



331788

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

a favor de:

C.H. BOEHRINGER SOHN, de nacionalidad alemana, residente en Ingelheim am Rhein (República Federal Alemana), por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DEL 2-(2-HALOGENANILINO)-1,3-DIAZACICLOPENTENO-(2) CON ACCION SEDANTE Y DEPRESORA DE LA PRESION SANGUINEA".

-----

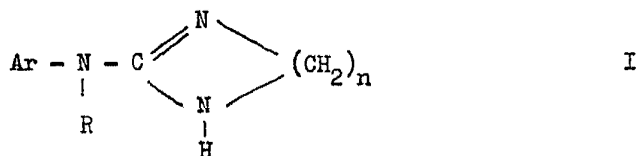
Memoria descriptiva

Se sabe ya que ciertos grupos de 2-arilamino-1,3-diazaciclopenteno-(2) son activos desde el punto de vista farmacológico. Así, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos N° 2.899.426, columna 1, se dice que los 2-naftilamino-1,3-diazaciclopentenos sustituidos pueden tener acción tanto elevadora como también depresora de la presión sanguínea. En esta patente americana no se dice nada acerca de una acción farmacológica de otros 2-arilamino-1,3-diazaciclopentenos-(2) descritos en ella; para tales compuestos se indica solamente una acción aceleradora de la vulcanización.

Por la memoria de la patente belga N° 623.305 se sabe además que sustancias de la fórmula general

5

10



15

20

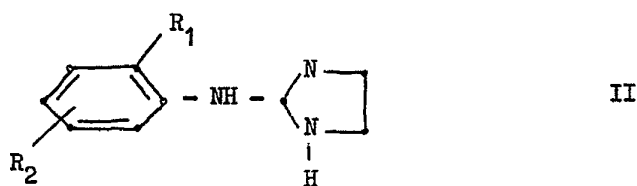
25

30

en la que Ar significa un resto arilo eventualmente sustituido una o más veces, R es hidrógeno o alcoholo inferior y n es el número 2 o el 3, poseen valiosas propiedades vasoconstrictoras y enderezadoras del pelo que hacen que parezcan apropiados para su empleo en medicamentos contra los catarros y como productos auxiliares para el afeitado. Por consiguiente, las sustancias descritas en esta patente belga han sido probadas en cuanto a su acción sobre los vasos periféricos de la mucosa nasal y han mostrado entonces una acción constrictora de los vasos.

Se ha descubierto ahora de manera sorprendente que una pequeña parte de los compuestos abarcados por la fórmula general de la patente belga 623.305 son muy activos como depresores de la presión sanguínea y, a este respecto, su acción es incluso superior a la de los naftilamino-1,3-diazaciclopentenos-(2) conocidos como hipotensores por la patente de los EE.UU. Nº 2.899.426. Se trata, a este respecto, de derivados del 2-(2-halogenoanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) que, además de un átomo de halógeno en posición o del núcleo fenílico, tienen otro sustituyente halógeno o un sustituyente que se comporte como el halógeno desde el punto de vista farmacológico. Pueden agruparse en la siguiente fórmula general II:

35



40

donde R<sub>1</sub> significa flúor, cloro o bromo y R<sub>2</sub> significa flúor, cloro, bromo, el grupo trifluorometilo o el grupo nitrilo en posiciones 3, 4 ó 5 del núcleo fenilo, quedando exceptuados el 2-(2,4-dicloroanilino)-, el 2-(2,5-dicloroanilino)- y el 2-(2-flúor-4-cloro-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2).



45 Los compuestos de la fórmula II no han sido descritos en la patente belga Nº 623.305. Pero tampoco podía deducirse, ni de la patente americana 2.899.426, ni de la belga 623.305, el conocimiento de que precisamente en la clase de los 2-(2-halógenoanilino)-1,3-diazaciclopentenos-(2), por doble sustitución del núcleo fenilo con sustituyentes netamente determinados en posiciones netamente definidas, podían obtenerse compuestos con fuerte actividad hipotensora.

