



Int. Cl.: C07D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

DE

PATENTE DE INVENCION

EN

ESPAÑA

por veinte años

a favor de FERLUX

con domicilio en COURNON D'AUVERGNE (Francia) Route du Cendre
nº 63.

de nacionalidad Una Sociedad Francesa.

por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS SEMICAR-
BAZIDOS Y TIOSEMICARBAZIDOS"

de la que es inventor, Sr. Jean PHILIPPE.

Reivindicándose prioridad de la Patente depositada en
Francia el 6 de Enero de 1.972 bajo el nº 72 00 291.

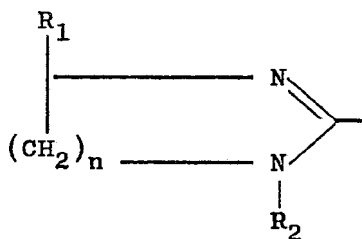
410198



La presente invención se refiere a nuevos semi-carbazidos y tiosemicarbazidos utilizables como compuestos activos en la constitución de medicamentos, así como a un procedimiento para su preparación.

Tiene más precisamente por objeto nuevos semicarbazidos y tiosemicarbazidos teniendo en posición 1 radical sustituyente respondiendo a la fórmula :

10



15

en la cual :

R₁ representa sea un átomo de hidrógeno, sea un radical alquilo inferior,

R₂ representa :

20

- sea un átomo de hidrógeno

- sea un agrupamiento alquilo, arilo, aralquilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógenos y/o por uno o varios radicales alquilo inferior, alcoxi,

25

n es igual a 1 o 2.

Cuando n es igual a 2, R₁ es ventajosamente un átomo de hidrógeno y, preferentemente, los compuestos según la invención son semicarbazidos o tiosemicarbazidos disustituidos en posiciones 1 y 4 de fórmula general (I)

30

410198



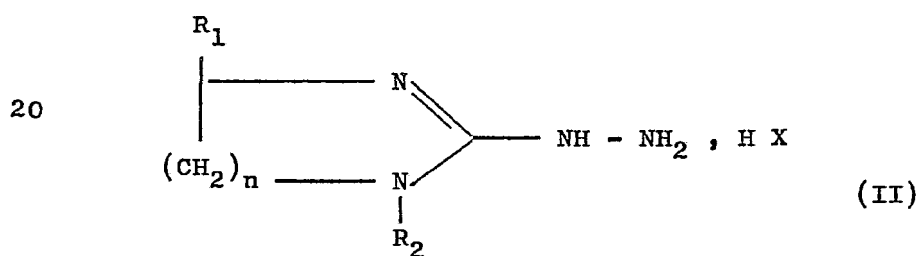
es un átomo de hidrógeno.

Y representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

La presente invención tiene también por objeto
 5 las sales de adición de los semicarbazidos y tiosemi-
 carbazidos ya definidos con los ácidos orgánicos o
 minerales no tóxicos, farmacéuticamente aceptables
 y presentando además la ventaja de ser solubles en
 el agua.

10 Los compuestos según la invención, ventajosamente
 en forma de sales de adición, son productos útiles
 en el punto de vista farmacológico, por el hecho
 que poseen notables propiedades hipotensivas y/o anal-
 gésicas.

15 De conformidad con el procedimiento que es tam-
 bién objeto de la invención, se obtienen a partir de
 productos de fórmula general (II) :

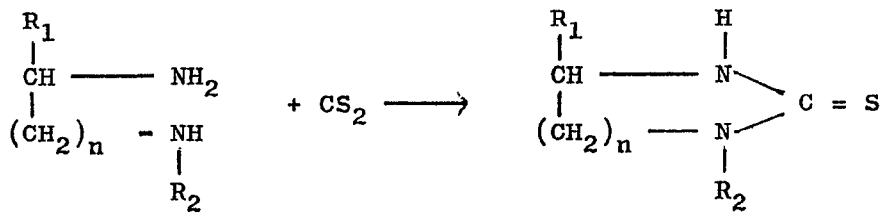


25 en la cual R_1 , n , R_2 tienen la significación ya men-
 cionada y X representa un anion tal como yodo o clo-
 ro.

