R och R³ är ett heltal från 4 till 7 och X är väte, fluor klor eller hydroxi;

(C) en förening, vari R och R³ vardera är metyl och X är alkyl med 4-7 kolatomer;

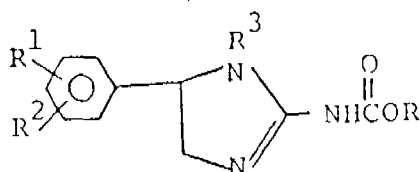
(D) en förening, vari sammanlagda antalet kolatomer i R och R³ är 4 och X är metyl, trifluormetyl, 2-brom, 4-brom 2-metoxi, 4-metoxi; 2-jod, 2-metyl eller 3-metyl;

(E) en förening, vari sammanlagda antalet kolatomer i R och R³ är 5 och X är 2-brom, 3-etyl, 2-metoxi, 4-metoxi, 4-etyl eller 4-etoxi;

(F) En förening, vari sammanlagda antalet kolatomer i R och R³ är 6 och X är 2-metoxi; och

(G) de farmaceutiskt godtagbara salterna av föreningar enligt (A)-(F).

41. Sätt att lindra för det centrala nervsystemet etiopatiska depressionstillstånd hos däggdjur, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar administrerande åt nämnda däggdjur en effektiv mängd på 0,01 - 50 mg/kg av en förening med formeln



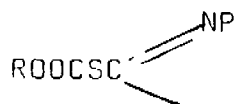
varvid nämnda förening är vald från gruppen bestående av

- (A) en förening, var sammanlagda antalet kolatomer i R och R^3 är 2-4 och vardera R^1 och R^2 är brom samt åtminstone en bromatom befinner sig i orto-ställning;
- (B) en förening, vari sammanlagda antalet kolatomer i R och R^3 är 2-7 och R^1 och R^2 tillsammans är diklor, difluor eller dihydroxi;
- (C) en förening, vari sammanlagda antalet kolatomer i R och R^3 är 2 eller 3 och R^1 och R^2 vardera är metyl;
- (D) en förening, vari sammanlagda antalet kolatomer i R och R^3 är 2, 3 eller 4 och vardera R^1 och R^2 är etoxi samt åtminstone en etoxi befinner sig i orto-ställning;
- (E) en förening, vari sammanlagda antalet kolatomer i R och R^3 är 2-6 och vardera R^1 och R^2 är metoxi;
- (F) en förening, vari sammanlagda antalet kolatomer i R och R^3 är 5 och R^1 och R^2 är 2,6-dibrom, 2,5-dimetyl, 2,5-dibrom, 2,3-dibrom, 2,5-dimetyl eller 3,5-dimetyl;
- (G) en förening, vari sammanlagda antalet kolatomer i R och R^3 är 7 och R och R^2 är 2,6-dimetoxi;
- (H) en förening, vari sammanlagda antalet kolatomer i R och R^3 är 2-5 och R^1 och R^2 är 2,6-dijod;
- (I) en förening vari sammanlagda antalet kolatomer i R och R^3 är 7 och R^1 och R^2 är 2,6-dimetoxi; och
- (J) de farmaceutiskt godtagbara salterna av föreningar enligt (A)-(I).

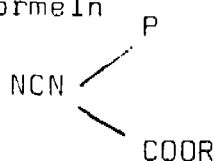
42. Förfarande för framställning av föreningen enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar behandlande av α -lägre-alkylamino- β -(mono-substituerad eller osubstituerad fenyl)-etylamin, eller salter därav innehållande den önskade fenylsubstituenten med

(a) 1-mono- eller 1,3-bis(lägre alkokikarbonyl)-S-metylisotiourea eller blandningar därav innehållande den önskade alkokisubstituenten;

(b) en förening med formeln

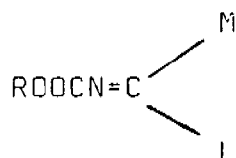


(c) en förening med formeln



eller

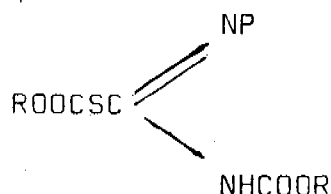
(d) en förening med formeln



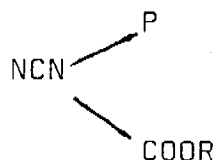
vari P är väte eller COOR, R är lägre alkyl, och M och L är oberoende av varandra klor, lägre alkoxi eller lägre alkyltio, under reaktiva förhållanden för avgivande av motsvarande förening enligt patentkravet