50 En el ensayo farmacológico de los compuestos de acuerdo con el invento se obtuvieron los siguientes resultados:

1. Ensayos con animales

55 Como animales de ensayo se utilizaron conejos bajo narcosis con uretano, cuya presión sanguínea fué registrada en sangre en la arteria carótida con un manómetro de mercurio. La aportación de las sustancias se realizó por vía intravenosa. Como sustancia testigo sirvió el conocido medicamento "Guanethidin" depresor de la presión sanguínea.

60

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Acción comparada con Guanethidin = 1	Dosis empleada comparada con Guanethidin = 1	DL <sub>50</sub> s.d. mg/kg. ratón	Indice terapéutico = DL <sub>50</sub> : columna 4
2-Cl	3-Cl	90	0,0111	142,5	12 800
2-Cl	4-CF <sub>3</sub>	48	0,0208	135,0	6 480
2-Br	5-Cl	25	0,0400	125,0	3 130
2-Cl	4-F	23	0,0435	251,5	5 780
70 2-Br	4-Br	11	0,0908	117,5	1 295
Guanethidin		1	1	470	470

65

2. Ensayos sobre seres humanos.

75 La acción depresora de la presión sanguínea de las sustancias de acuerdo con el invento puede demostrarse de modo sorprendente, no sólo en hipertensos, sino también en personas de ensayo sanas con presión sanguínea normal, así como en hipotensos. La mayor parte de los productos depresores de la presión sanguínea empleados en terapéutica no muestran, por contra, absolutamente ninguna acción en los dos grupos últimamente citados o actúan

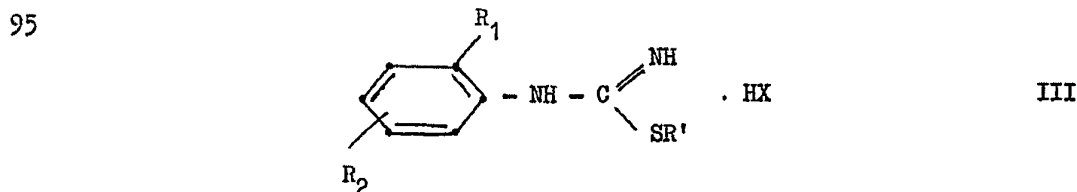


sólo en el caso de una sobredosis extrema.

80 Algunos de los compuestos de acuerdo con el invento poseen además una acción sedante que, de un caso a otro, es cuantitativamente variable pero que se pone de manifiesto claramente por lo común con dosis de acción depresora de la presión sanguínea en la zona terapéutica. Así, con 0,2 mg de 2-(2,3-diclorofenil-amino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) se consiguió una acción sedante que duró 5 horas, mientras que administrando 0,8 - 85 1,5 mg esta acción se mantuvo durante más de 24 horas. Las sustancias provocaron un sueño prolongado, del cual, sin embargo, el durmiente pudo ser despertado en cualquier momento; esto significa una considerable ventaja frente a los somníferos comerciales, por ejemplo, los barbituratos.

90 Los compuestos de acuerdo con el invento pueden prepararse según todos los procedimientos usuales para la obtención de 2-arilamino-1,3-diazaciclopentenos. En especial, han dado buenos resultados los siguientes:

1) Reacción de una sal de isotiuronio de la fórmula general



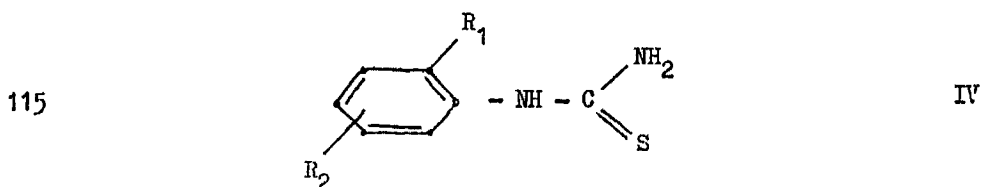
100 donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen las significaciones antes indicadas,  $R'$  significa un resto alcohilo inferior y X es el anión de un ácido, preferiblemente de un hidrácido halogenado, con etilendiamina.

105 La reacción puede llevarse a cabo tanto sin como con disolvente; si se añaden disolventes, la reacción transcurre ciertamente con mayor suavidad, pero resultan entonces tiempos de reacción más largos.