Estos cuerpos de Fórmula (II) son productos
 descritos en la literatura, o son preparados por mé-
 todos conocidos en sí, que pueden esquematizarse co-
 30 mo sigue :

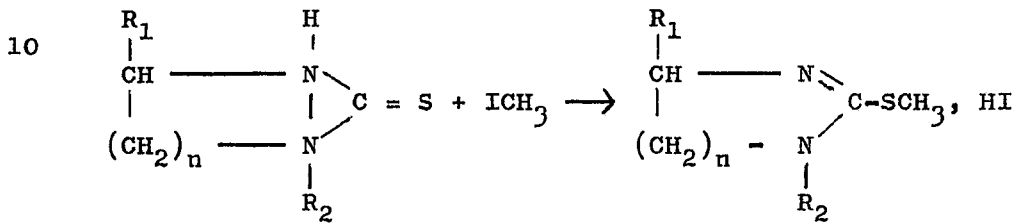


1931 41018



5 (III)

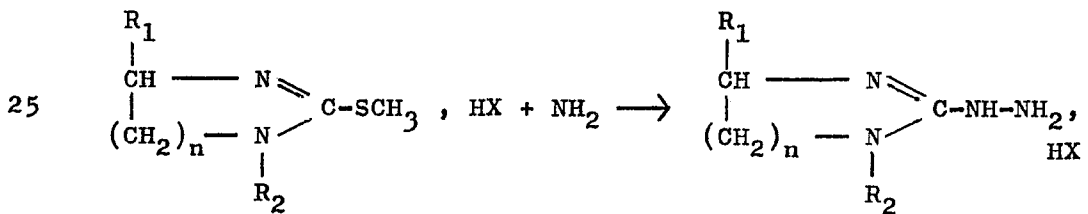
La imidazolinetiona-2 conseguida de este modo reacciona con el yoduro de metilo.



(IV)

15 La base del compuesto (IV) es liberada por adición de una solución acuosa de potasa y extracción por un disolvente orgánico, preferentemente el éter. Se forma el clorhidrato en el alcohol.

20 El mercapto-2 imidazolina en forma de yodhidrato o de clorhidrato reacciona con la hidrazina para dar la hidrazino-imidazolina eventualmente 1,4 disustituída (II).



(IV)

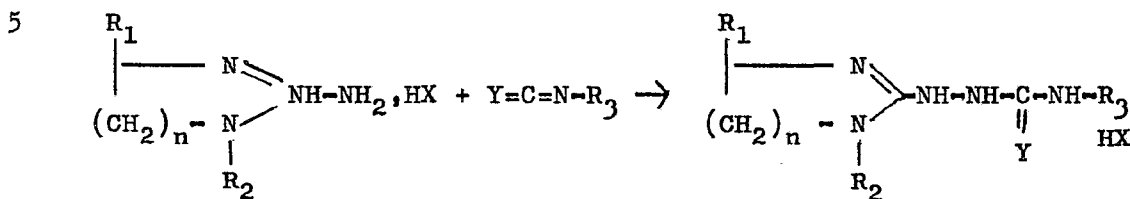
(II)

30 Los compuestos objeto de la invención se preparan entonces :



410198

1) - sea haciendo reaccionar una hidrazine imidazolina de fórmula general (II) con un isocianato o un isotiocianato convenientemente sustituidos según el esquema reaccional siguiente:



