



331739

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:

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 2-ANILINO-1,3-DIAZA CICLOPENTENO-(2) CON ACCION SEDANTE Y DEPRESORA DE LA PRESION SANGUINEA".

-----

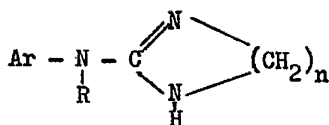
Memoria descriptiva

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 EE.UU. N° 2.899.426, columna 1, se dice que los 2-naftilamino-1,3-diazaciclopentenos sustituidos pueden tener actividad tanto depresora como elevadora de la presión sanguínea. Nada se dice en esta Patente acerca de la actividad farmacológica de otros 2-arilamino-1,3-diazaciclopentenos-(2) descritos en ella; para tales compuestos, se indica solamente que poseen una acción aceleradora de la vulcanización.

5

Se sabe además, por la memoria de la patente belga N° 623.305, que sustancias de la fórmula general I

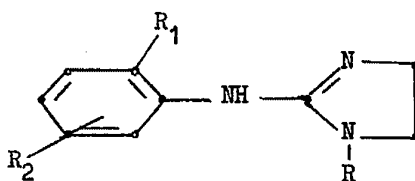
10



I

15 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 piloenderezadoras que hacen que parezcan apropiados para su empleo en medicamentos contra el catarro y en productos auxiliares para el afeitado. Las sustancias descritas en  
20 esta patente han sido probadas, por tanto, en su acción sobre los vasos periféricos de la mucosa nasal, mostrando allí 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  
25 nº 623.305 son muy activos como depresores de la presión sanguínea y que entonces su acción supera incluso a la del naftilamino-1,3-diazaciclopenteno-(2) conocido como hipotensor por la Patente de EE.UU. nº 2.899.426. Se trata a este respecto de derivados del 2-anilino-1,3-diazaciclopenteno-(2) que en el núcleo fenílico contienen dos sustituyentes, uno de los  
30 cuales es un grupo metilo o metoxi y el otro es halógeno o un sustituyente que, desde el punto de vista farmacológico, se comporta como halógeno. Pueden resumirse por la siguiente fórmula general II:



II

35 donde R<sub>1</sub> significa flúor, cloro, bromo, los grupos metilo o metoxi y R<sub>2</sub> significa flúor, cloro, bromo, CF<sub>3</sub>, CN o los grupos metilo o metoxi en posición 3, 4, 5 ó 6 del núcleo fenílico, debiendo significar uno de los  
40 restos R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> un grupo metilo o metoxi. Se exceptúan el 2-cloro-4-metil- y el 2-cloro-6-metil-anilino-1,3-diazaciclopenteno-(2) así como compuestos de la fórmula general II en que R<sub>1</sub> signifique metilo y R<sub>2</sub>, cloro.



45 Los compuestos de esta clase no han sido descritos en la patente bel-  
ga N° 623.305. Además, tampoco puede desprenderse ni de la patente de los  
EE.UU. N° 2.899.426 ni de la belga N° 623.305 el conocimiento de que pre-  
cisamente en la clase de los 2-anilino-1,3-diazaciclopentenos-(2) puedan  
50 conseguirse, por doble sustitución del núcleo fenílico con sustituyentes  
perfectamente determinados en posición perfectamente determinada, compues-  
tos de intensa acción hipotensora.

Algunos de los compuestos de acuerdo con el invento poseen, además de  
actividad hipotensora, una acusada acción sedante que puede variar cuanti-  
tativamente de caso en caso para dosis con efectividad hipotensora en el  
campo terapéutico. Al ensayar farmacológicamente algunos de los nuevos com-  
55 puestos se obtuvieron los siguientes resultados:

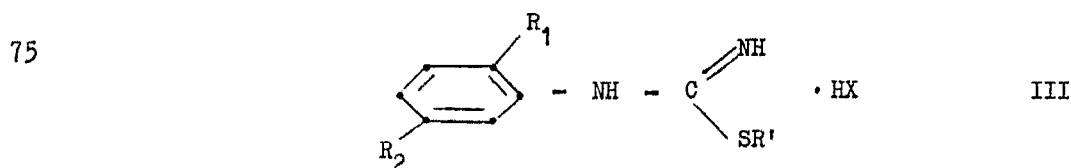
Ensayo de la actividad depresora de la presión sanguínea

60 Como animales de ensayo se emplearon conejos bajo narcosis con ureta-  
no, cuya presión sanguínea fué registrada en sangre en la arteria carótida  
con ayuda de un manómetro de mercurio. La inyección de las sustancias se  
hizo por vía intravenosa. Como sustancia de control sirvió el conocido  
producto "Guanethidin" depresor de la presión sanguínea.