110 La sal de isotiuronio de la fórmula III precisa en cada caso como material de partida puede prepararse del modo usual por calentamiento de un derivado de tiourea, obtenido a partir de una 2-halógenoanilina correspondientemente sustituida con rodanuro de amonio (véase Houben Weyl, vol 9, pág. 887) con un reactivo de alcoholación, como un haluro de alcohilo o sulfato de dialcohilo.



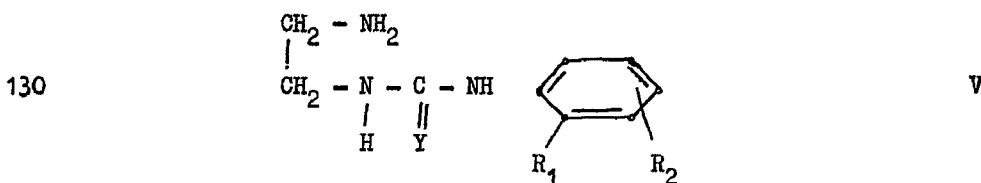
2) Reacción de un derivado de tiourea de la fórmula



donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen las significaciones antes indicadas, con etilendiamina. En esta variante, se calientan juntos los dos participantes de la reacción, preferiblemente con vacío, empleándose adecuadamente un exceso de la etilendiamina.

120 El derivado de tiourea de la fórmula IV, como ya se ha indicado, puede prepararse a partir de una 2-halógenoanilina correspondientemente sustituida y rodanuro de amonio.

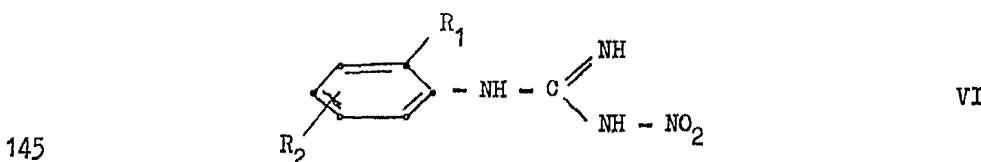
125 3) Otro método para la preparación de los derivados de la fórmula II consiste en el cierre de anillo por pirólisis de una N-fenil-N'-(beta-aminoetil)-urea o tiourea correspondientemente sustituida de la fórmula



donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen las significaciones arriba indicadas e Y es un átomo de oxígeno o de azufre.

135 Los compuestos de partida necesarios pueden obtenerse por la reacción de un isocianato de fenilo o de un isotiocianato de fenilo con etilendiamina, como se ha indicado en Journal of Org. Chemistry, vol. 24, pág. 818 (1959).

140 4) Se puede, además, partir de una fenilnitroguanidina correspondientemente sustituida de la fórmula general





donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen las significaciones antes indicadas y hacer reaccionar la misma con etilendiamina o una de sus sales.

Esta reacción se lleva a cabo de preferencia empleando un disolvente apropiado y calentando a temperatura de reflujo.

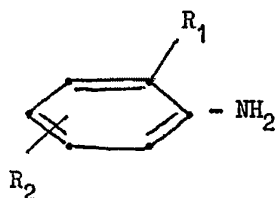
150

Las nitroguanidinas de la fórmula general VI pueden obtenerse por reacción de las anilinas correspondientemente sustituidas con N-metil-N-nitroso-N'-nitroguanidina, preferiblemente empleando un disolvente polar, a temperaturas entre la ambiente y la de reflujo, de acuerdo con las indicaciones en Journal American Chemical Society, vol. 69, pág. 3023 (1947).

155

5) Otro procedimiento de preparación se refiere a la reacción de una anilina de la fórmula general

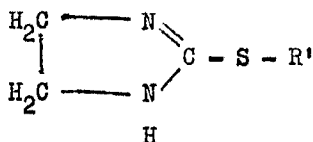
160



VII

donde  $R_1$  y  $R_2$  poseen las significaciones antes indicadas, con una 2-alcohol mercaptoimidazolina de la fórmula general

165



VIII

170

donde  $R'$  significa un resto alcoholo inferior. Pueden trabajarse entonces en presencia o en ausencia de un disolvente apropiado. Es importante que se elija una temperatura suficientemente alta para poder escindir el mercaptano que se produce. En general, las temperaturas necesarias para ello están entre 100 y 150°. Sin embargo, en casos aislados, puede ocurrir que la mezcla de reacción tenga que calentarse hasta unos 200°.