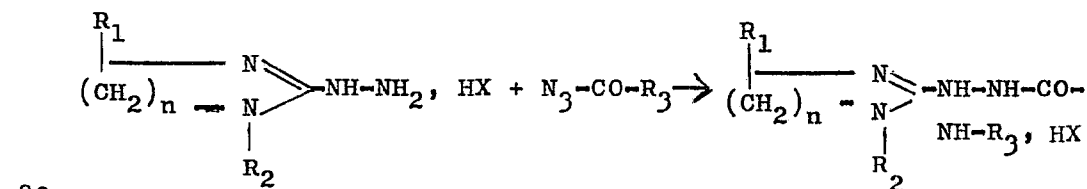
(v)

10 R₁, R₂, R₃, n, Y, teniendo la misma significación que anteriormente.

15 La reacción se efectúa entonces en el seno de un disolvente orgánico apropiado tal como bencina, tolueno, o xileno. Se opera a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de ebullición del medio reaccional.

20 Los isocyanatos son productos conocidos en sí o que pueden ser obtenidos a partir de las azidos correspondientes. Estos, por la clásica degradación de CURTIUS, son transformados en isocyanatos por calentamiento en la bencina u otro disolvente neutro y reaccionan con la hidrazino imidazolina.

25 2) - sea haciendo reaccionar, en los casos en que Y es un átomo de oxígeno, una hidrazino-imidazolina de fórmula general (II) con un azido de ácido carboxílico, según el esquema reaccional siguiente:





410198

R₁, R₂, R₃, n, teniendo la misma significación que anteriormente, la reacción, efectuándose en el seno de un disolvente orgánico apropiado tal como el tolueno anhidro.

5 La invención es descrita a continuación de forma mas detallada con la ayuda de algunos ejemplos de realización que son dados con un fin explicativo, de ninguna manera limitativo.

10 La fórmula química de los diferentes compuestos cuya preparación es descrita en los ejemplos I, II, y III queda resumida claramente en el cuadro I. Los ejemplos IV a IX ilustran las propiedades farmacológicas de estos compuestos y su uso en terapéutica humana.

15 EJEMPLO I.

Yodhidrato de (imidazolinil-2)-1 metaclorofenil-4 semicarbasido : (ver cuadro I - compuesto nº 1).

11,4 g. (0,05 mole) de yodhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y 7,9 g (0,0514 mole) de isocianato de metaclorofenilo se calientan durante 24 horas a ebullición en 80 ml. de bencina anhidra.

Después de enfriamiento, se filtra y agita durante un largo tiempo el precipitado en éter anhidro.

25 Por nueva cristalización en el alcohol absoluto, se consigue 11,9 g. (rendimiento = 62,5%) del producto esperado (temperatura de fusión = 230º C).

EJEMPLO II

30 Yodhidrato de (imidazolinil-2)-1 metil-4 tiosemicarbazido (ver cuadro I - compuesto nº 5).

410198



Se lleva a reflujo durante 24 horas en 70 ml. de xileno 9,1 g. (0,04 mole) de yodhidrato de hidrazino-2 imidazolina, 5,85 g (0,08 mole) de isotiocianato de métilo.

5 Después de filtrado y nueva cristalización en el alcohol absoluto, se obtiene el tiosemicarbazido con un punto de fusión de 258° C (rendimiento = 41 %).

Según este modo operatorio, se obtienen los compuestos típicos siguientes cuyas características físicas se dan en el cuadro (I).

10 a)- Yodhidrato de (imidazolinil-2)-1 (ortocloro fenil) - 4 semicarbazido : (compuesto nº 3)

Obtenido por acción del yodhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y del isocianato de ortoclorofenilo.

15 b)- Yodhidrato de (imidazolinil-2) - 1 fenil- 4 semicarbazido : (compuesto nº 2)

Obtenido por acción del yodhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y del isocianato de fenilo.

20 c)- Yodhidrato de (imidazolinil-2)- 1 metil-4 semicarbazido : (compuesto nº 6)

Obtenido por acción del yodhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y del isocianato de metilo.