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Acción com- parada con Guanethidin = 1	Dosis emplea- da comparada con Guanethi- din = 1	DL <sub>50</sub> s.c. mg/kg de ratón	Indice tera- péutico = DL <sub>50</sub> : col. 4*
CH <sub>3</sub>	3-Br	117	0,00855	227,5	26 600
CH <sub>3</sub>	5-F	42	0,0238	355	14 900
Br	4-CH <sub>3</sub>	24	0,0416	90	2 160
Guanethidin		1	1	470	470

70 Los compuestos pueden prepararse por todos los procedimientos usuales  
para la preparación de 2-arilamino-1,3-diazaciclopentenos. Han demostrado  
ser adecuados en especial los siguientes:

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





80 en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen la significación antes mencionada, R' significa un resto alcohilo inferior y X el anión de un ácido, con preferencia de un hidrácido halogenado, con etilendiamina.

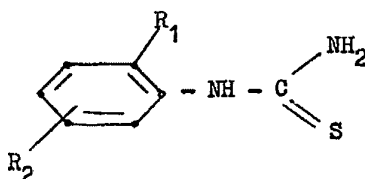
La reacción puede llevarse a cabo con o sin empleo de disolventes; al añadir disolventes, la reacción transcurre, ciertamente, de modo más suave pero resultan entonces tiempos de reacción más prolongados.

85 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 anilina 2-sustituída correspondientemente con rodanuro de amonio (véase Houben Weyl, vol. 9, pág. 887) con un reactivo de alcoholación, tal como un haluro de alcohilo o sulfato de dialcohilo.

90

2) Reacción de un derivado de tiourea de la fórmula

95



IV

100

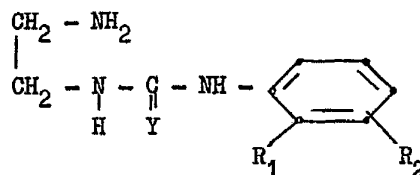
en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen los significados antes citados, con etilendiamina. En esta variante, los dos participantes de la reacción se calientan conjuntamente, de preferencia con vacío, empleándose adecuadamente un exceso de etilendiamina.

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

105

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

110



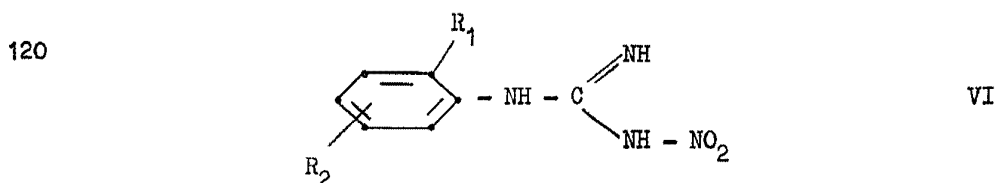
V



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

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

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

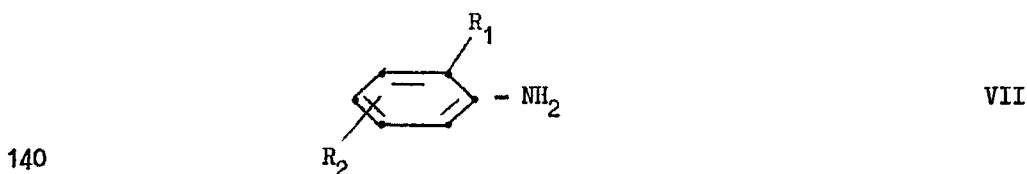


125 donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen las significaciones antes indicadas y hacer reaccionar la misma con etilendiamina o una de sus sales.

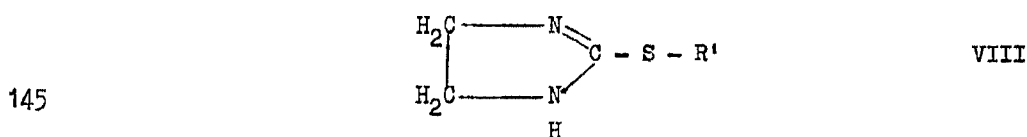
Esta reacción se lleva a cabo de preferencia empleando un disolvente apropiado y calentando a temperatura de reflujo.