175

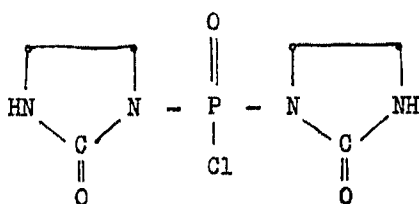
Las 2-alcoholmercaptoimidazolinas empleadas como sustancias de partida pueden obtenerse de modo conocido por alcoholación de las correspondientes etilentioureas (véase Organic Syntheses, III, pág. 394).



1967.

6) Según el invento, es también posible llegar a los productos finales deseados calentando un cloruro de bis-(2-oxo-1-imidazolidinil)-fosfina de la fórmula

180



IX

185

con una anilina de la fórmula VII en un disolvente apropiado, por ejemplo xileno, a unos 110-180°.

El correspondiente cloruro de bis-(2-oxo-1-imidazolidinil)-fosfina necesario como compuesto de partida para esta reacción se obtiene por la reacción de una correspondiente imidazolin-1-ona con pentacloruro de fósforo en cloroformo como disolvente a una temperatura de unos 20-40° (véase Bull. Soc. Chim. France 1961, pág. 2114 y siguientes).

Se prefieren especialmente los siguientes compuestos:

195

2-(2,3-dicloroanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

2-(2-cloro-3-fluoroanilino)-diazaciclopenteno-(2)

2-(2-cloro-4-fluoroanilino)-diazaciclopenteno-(2)

2-(2-cloro-5-fluoroanilino)-diazaciclopenteno-(2)

2-(2-cloro-3-bromoanilino)-diazaciclopenteno-(2)

2-(2-cloro-4-bromoanilino)-diazaciclopenteno-(2)

200

2-(2-cloro-5-bromoanilino)-diazaciclopenteno-(2)

2-(2-cloro-3-trifluorometilnilino)-diazaciclopenteno-(2)

2-(2-cloro-4-trifluorometilnilino)-diazaciclopenteno-(2)

2-(2-cloro-5-trifluorometilnilino)-diazaciclopenteno-(2)

2-(2,3-dibromoanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

205

2-(2,4-dibromoanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

2-(2,5-dibromoanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

2-(2-bromo-5-cloroanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

2-(2-bromo-3-fluoroanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

2-(2-bromo-4-fluoroanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

210

2-(2-bromo-5-fluoroanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)



- 2-(2-bromo-3-trifluorometil-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)
- 2-(2-bromo-4-trifluorometil-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)
- 2-(2-bromo-5-trifluorometil-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)
- 2-(2,4-difluoroanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)
- 215 2-(2,5-difluoroanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)
- 2-(2-cloro-4-nitriloanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

Los ejemplos siguientes explican el invento, sin limitarlo, sin embargo.

Ejemplo 1

- 220 2-(2-cloro-5-trifluorometil-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)  
15,8 g de iodhidrato de N-(2-cloro-5-trifluorometilfenil)-isotiuronio (0,04 moles) se calientan a reflujo durante 24 horas junto con 4 ml de etilendiamina (150%) en 50 c.c. de metanol. El disolvente y la etilendiamina en exceso son eliminados luego por destilación con vacío, el residuo se recoge en 20 ml de metanol y la solución se alcaliniza con KOH al 30%. La base de imidazolina separada, oleosa al principio, cristaliza después de enfriar con hielo, se filtra, se lava con agua y se seca. Rendimiento: 5 g de p. de f. 121-123°, lo que corresponde a un rendimiento de 47,6% del teórico.
- 225 Nitrato: P. de f. 152-153°. Cromatograma en capa fina: mancha única. Prop.: Difícilmente soluble en agua fría, fácilmente soluble en agua caliente.