25 d)- Yodhidrato de (imidazolinil-2)-1 alil-4 semicarbazido : (compuesto nº 7)

Obtenido por acción del yodhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y del isocianato de alilo.

e)- Yodhidrato de (imidazolinil-2)-1 (dimetil-2°, 5° fenil)-4 semicarbazido : (compuesto nº 8)

30 Obtenido por acción del yodhidrato de la hidra-



zino-2 imidazolina y del isocianato de dimetil-2,5 fenilo.

f)- Yodhidrato de (imidazolinil-2)-1 ciclohexil-4 semicarbazido : (compuesto nº 9)

5 Obtenido por acción del yodhidrato de hidrazino-2 imidazolina y del isocianato de ciclohexilo.

g)- Yodhidrato de (imidazolinil-2)-1 etil-4 semicarbazido : (compuesto nº 10).

10 Obtenido por acción del yodhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y del isocianato de etilo.

h)- Clorhidrato de (tetrahidropirimidil-2)-1 butil-4 semicarbazido : (compuesto nº 34)

15 Obtenido por acción del clorhidrato de la hidrazino-2 tetrahidropirimidina y del isocianato de butilo.

i)- Clorhidrato de (imidazolinil-2)-1 ciclohexil-4 tiosemicarbazido : (compuesto nº 32).

20 Obtenido por acción del clorhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y del isotiocianato de ciclohexilo.

j)- Yodhidrato de (imidazolinil-2)-1 (α naftil)-4 semicarbazido (compuesto nº 30)

Obtenido por acción del yodhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y del isocianato de α naftilo.

25 k)- Yodhidrato de (tetrahidropirimidinil-2)-1 (dicloro-3, 4 fenil)-4 semicarbazido: (compuesto nº 20)

Obtenido por acción del yodhidrato de la hidrazino-2 tetrahidropirimidina y del isocianato de dicloro-3,4 fenilo.

30 l)- Clorhidrato de (imidazolinil-2)-1 etil-4 semi-



410198

carbazido : (compuesto nº 21)

Obtenido por acción del clorhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y del isocianato de etilo.

m)- Clorhidrato de (imidazolinil-2)-1 paraclorofenil-4

5 semicarbazido : (compuesto nº 22)

Obtenido por acción del clorhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y del isocianato de paraclorofenilo.

n)- Clorhidrato de (metil-4 imidazolinil-2)-1 butil-4

10 semicarbazido : (compuesto nº 27)

Obtenido por acción del clorhidrato de la hidrazino-2 (metil-4 imidazolina) y del isocianato de butilo.

o)- Clorhidrato de (metil-4 imidazolinil-2) - 1 (etoxi 4: fenil)-4 semicarbazido : (compuesto nº 33)

15

Obtenido por acción del clorhidrato de la hidrazino-2 (metil-4 imidazolina) y del isocianato de paraetoxifenilo.

p)- Yodhidrato de (metil-4 imidazolinil-2)-1 (dicloro-3:4: fenil)-4 semicarbazido : (compuesto nº 16)

20

Obtenido utilizando yodhidrato de la hidrazino-2 (metil-4 imidazolina) y el isocianato de dicloro-3,4 fenilo.

q)- Yodhidrato de (imidazolinil-2)-1 hexil-4 semicarbazido : (compuesto nº 15)

25

Obtenido utilizando yodhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y del isocianato de hexilo.

r)- Clorhidrato de (imidazolinil-2)-1 alil-4 semicarbazido : (compuesto nº 14)

30

Obtenido utilizando el clorhidrato de la hidra-



zino-2 imidazolina y el isocianato de alilo.

s)- Yodhidrato de (imidazolinil-2)-1 (paraetoxifenil)-4- semicarbazido : (compuesto nº 13)

5 Obtenido utilizando el yodhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y el isocianato de paraetoxifenilo.

t)- Yodhidrato de (imidazolinil-2)-1 propil-4 semicarbazido : (compuesto nº 12)

10 Obtenido utilizando el yodhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y el isocianato de propilo.

u)- Clorhidrato de (imidazolinil-2)-1 (α naftil)-4 semicarbazido (compuesto nº 23))

 Obtenido utilizando el clorhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y el isocianato de α naftilo.