130 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. 3028 (1947).

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



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



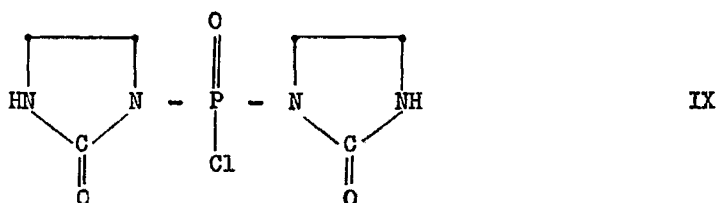


150 donde R' significa un resto alcoholico inferior. Puede trabajarse entonces en presencia o en ausencia de un disolvente apropiado. Es importante que se elija una temperatura suficientemente alta para poder escindir el mercaptano que se produce. En general, las temperaturas necesarias para ello están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

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

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

160



165 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).

170

De acuerdo con los mencionados procedimientos, pueden obtenerse, por ejemplo, los nuevos compuestos siguientes:

- 175
- 2-(2-metil-3-bromoanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)
  - 2-(2-metil-5-fluoroanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)
  - 2-(2-metil-5-bromoanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)
  - 2-(2-metil-5-cloroanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)
  - 2-(2-bromo-4-metil-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)
  - 2-(2-bromo-5-metil-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)



- 180 2-(2-cloro-3-metil-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)  
2-(2-cloro-5-metil-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)  
2-(2-cloro-5-metoxi-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)  
2-(2-metoxi-4-cloroanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)  
2-(2-metoxi-5-cloroanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

185 Los ejemplos siguientes explicarán el invento, sin limitarlo.

Ejemplo 1

2-(2-metil-5-bromoanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

6,1 g de iodhidrato de N-(2-metil-5-bromofenil)-isotiuronio (0,016 moles) se calientan a reflujo durante 16 horas junto con 1,6 ml de etilendiamina en 20 ml de metanol. El disolvente y la etilendiamina en exceso son eliminados luego con vacío. El residuo se recoge en un poco de metanol y la solución se alcaliniza con potasa cáustica al 50%. La base de imidazolina separada, al principio oleosa, cristaliza al enfriar con hielo, se filtra, se lava con agua y éter de petróleo y se seca. Rendimiento: 2,5 g. Después de 190  
195  
200  
205  
210  
recristalizar en benceno/éter de petróleo (gama de ebullición: 40-80°), se obtienen 1,2 g de la base de imidazolina, de p. de f. 145° (29,6% del teórico).

La solución etérica de la base, después de purificar sobre carbón se acidifica con ácido clorhídrico etérico. Se obtienen 0,9 g del clorhidrato de la imidazolina, de p. de f. 194-196°. Cromatografía de capa fina: pura.

De manera análoga pueden prepararse los compuestos siguientes (igual disolvente, igual tiempo de reacción, igual elaboración):

2-(2-cloro-5-metil-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2). Rendimiento (base): 22,0% del teórico. P. de f. de la base: 187-190°; p. de f. del clorhidrato: 178-180°.

2-(2-bromo-5-metil-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2). Rendimiento en clorhidrato: 24%, p. de f. del clorhidrato: 238-240°.

2-(2-metil-5-cloro-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2). Rendimiento de la base: 34,9% del teórico: p. de f. de la base: 176-178°; p. de f. del clorhidrato: 181-182°.