230 Ejemplo 2

- 2-(2-cloro-4-fluor-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)  
27,7 g de iodhidrato de N-(2-cloro-4-fluorofenil)-isotiuronio (0,08 moles) se calientan a 140° sin disolvente con 8 ml de etilendiamina (150%) y se dejan 45 minutos a esta temperatura. Después de este tiempo, se elimina la etilendiamina en exceso por destilación con vacío, se recoge el residuo en HCl diluido a unos 70° y la solución se alcaliniza con sosa cáustica 5N. La base de imidazolina, que se separa primero en forma oleosa, cristaliza después de enfriar con hielo, se filtra y se lava con agua y éter de petróleo (40%). Después de recrystalizar en benceno/éter de petróleo, se obtienen 5,2 g de base de imidazolina pura de p. de f. 132-132,5°, lo que corresponde a un rendimiento de 29,7% del teórico.
- 235 Clorhidrato: P. de f. 161-163°, se disuelve fácilmente en agua.
- 240 Cromatograma en capa fina: puro.

245 Ejemplo 3

- Análogamente al ejemplo 1 se preparó el 2-(2-cloro-4-trifluorometil-



JUL. 1967

anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2). Rendimiento = 15,4% del teórico; P. de f. (base) = 112<sup>o</sup>, nitrato = 138-140<sup>o</sup>.

Ejemplo 4

2-(2,3-dicloro-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

250 36,3 g de iodhidrato de N-(2,3-diclorofenil)-isotiuronio (0,1 moles) se calientan durante seis horas a reflujo junto con 10 ml de etilendiamina (150%) en 100 ml de metanol. El disolvente y la etilendiamina en exceso son eliminados luego por destilación con vacío, el residuo se recoge en HCl 1N, se separa por filtración de lo insoluble y el filtrado se alcaliniza  
255 con sosa cáustica 5N. La base de imidazolina separada se filtra, se lava con agua y se seca. Después de recrystalizar en benceno empleando carbón animal se obtienen 9,3 g de 2-(2,3-dicloroanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) de P. de f. 156-158<sup>o</sup>, lo que corresponde a un rendimiento de 40,4% del teórico. Clorhidrato: P. de f. 227-227,5<sup>o</sup>.

260 Ejemplo 5

2-(2-cloro-4-bromoanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

265 24,3 (0,1 moles) de clorhidrato de 2-cloro-4-bromoanilina se calientan con 8 g (0,105 moles) de rodanuro de amonio en 130 ml de clorobenceno durante unas 10 horas a 95-100<sup>o</sup>. Después de enfriar, se filtra y se lava con agua y éter de petróleo. La sustancia bruta es digerida con 200 ml de agua, se añaden 200 ml de éter de petróleo, se alcaliniza luego con carbonato de sosa y se filtra. 26,54 g (0,1 moles) de la 2-cloro-4-bromofenil-isotioure<sub>a</sub> así obtenida se calientan en 100 ml de metanol con 21,3 g (0,15 moles) de ioduro de metilo durante 1,5 horas a ebullición. A continuación se concentra con vacío y seca. 40,7 g (0,1 moles) de la sal de isotiuronio se calien  
270 tan en 70 ml de metanol con 9 g (0,15 moles) de etilendiamina durante 16 horas a reflujo. Luego se elimina el disolvente por destilación con vacío, se disuelve el residuo en un poco de metanol, se alcaliniza con KOH del 50% y, después de enfriar, se agita vigorosamente con éter de petróleo. Después  
275 de filtrar para separar los sólidos, se lava otra vez con agua y seca. La base bruta se recrystaliza en benceno/éter de petróleo y el clorhidrato se precipita con ácido clorhídrico etérico. Se recrystaliza en metanol/éter, P. de f. (base) 142-145<sup>o</sup>; P. de f. (sal de HCl) : 203-205<sup>o</sup>. Cromatograma en capa fina: puro.



280

Ejemplo 6

Análogamente al ejemplo 5 se preparó 2-(2,4-dibromoanilino)-1,3-diazacíclopenteno-(2). Rendimiento: 22,3% del teórico; P. de f. de la base: 135-140°; nitrato, P. de f.: 160-161°. Cromatograma en capa fina: puro.

285

Ejemplo 7

Análogamente al ejemplo 5, se preparó el 2-(2-bromo-5-cloroanilino)-1,3-diazacíclopenteno-(2). P. de f. de la base = 172-173°, P. de f. del clorhidrato: 255-256°. Cromatograma de capa fina: puro.