15 v)- Yodhidrato de (imidazolinil-2)-1 (etoxi-2º fenil)-4 semicarbazido : (compuesto nº 11)

 Obtenido utilizando el yodhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y el isocianato de ortoetoxifenilo.

20 w)- Yodhidrato de (imidazolinil-2)-1 (dicloro-3º, 4º fenil)-4 semicarbazido : (compuesto nº 4)

 Obtenido utilizando el yodhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y el isocianato de dicloro-3,4 fenilo.

25 x)- Yodhidrato de (metil-1 imidazolinil-2)-1 etil-4 semicarbazido (compuesto nº 40)

 Obtenido utilizando el yodhidrato de la hidrazino-2 (metil-1 imidazolina) y el isocianato de etilo.

EJEMPLO III

30 Clorhidrato de (tetrahidropirimidil-2)-1 (trime-

410198



toxi 3^o, 4^o, 5^o fenil)-4 semicarbazido : (compuesto nº 45).

En un reactor de 250 ml. provisto de una agitación, se introduce 15 g. (0,063 mole) de de azido del ácido trimetoxi-3,4,5 benzoico (obtenido por acción del azoturo de sodio sobre el cloruro de ácido) y 95 ml. de tolueno anhidro. Se lleva a ebullición durante 1 hora. Luego, se añade 9,05 g. (0,06 mole) de clorhidrato de hidrazino-2 tetrahidropirimidina y se continúa la ebullición durante 20 horas.

Después de enfriamiento, el precipitado recogido es cristalizado de nuevo en el alcohol absoluto (rendimiento 53%).

Operando de forma idéntica, se obtienen los derivados siguientes (ver cuadro I).

a)- Clorhidrato de (imidazolinil-2)-1 (nitro-3^o estiril)-4 semicarbazido : (compuesto nº 38)

Obtenido por acción del clorhidrato de la hidrazino-2 imidazolina sobre el azido del ácido nitro-3 cinámico.

b)- Clorhidrato de (tetrahidropirimidil-2)-1 (dicloro-3^o, 4^o estiril)-4 semicarbazido : (compuesto nº 37)

Obtenido por acción del clorhidrato de la hidrazino-2 tetrahidropirimidina sobre el azido del ácido dicloro-3,4 cinámico.

c)- Clorhidrato de (imidazolinil-2)-1 (dicloro-3^o, 4^o estiril)-4 semicarbazido : (compuesto nº 36)

Obtenido por acción del clorhidrato de la hidrazino-2 imidazolina sobre el azido del ácido dicloro-3,4 cinámico.



410198

d)- Clorhidrato de (imidazolinil-2)-1 (dimetoxi-3^o, 4^o fenil)-4 semicarbazido : (compuesto n^o 28)

5 Obtenido por acción del clorhidrato de la hidrazino-2 imidazolina sobre el azido del ácido dimetoxi-3,4 benzoico.

e)- Clorhidrato de (imidazolinil-2)-1 (fluoro-3^o fenil)-4 semicarbazido : (compuesto n^o 25)

10 Obtenido utilizando el clorhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y el azido del ácido metafluorobenzoico.

f)- Clorhidrato de (imidazolinil-2)-1 (trifluorometil-4^o fenil) 4 semicarbazido : (compuesto n^o 19)

15 Obtenido utilizando el clorhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y el azido del ácido paratrifluorometil-benzoico.

g)- Clorhidrato de (imidazolinil-2)-1 (fluoro-2^o fenil)-4 semicarbazido : (compuesto n^o 18)

20 Obtenido utilizando el clorhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y el azido del ácido ortofluorobenzoico.