43. Förfarande för framställning av föreningen enligt patentkravet 21, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar behandlande av β -lägre-alkylamino- β -(mono-substituerad eller osubstituerad fenyl)-etylamin, eller salter därav, innehållande den önskade fenylsubstituenten med

- (a) 1-mono- eller 1,3-bis(lägre alkoxikarbonyl)-S-metylisotiourea eller blandningar därav innehållande den önskade alkoxisubstituenten;
- (b) en förening med formeln

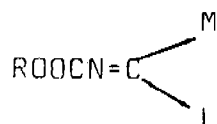


- (c) en förening med formeln



eller

- (d) en förening med formeln

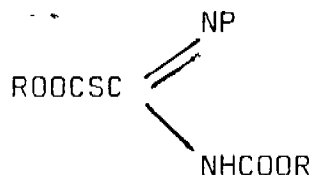


vari P är väte eller COOR, R är lägre alkyl, och M och L är oberoende av varandra klor, lägre alkoxi eller lägre alkyltio, under reaktiva förhållanden för avgivande av motsvarande förening enligt patentkravet 21.

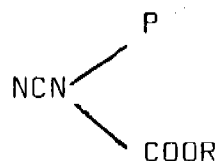
44. Förfarande för framställning av föreningen enligt patentkravet 23, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar behandlande av β -lägre-alkylamino- β -(mono-substituerad eller osubstituerad fenyl)-etylamin, eller salter därav innehållande den önskade fenylsubstituenten med

(a) 1-mono- eller 1,3-bis(lägre alkoxikarbonyl)-S-metylisotiourea eller blandningar därav innehållande den önskade alkoxisubstituenten;

(b) en förening med formeln

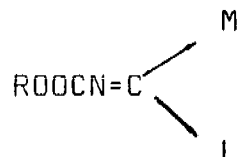


(c) en förening med formeln



eller

(d) en förening med formeln



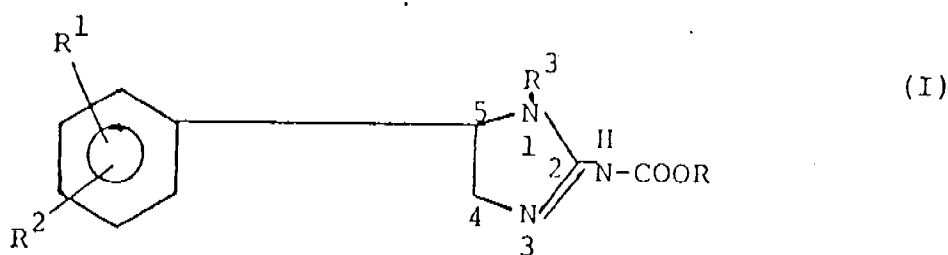
vari P är väte eller COOR, R är lägre alkyl, och M och L är oberoende av varandra lägre alkoxi eller lägre alkyltio, under reaktiva förhållanden för avgivande av motsvarande förening enligt patentkravet 23.

45. Förfarande för framställning av föreningen enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar behandlande av 1-lägre-alkyl-2-amino-4,5-dihydro-4-(mono-substituerad eller osubstituerad fenyl)-imidazol, eller salt därav med den önskade fenylsubstituenten, med ett lägre dialkylkarbonat eller alkylkloroformat innehållande önskad alkyl substituent i motsvarighet med R i formeln enligt patentkravet 1, under reaktiva förhållanden för avgivande av motsvarande förening enligt patentkravet 1.

46. Förfarande för framställning av föreningen enligt patentkravet 21, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar behandlande av 1-lägre alkyl-2-amino-4,5-dihydro-4-(disubstituerad fenyl)-imidazol, eller salt därav innehållande önskad fenylsubstituent eller alkylkloroformat innehållande önskad alkyl substituent i motsvarighet med R i formeln enligt patentkravet 21, under reaktiva förhållanden för avgivande av motsvarande förening enligt patentkravet 21.

47. Förfarande för framställning av föreningen enligt patentkravet 23, k ä n n e t e c k n a t därav, att det omfattar behandlande av 2-amino-4,5-dihydro-4-(substituerad eller osubstituerade fenyl)-imidazol, eller salt därav innehållande önskad fenylsubstituent med ett lägre dialkylkarbonat, eller alkylkloroformat, innehållande önskad alkyl substituent i motsvarighet med R i formeln enligt patentkravet 23, under reaktiva förhållande för avgivande av motsvarande förening enligt patentkravet 23.