290

Ejemplo 8

2-(2-cloro-5-bromo-anilino)-1,3-diazacíclopenteno-(2)

290

A partir de 129 g de 4-cloro-anilina (0,75 moles) se obtienen con CuBr según Sandmeyer 165 g (93,5% de la teoría) de 2-cloro-5-bromo-nitrobenzoceno que, en condiciones normales, se hidrogena con 90% de rendimiento a 2-cloro-5-bromo-anilina con níquel Raney como catalizador, interrumpiéndose la hidrogenación después de la absorción de la cantidad calculada de hidrógeno. Clorhidrato: P. de f. = 190-193°. 24,3 g del clorhidrato de 2-cloro-5-bromo-anilina (0,1 moles) se calientan a 95-100° durante 8 horas con 8 g (0,105 moles) de rodanuro de amonio en 130 ml de clorobenceno. Después de enfriar, se filtra y se lava con agua y éter de petróleo. La sustancia bruta se digiere con 200 ml de agua, se añaden 200 ml de éter de petróleo, se alcaliniza luego con carbonato de sosa y se filtra. 11 g (=0,041 moles) de la 2-cloro-5-bromo-fenil-isotiourea así obtenida (rendimiento : 41,4% del teórico, P. de f. = 131-133°) se calientan en 40 ml de metanol absoluto con 3,8 ml de ioduro de metilo durante 1,5 horas a ebullición. A continuación se concentra con vacío y se seca. La sal de isotiuronio que queda se calienta en 40 ml de metanol con 4,1 ml de etilendiamina (150%) durante 17 horas a reflujo. Luego se eliminan el disolvente y la etilendiamina en exceso por destilación con vacío, el residuo se disuelve en un poco de metanol, se alcaliniza con hidróxido potásico del 50% y, después de enfriar, se agita vigorosamente con éter de petróleo. Después de filtrar, lavar con agua y secar, se obtienen 6,0 g de 2-(2-cloro-5-bromo-anilino)-1,3-diazacíclopenteno-(2) de P. de f. 157-160°. Rendimiento, 53,0% del teórico, clorhidrato, P. de f. 251-253°. Cromatograma en capa fina: puro.

295

300

305

310



Análisis elemental (clorhidrato)

315 Calc.: C 34,75%, H 3,24%, N 13,51%, Cl 22,79%, Br 25,69%  
Hall: C 34,58%, H 3,39%, N 13,32%, Cl 22,98%, Br 25,65%

Ejemplo 9

2-(2,5-dibromo-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

320 Partiendo de clorhidrato de 2,5-dibromo-anilina se obtiene, análogamente al ejemplo 8, pasando por las etapas de la 2,5-dibromo-fenil-isotiurea (P. de f. = 168-170<sup>o</sup>) y del iodhidrato de 2,5-dibromofenil-S-metilisotiuronio, el 2-(2,5-dibromo-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) en un rendimiento de 57,0% del teórico P. de f. 166-169<sup>o</sup>. Clorhidrato, p. de f. 286-287<sup>o</sup>. Cromatograma en capa fina: puro.

325 Ejemplo 10

2-(2,5-difluor-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

330 Se trabaja como se ha descrito en el ejemplo 8, partiendo de clorhidrato de 2,5-difluor-anilina y, pasando por las etapas de la 2,5-difluor-fenil-isotiurea (p. de f. 203<sup>o</sup>) y del iodhidrato del 2,5-difluorofenil-S-metilisotiuronio, se obtiene el 2-(2,5-difluor-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) de p. de f. 138-141<sup>o</sup>, en un rendimiento de 19,6% del teórico, clorhidrato, p. de f. = 205-206<sup>o</sup>. Cromatograma en capa fina: puro.

Ejemplo 11

2-(2,4-difluor-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

335 Partiendo de clorhidrato de 2,4-difluor-anilina, análogamente a como se ha descrito en los ejemplos anteriores, se obtiene el 2-(2,4-difluor-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) en un rendimiento de 75,5% del teórico. P. de f. = 123-126<sup>o</sup>, después de recrystalizar en benceno/éster de petróleo (40-80<sup>o</sup>).

340 Añadiendo a la solución etérica de la base ácido nítrico concentrado hasta reacción al rojo congo y después de recrystalizar en metanol/éster, se obtiene el nitrato de p. de f. 121-121,5<sup>o</sup>. Cromatograma en capa fina: puro.