Ejemplo 2

2-(2-metil-5-fluoro-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

13 g (0,08 moles) de clorhidrato de 2-metil-5-fluoro-anilina se calien-



Jul. 1967

215 tan a 95-100° durante 7,5 horas con 6,4 g de rodanuro de amonio (105%) en  
110 ml de clorobenceno. Después de enfriar, se filtra y se lava con éter  
de petróleo. La sustancia bruta es digerida con 200 ml de agua, se le añaden  
200 ml de éter de petróleo, se alcaliniza luego con carbonato de cosa  
y se filtra. 7,0 g (0,038 moles) de la 5-fluoro-2-metilfenil-isotiourea  
220 así obtenida con p. de f. 119-122°, se calientan a ebullición en 40 ml de  
metanol durante 1,5 horas con 3,5 ml de yoduro de metilo. A continuación  
se concentra con vacío y se seca. El iodhidrato de isotiuronio que queda  
como residuo (rendimiento cuantitativo) se calienta en 40 ml de metanol  
con 3,8 ml de etilendiamina durante 18 horas a reflujo. Luego se elimina  
el disolvente por destilación con vacío, se disuelve el residuo en un po-  
225 co de metanol, se alcaliniza con potasa cáustica del 50% y, después de en-  
friar, se agita vigorosamente con éter de petróleo. La base se filtra, se  
lava con agua y se seca. Rendimiento: 5,0 g, lo que corresponde a 68,0%  
del teórico. P. de f. = 119-121°. El clorhidrato se precipita con ácido  
clorhídrico etérico en la solución etérica de la base después de purifi-  
230 car sobre carbón activo y se recristaliza en metanol/éter. P. de f. 169-  
170°. Cromatograma en capa fina: puro.

Se trabaja de manera análoga al ejemplo 2 y se obtiene el 2-(2-fluoro-  
4-metil-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) con un rendimiento de 59,5%  
del teórico. P. de f. (base) = 130-131°. Nitrate: P. de f. 139°.

235 De manera análoga se obtiene el 2-(2-metil-4-fluoro-anilino)-1,3-  
diazaciclopenteno-(2) con un rendimiento de 34,6% del teórico. P. de f.  
(base) = 101-103°.

### Ejemplo 3

240 2-(2-metil-3-bromo-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

A partir de 58,0 g de 2-amino-6-nitro-tolueno, se obtienen por la reac-  
ción de Sandmeyer con Cu(-I)Br, 20 g de 2-bromo-6-nitro-tolueno (=24,4%  
del teórico) que, por hidrogenación catalítica con níquel Raney, en con-  
diciones normales (interrupción de la hidrogenación al ser absorbida la  
245 cantidad teórica de hidrógeno) - se transforman en 9,2 g de 3-bromo-2-metil-  
anilina (p. de f. del clorhidrato: 245°). A continuación, 11,0 g. (0,05 mo-  
les) del clorhidrato de la 3-bromo-2-metil-anilina se calientan con 4 g. de



rodanuro de amonio (105%) en 100 ml. de clorobenceno durante unas 7 horas a 95-100°. Después de enfriar, se filtra y se lava con agua y éter de petróleo. La sustancia bruta es digerida con 100 ml de agua, se añaden 100 ml de éter de petróleo, se alcaliniza luego con carbonato de sosa y se filtra. 3,2 g (0,013 moles; 26,3% del teórico) de la 3-bromo-2-metilfenil-isotiourea así obtenida, de p. de f. = 171°, se calientan en 20 ml. de metanol con 1,2 ml. de yoduro de metilo durante 1,5 horas a ebullición. A continuación se concentra con vacío y se seca. La sal de isotiuronio que queda como residuo (rendimiento cuantitativo) se calienta en 15 ml. de metanol a reflujo durante 16 horas con 1,3 ml. de etilendiamina. A continuación se elimina el disolvente con vacío, se disuelve el residuo en un poco de metanol, se alcaliniza con potasa cáustica del 50% y, después de enfriar, se agita vigorosamente con éter de petróleo. Después de filtrar, lavar y secar, se obtienen 1,7 g. (lo que corresponde a un rendimiento de 51,5% del teórico, referido a la sal de isotiuronio) de 2-(2-metil-3-bromo-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) de p. de f. 105-107°. El clorhidrato obtenido a partir de la solución etérica de la base por precipitación con ácido clorhídrico etérico, muestra, después de recrystalizar en metanol/éter, un p. de f. de 210-211°. Cromatograma en capa fina: puro.

Análisis:

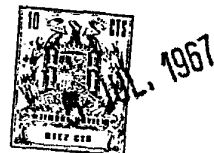
Calculado:	C 41,34%	H 4,51%	N 14,46%
Hallado:	C 41,34%	H 4,79%	N 14,33%

Partiendo de 2-amino-3-nitro-tolueno, por reacción de Sandmeyer con CuCl y reducción catalítica subsiguiente, análogamente a lo que se indicó antes, se obtiene la 2-cloro-3-metil-anilina que, como se ha descrito en los anteriores ejemplos 2 y 3, pasando por las etapas de la 2-cloro-3-metilfenil-isotiourea (p. de f. = 150-152°) y del iodhidrato del 2-cloro-3-metilfenil-S-metil-isotiuronio, es transformada en el 2-(2-cloro-3-metil-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2). Rendimiento: 77,0% del teórico, p. de f. (base) = 159-161°, clorhidrato, p. de f. = 220°, cromatograma en capa fina: puro.