48. Förfarande för framställning av en förening med formeln



valfritt i form av en optiskt aktiv isomer, eller ett farmaceutiskt godtagbart salt därav; varvid R och R³ vardera oberoende av varandra är lägre alkyl och sammanlagda antalet kolatomer i R och R³ utgör ett heltal från 2-7, och

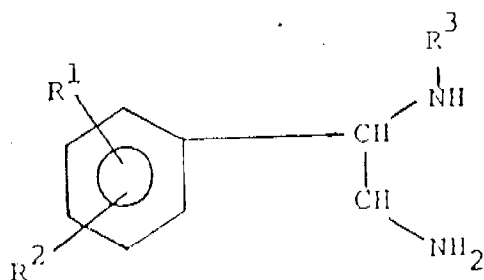
(A) R¹ är väte och R² är väte fluor, klor, brom, jod, alkyl med 1-6 kolatomer, hydroxi, alkoxi med 1-6 kolatomer; eller

(B) R¹ befinner sig i 2-ställning på fenylringen och är vald bland fluor, klor, brom, jod, hydroxi alkoxi med 1-6 kolatomer, alkyl med 1-6 kolatomer, och trifluormetyl och R² är samma som R¹ med befinner sig i 3- eller 5-ställning på fenylringen;

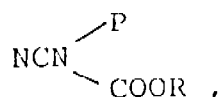
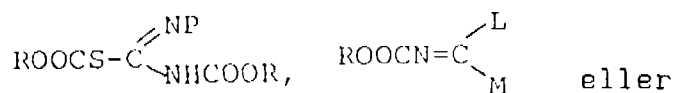
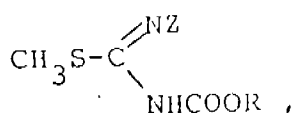
(C) R¹ är fluor, klor, brom, jod, hydroxi metoxi etoxi eller metyl i någon ställning på fenylringen och R² är samma som R¹ och befinner sig i någon annan ställning på fenylringen; eller

(D) R¹ och R² tagna tillsammans kan vara metylendioxi i närliggande ställningar på fenylringen;

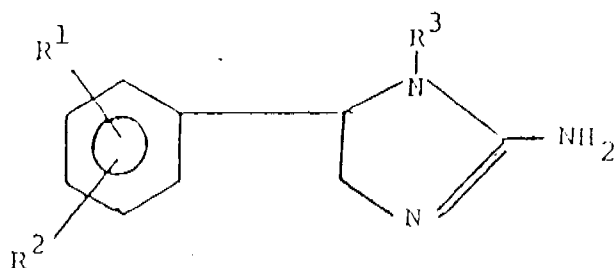
k ä n n e t e c k n a t därav, att förfarande omfattar steg för (a) behandlande av en förening med formeln



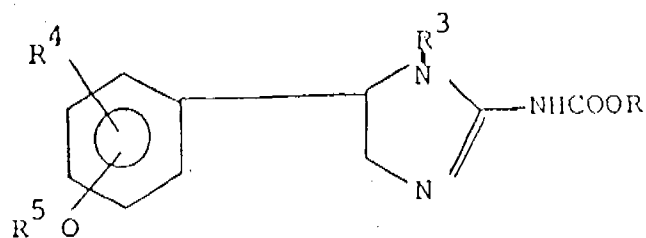
eventuellt i form av en optiskt aktiv isomer, eller ett salt därav, med en förening med formlerna



vari R, R¹, R² och R³ har ovan angivna betydelser och Z är väte eller lika med -COOR, och L och M är oberoende av varandra klor, lägre alkoxi eller lägre alkyltio, och P är väte eller lika med gruppen -COOR;
(b) behandlande av en förening med formeln



valfritt i form av en optiskt aktiv isomer eller ett syraadditionssalt därav, med en förening med formeln ROC-Q , vari R, R¹, R² och R³ har ovan angivna betydelser och Q är klor eller lika med gruppen -OR;
(c) kontaktande av en förening med formeln



vari R och R^3 har ovan angivna betydelser och R^4 är väte eller gruppen $-OR^6$, vari R^6 är en syreskyddande grupp och R^5 är en syreskyddande grupp, med väte i närvaro av en lämplig katalysator i ett inert lösningsmedel för ersättande av en syreskyddande grupp med väte för avgivande av en förening med formeln I, vari R och R^3 har ovan angivna betydelse och R^1 är väte eller hydroxi och R^2 är hydroxi; eller (d) omvandlande av en förening med formeln I till dess farmaceutiskt godtagbara salt, eller omvandlande av ett salt av föreningen med formeln I till den fria basen av formel I.