Ejemplo 12

345 2-(2-bromo-5-trifluorometil-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

El iodhidrato de N-(2-bromo-5-trifluorometilfenil)-isotiuronio obtenido a partir de 8,3 g (0,028 moles) de 2-bromo-5-trifluorometilfenil-isotiurea



350 por ebullición durante 2 horas con 2,5 ml de ioduro de metilo en 30 ml de metanol se calienta junto con 2,8 ml de etilendiamina en 30 ml de metanol absoluto durante 16 horas a reflujo. El disolvente y el exceso de etilendiamina se eliminan luego por destilación con vacío, el residuo se recoge en un poco de metanol y la solución se alcaliniza con hidróxido potásico del 50%. La base de imidazolina separada - al principio oleosa - se lleva a cristalización por enfriamiento en baño de hielo, lava con 355 agua y seca. El rendimiento en 2-(2-bromo-5-trifluorometilanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) asciende a 6,0 g = 69,5% del teórico, de p. de f. 144-145° (en benceno/éter de petróleo). Nitrate: p. de f. 161-162°.

Ejemplo 13

2-(2-bromo-4-cloranilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

360 10,2 g (0,025 moles) de iodhidrato de 2-bromo-4-clorofenil-isotiuro- nio, preparado por reacción de 6,6 g (0,025 moles) de 2-bromo-4-clorofe- nil-isotiurea con ioduro de metilo, se calientan en 25 ml de metanol con 2,25 g (0,037 moles) de etilendiamina durante 16 horas a reflujo. El disolvente es eliminado por destilación con vacío, el residuo es recogido 365 en un poco de metanol, alcalinizado con hidróxido sódico 5N y, después de enfriar, recibe la adición de éter de petróleo. Después de filtrar, la base se lava con agua y seca.

Rendimiento: 2,3 g (=34% del teórico) de p. de f. 153°.

Nitrato: p. de f. 181°.

370 Los compuestos de la fórmula general II preparables como se ha descri- to en lo que antecede se emplean de preferencia en forma de sus sales fi- siológicamente tolerables. Como sales adecuadas entran en consideración, por ejemplo, las sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos, como hidrácidos halogenados, fosfatos, oxalatos, 8-cloroteofilinatos, o sales 375 con resinas sintéticas ácidas, por ejemplo "Zeo-Karb 225" (Marca registra- da). Los preparados terapéuticos con sustancias de acuerdo con el invento pueden contener además otras sustancias activas de acuerdo con la fórmu- la II y, eventualmente, también otras sustancias de acción farmacológica, por ejemplo saluréticos. Pueden contener todavía sustancias de carga, o 380 excipientes, extendedores, rompedores, aglutinantes, lubricantes, espesan- tes o diluyentes conocidos, agentes de suspensión o productos para conse- guir un efecto retardado, como corresponda a la forma deseada de empleo



385 en cada caso. Como formas de empleo adecuadas entran en consideración, por ejemplo, comprimidos, grageas, inyectables, polvos, emulsiones acuosas u oleosas, formas retardadas.

En lo que sigue citaremos algunos ejemplos de aplicación, para explicar correspondientemente el invento:

a) Comprimidos

	2-(2,3-dicloroanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)	0,6 mg
390	Lactosa	53,0 mg
	Fécula de maíz	31,4 mg
	Almidón soluble	4,0 mg
	Estearato de magnesio	1,0 mg
		<u>90,0 mg</u>

395 b) Gotas (0,2 mg en 1 ml = 20 gotas)

	Clorhidrato de 2-(2-cloro-4-fluoranolino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)	0,02 g
	Ester metílico del ácido p-benzoico	0,07 g
	Ester propílico del ácido p-benzoico	0,03 g
400	Agua desmineralizada	ad 100 ml

c) Inyectables

	Clorhidrato de 2-(2,4-dibromoanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)	0,75 mg
	NaCl	18,0 mg
405	Agua destilada	ad 2 ml

d) Supositorios

	Clorhidrato de 2-(2,3-dicloroanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)	0,9 mg
	Lactosa	244,0 mg
410	Masa de supositorios	ad 1,7 g

e) Comprimidos

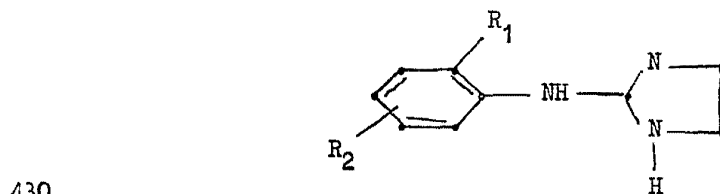
	Clorhidrato de 2-(2-bromo-5-cloroanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)	0,3 mg
	Lactosa	54,8 mg
415	Fécula de maíz	29,5 mg
	Almidón soluble	4,0 mg
	Estearato de magnesio	1,4 mg
		<u>90,0 mg</u>