Ejemplo 4

280 2-(2-cloro-5-metoxi-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

37,5 g (0,2 moles) de 4-cloro-3-nitroanisol se hidrogenan en condiciones normales con níquel Raney como catalizador en metanol/tetrahidrofurano.



Después de que se ha absorbido la cantidad calculada de hidrógeno (13,4 litros en 3,5 horas) se detiene la hidrogenación. Se separa del catalizador por filtración y el filtrado limpio se concentra a sequedad con vacío. El residuo es recogido en éter y, después de purificar la solución etérea sobre carbón activo, se precipita el clorhidrato de 3-amino-4-cloro-anisol introduciendo cloruro de hidrógeno seco. Después de filtrar y secar, el rendimiento asciende a 35,5 g. (= 91,5% del teórico). 35,5 g. (0,183 moles) de clorhidrato de 3-amino-4-cloro-anisol se calientan con 14,6 g. (105%) de rodanuro de amonio en 250 ml. de clorobenceno durante 6 horas a 95-100°. Después de enfriar, se filtra y se lava con agua y éter de petróleo. La sustancia bruta se digiere con unos 300 ml. de agua, se añaden 300 ml. de éter de petróleo, se alcaliniza con carbonato de sosa y se filtra. Se obtienen 17,0 g (= 42,9% del teórico) de 2-cloro-5-metoxifenil-isotiourea de p. de f. 163-166°. Esta se calienta con 7,3 ml de ioduro de metilo en 75 ml. de metanol absoluto durante 1,5 horas a ebullición. A continuación se concentra con vacío y se seca. El iodhidrato de isotiuronio que queda como residuo se calienta en 75 ml. de metanol con 7,85 ml. de etilendiamina (150%) durante 17 horas a reflujo. A continuación se elimina el disolvente por destilación con vacío, el residuo se disuelve en un poco de metanol, se alcaliniza con potasa cáustica del 50% y, después de enfriar, se agita con éter de petróleo. Después de filtrar para separar los componentes sólidos, se lava otra vez con agua y se seca. La base bruta se recristaliza en benceno/éter de petróleo. Rendimiento: 15,0 g. (=85% del teórico) p. de f. = 126-128°.

Después de purificar la solución etérea de la base sobre carbón activo se añade ácido nítrico concentrado hasta reacción al rojo congo. Se separa entonces nitrato de 2-(2-cloro-5-metoxi-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2). Recristalizado en metanol/éter, el compuesto, homogéneo desde el punto de vista de cromatografía de capa fina, funde a 177-178°C.

Análogamente al ejemplo 4 pueden obtenerse los siguientes compuestos: 2-(2-metoxi-4-cloro-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2). Rendimiento: 63,2% del teórico; p. de f. de la base: 136-138°; p. de f. del clorhidrato: 181°.

2-(2-metoxi-5-cloro-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) Rendimiento: 44,3% del teórico; p. de f. de la base: 145-147°; p. de f. del nitrato: 140°.



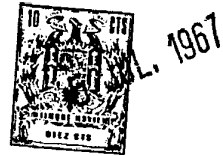
Ejemplo 5

320 2-(2-bromo-3-metilanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)

25 g (0,115 moles) de clorhidrato de 2-bromo-3-metil-anilina de p. de f. 211-212° se calientan durante 15 horas a 95-100° con 9 g. de rodanuro de amonio (105%) en 150 ml. de clorobenceno. Después de enfriar, se filtra y se lava con agua y éter de petróleo. La 2-bromo-3-metilfenil-isotiourea  
325 bruta se digiere con 150 ml. de agua, se le añaden 150 ml. de éter de petróleo, se alcaliniza con carbonato de sosa y se filtra. 3,5 g. de la 2-bromo-3-metilfenil-isotiourea, de p. de f. 234-238°, así obtenida, se calientan en 15 ml de metanol absoluto con 1,5 ml. de ioduro de metilo durante hora y media a ebullición. A continuación se concentra con vacío y  
330 se seca. La sal de isotiuronio que queda como residuo (rendimiento cuantitativo) se calienta a reflujo durante 5 horas en 15 ml. de metanol junto con 1,54 ml. de etilendiamina, se eliminan por destilación con vacío el disolvente y la etilendiamina en exceso y el residuo se recoge calentando en un poco de metanol. La base de imidazolina que se separa entonces  
335 se filtra y se transforma del modo usual en el clorhidrato. Rendimiento: 0,2 g. de clorhidrato de 2-(2-bromo-3-metilanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) de p. de f. 287-289°.