420 Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 1 de octubre de 1.965 bajo el número B 83 965 IVd/12p, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

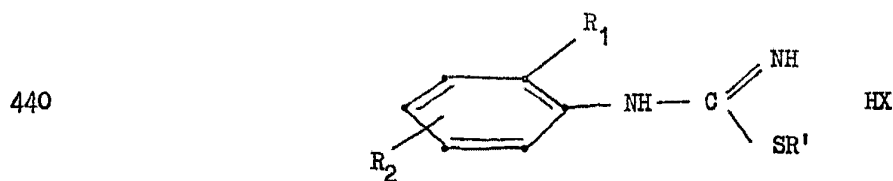
REIVINDICACIONES

425 1). Un procedimiento para la preparación de derivados del 2-(2-halógenanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) con acción sedante y depresora de la presión sanguínea, de la fórmula general



435 donde R<sub>1</sub> significa flúor, cloro, o bromo y R<sub>2</sub> significa flúor, cloro, bromo, el grupo trifluorometilo o el grupo nitrilo en posiciones 3, 4 o 5 del núcleo fenílico, quedando exceptuados el 2-(2,4-dicloroanilino)-, el 2-(2,5-dicloroanilino)- y el 2-(2-fluor-4-cloroanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2), así como de sus sales de adición con ácidos, caracterizado porque

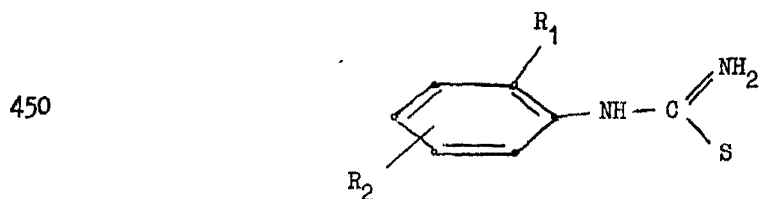
a) se hace reaccionar con etilendiamina una sal de isotiuronio de la fórmula general



445 donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen las significaciones antes indicadas, R' significa un resto alcoholilo inferior y X es el anión de un ácido, con preferencia de un hidrácido halogenado, o porque

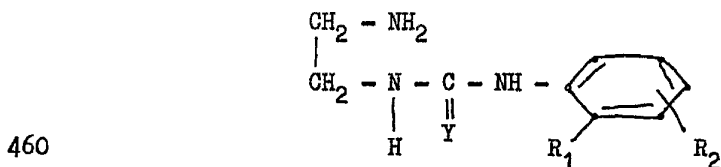


b) se hace reaccionar con etilendiamina un derivado de tiourea de la fórmula general



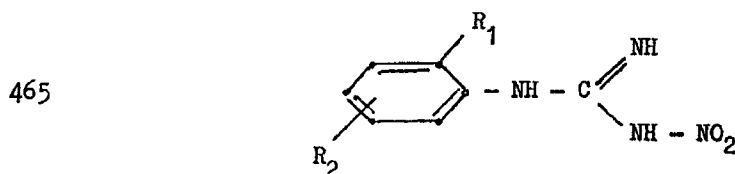
donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen las significaciones antes indicadas, o porque

455 c) se cierra por pirólisis el anillo de una N-fenil-N'-(beta-aminoetil)-urea o -tiourea sustituida de la fórmula



donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen las significaciones anteriores e Y es un átomo de oxígeno o azufre, o porque

d) una fenilnitroguanidina sustituida de la fórmula



donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen las significaciones antes indicadas, se hace reaccionar con etilendiamina o una de sus sales, o porque

470 e) una anilina de la fórmula