Análogamente al ejemplo 5 se obtiene el 2-(2-bromo-4-metilanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) con un rendimiento de 79,2% del teórico. P. de f. de la base: 145-148° (en benceno/éter de petróleo); p. de f. del nitrato: 165-166°.

Los compuestos de la fórmula general II, que pueden prepararse de la manera descrita anteriormente pueden también emplearse en forma de sus sales fisiológicamente tolerables. Como sales adecuadas entran en consideración, por ejemplo, las sales de adición con ácidos inorgánicos u orgánicos,  
345 como halohidratos, fosfatos, oxalatos, 8-cloro-teofilinatos, o sales con resinas sintéticas ácidas, por ejemplo, "Zeo-Karb 225" (marca registrada). Además, los preparados terapéuticos con sustancias de acuerdo con el invento pueden contener otras sustancias activas según la fórmula II y, eventualmente, también otras sustancias farmacológicamente activas, por  
350 ejemplo, saluréticos. Además, pueden contener sustancias de carga o excipientes, extendedores, rompedores, aglutinantes, lubricantes, espesantes o diluyentes conocidos, agentes auxiliares de suspensión o productos para con-



355 seguir un efecto retardado, según corresponda a la forma de empleo deseada en cada caso. Como formas de utilización apropiadas entran en consideración, por ejemplo: comprimidos, grageas, ampollas, polvos emulsiones acuosas u oleosas, formas retardadas.

En lo que sigue se citarán algunos ejemplos de empleo para aclarar correspondientemente el invento.

360	a) <u>comprimidos</u>	
	Clorhidrato de 2-(2-metil-5-flúor-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)	0,15 mg.
	Lactosa	53,0 mg.
	Fécula de maíz	31,6 mg.
365	Almidón soluble	4,0 mg.
	Estearato de magnesio	<u>1,0 mg.</u>
		89,75 mg.
	b) <u>comprimidos</u>	
370	Clorhidrato de 2-(2-bromo-4-metil-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)	0,3 mg.
	Lactosa	54,7 mg.
	Fécula de maíz	29,5 mg.
	Almidón soluble	4,0 mg.
	Estearato de magnesio	<u>1,5 mg.</u>
375		90,0 mg.
	c) <u>comprimidos</u>	
	Clorhidrato de 2-(2-metil-3-bromoanilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)	0,06 mg.
	Lactosa	54,8 mg.
380	Fécula de maíz	29,7 mg.
	Almidón soluble	4,0 mg.
	Estearato de magnesio	<u>1,5 mg.</u>
		90,06 mg.
	d) <u>gotas</u> (1,0 mg. en un ml. = 20 gotas)	
385	Clorhidrato de 2-(2-cloro-5-metoxi-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2)	0,10 g.
	éster metílico del ácido p-benzoico	0,07 g.
	éster propílico del ácido p-benzoico	0,03 g.
	agua desmineralizada	hasta 100 ml.



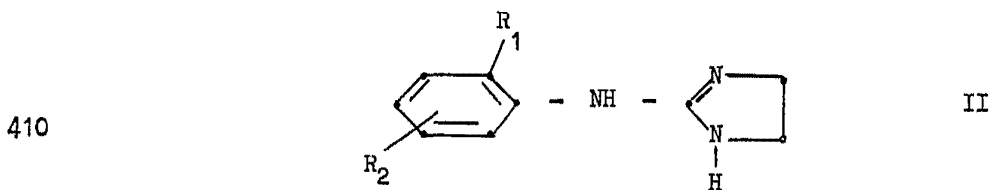
390 e) ampollas  
 2-(2-metil-3-bromo-anilino)-1,3-diazaciclo-penteno-(2) 0,05 mg.  
 NaCl 18,0 mg.  
 Agua destilada hasta 2 ml.

f) supositorios  
 395 Clorhidrato de 2-(2-cloro-3-metil-anilino)-1,3-diaza  
 ciclo-penteno-(2) 0,7 mg.  
 Lactosa 244,2 mg.  
 Masa de supositorios hasta 1,7 g.

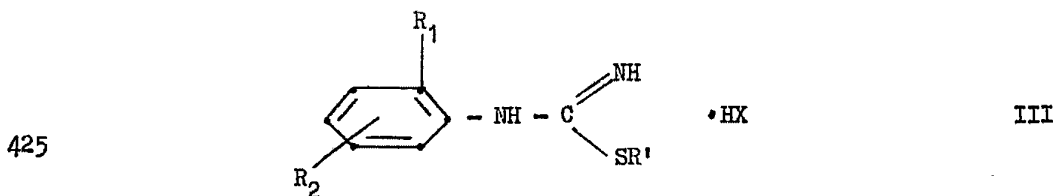
400 Esta solicitud corresponde a la presentada en Alemania el 1 de Octu-  
 bre de 1.965 bajo el número B 83 964 IVd/12p, se acoge a los beneficios  
 del artículo 51 del vigente Estatuto de la Propiedad Industrial y del ar-  
 tículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

405 1). Un procedimiento para la preparación de derivados de 2-anilino-1,3-  
 diazaciclo-penteno-(2) con acción sedante y depresora de la presión san-  
 guínea, de la fórmula general

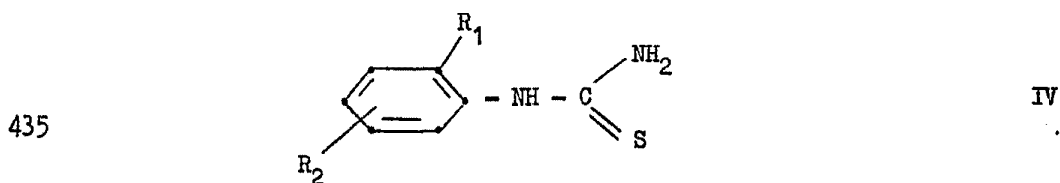


415 donde R<sub>1</sub> significa flúor, cloro, bromo, los grupos metilo o metoxi y  
 R<sub>2</sub> significa flúor, cloro, bromo, CF<sub>3</sub>, CN o los grupos metilo o metoxi  
 en posiciones 3, 4, 5 ó 6 del núcleo fenílico, debiendo ser uno de los  
 restos R<sub>1</sub> o R<sub>2</sub> un grupo metilo o metoxi y quedando exceptuados el 2-  
 cloro-4-metil- y el 2-cloro-6-metil-anilino-1,3-diazaciclo-penteno-(2)  
 así como compuestos de la fórmula general II en que R<sub>1</sub> sea metilo y R<sub>2</sub>  
 sea cloro, y de sus sales por adición de ácido, caracterizado porque  
 420 a) se hace reaccionar una sal de isotiuronio de la fórmula general



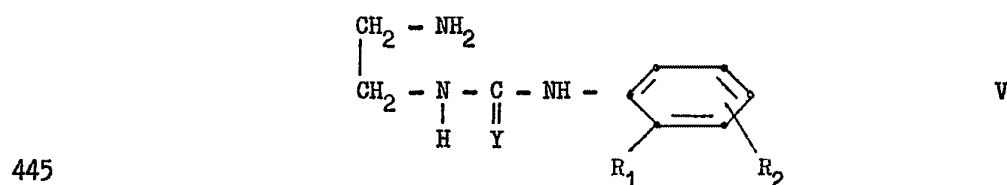
donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen las significaciones antes indicadas,  $R'$  significa un resto alcohilo inferior y X es el anión de un ácido, con preferencia de un hidrácido halogenado, con etilendiamina, o porque

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



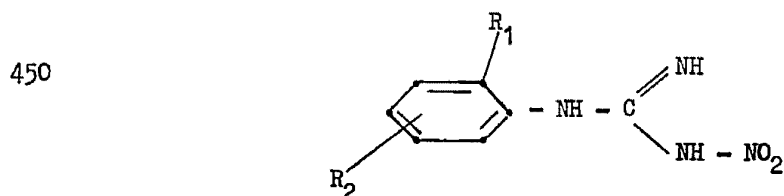
donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen las significaciones antes indicadas, con etilendiamina, o porque

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



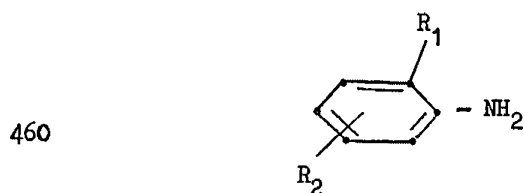
donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen las significaciones antes indicadas e Y es un átomo de oxígeno o de azufre, o porque

d) una fenilnitroguanidina sustituida de la fórmula

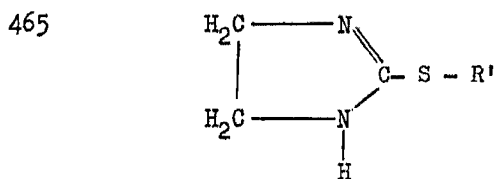




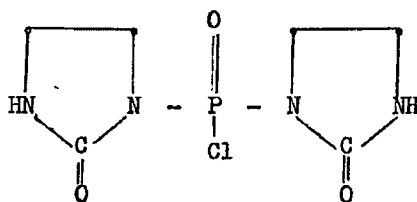
455 donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen las significaciones antes indicadas, se hace reaccionar con etilendiamina o una de sus sales, o porque  
e) una anilina de la fórmula



donde  $R_1$  y  $R_2$  tienen la significación antes indicada, se hace reaccionar, eventualmente empleando un disolvente apropiado, con una alcohol-mercaptoimidazolina de la fórmula



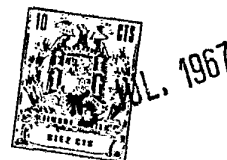
470 donde  $R'$  significa un resto de alcoholo inferior, o porque  
f) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



475 con una anilina de la fórmula VII en un disolvente apropiado y porque las bases obtenidas se transforman eventualmente en sus sales por adición de ácido.

2). Un procedimiento según la reivindicación 1) en su variante a) caracterizado porque la reacción se lleva a cabo con o sin disolvente.

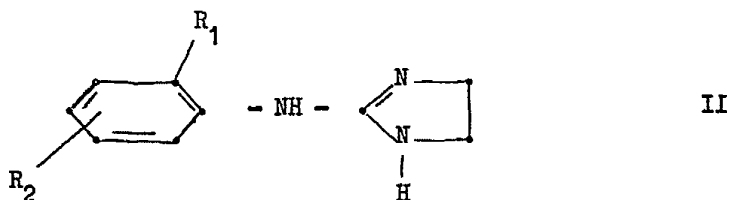
480 3). Un procedimiento según la reivindicación 1) en su variante b), caracte-



rizado porque la reacción se lleva a cabo por calentamiento de los dos componentes de reacción con vacío.

4). Como nuevas sustancias, derivados del 2-anilino-1,3-diazaciclopenteno-(2) de la fórmula general

485



490

donde  $R_1$  significa flúor, cloro, bromo, un grupo metilo o metoxi, y  $R_2$  significa flúor, cloro, bromo,  $CF_3$ , CN o un grupo metilo o metoxi, en posición 3, 4, 5 o 6 del núcleo fenílico, debiendo ser uno de los restos  $R_1$  o  $R_2$  un grupo metilo o metoxi y quedando exceptuados el 2-cloro-4-metil- y el cloro-6-metil-anilino-1,3-diazaciclopenteno-(2) así como compuestos de la fórmula general II en los que  $R_1$  sea metilo y  $R_2$  sea cloro, y sus sales de adición con ácidos.

495

5). 2-(2-metil-3-bromo-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) y sus sales de adición con ácidos.

500

6). 2-(2-metil-5-fluoro-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) y sus sales de adición con ácidos.

7). 2-(2-bromo-4-metil-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) y sus sales de adición con ácidos.

8). 2-(2-bromo-5-metil-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) y sus sales de adición con ácidos.

505

9). 2-(2-metil-5-bromo-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) y sus sales de adición con ácidos.

10). 2-(2-metil-5-cloro-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) y sus sales de adición con ácidos.

510

11). 2-(2-cloro-5-metoxi-anilino)-1,3-diazaciclopenteno-(2) y sus sales de adición con ácidos.

12). Preparados farmacéuticos que contienen, como sustancia activa, uno o más compuestos de la fórmula II antes indicada o sus sales de adición con ácidos.



515 13). "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE 2-ANILINO-1,3-DIAZACICLOPENTENO-(2) CON ACCION SEDANTE Y DEPRESORA DE LA PRESION SANGUINEA".

Esta Memoria consta de 17 hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, 30 de Septiembre de 1966