h)- Clorhidrato de (imidazolinil-2)-1 (trimetoxi-3^o, 4^o, 5^o fenil)-4 semicarbazido : (compuesto n^o 31)

25 Obtenido utilizando el clorhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y el azido del ácido trimetoxi-3,4,5 benzoico.

i)- Clorhidrato de (tetrahidropirimidil-2)-1 (dimetoxi-3^o, 4^o fenil)-4 semicarbazido : (compuesto n^o 29)

30 Obtenido utilizando el clorhidrato de la hidrazino-2 tetrahidropirimidina y el azido del ácido dimetoxi-3,4 benzoico.

410198



j)- Clorhidrato de (tetrahidropirimidil-2)-1 (nitro-4º fenil)-4 semicarbazido : (compuesto nº 26)

5 Obtenido utilizando el clorhidrato de la hidrazino-2 tetrahidropirimidina y el azido del ácido para-nitrobenzoico.

k)- Yodhidrato de (imidazolinil-2)-1 (trimetoxi-3º, 4º, 5º fenil)-4 semicarbazido : (compuesto nº 17)

10 Obtenido utilizando el yodhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y el azido del ácido trimetoxi-3, 4,5 benzoico.

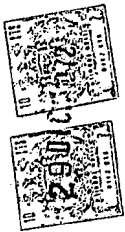
l)- Clorhidrato de (imidazolinil-2)-1 estiril- 4 semicarbazido (compuesto nº 24)

Obtenido utilizando el clorhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y el azido del ácido cinámico.






15 m)- Clorhidrato de (imidazolinil-2)-1 (sulfamoil-3º cloro 4º fenil)-4 semicarbazido : (compuesto nº 39)

Obtenido utilizando el clorhidrato de la hidrazino-2 imidazolina y el azido del ácido sulfamoil-3-cloro-4 benzoico.

41019



Análisis elemental

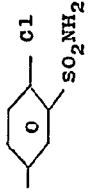
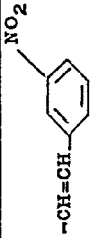
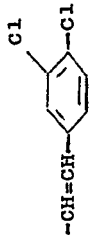
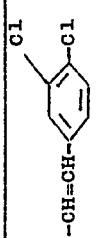
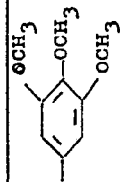
Compues- to N°	R ₁	R ₂	Y	R ₃	Sal	Fusión °C	Calculado		Hallado			
							C %	H %	N %	C %	H %	N %
21	1	H	H	O			34,7	6,75	33,70	34,38	6,73	33,87
				<chem>C2H5</chem>	HCl	210						
22	1	H	H	O			41,4	4,49	24,15	41,38	4,78	24,18
					HCl	246						
23	1	H	H	O			55	5,24	22,9	54,71	5,38	22,56
					HCl	248						
24	1	H	H	O			51,1	5,78	24,90	50,69	5,71	25,06
				<chem>--CH=CH-</chem> 	HCl	260						
25	1	H	H	O			44,0	4,76	25,61	43,74	4,78	25,42
					HCl	230						
26	2	H	H	O			41,99	4,76	26,70	42,08	4,78	26,59
					HCl	244						
27	1	CH ₃	H	O			43,25	8,02	28,10	43,61	7,63	28,37
				<chem>--(CH2)3 - CH3</chem>	HCl	190						

410123



Análisis elemental

Compues- to N ^o	R ₁	R ₂	Y	R ₃	Sal	Fusión °C	Calculado			Hallado		
							C %	H %	N %	C %	H %	N %
35	2	H	H	O	HCl	246	46,75	6,12	19,45	47,09	6,14	19,28
36	1	H	H	O	HCl	260	41	4	19,95	40,92	4,12	20,33
37	2	H	H	O	HCl	248	42,8	4,39	19,20	42,76	4,47	19,26
38	1	H	H	O	HCl	258	44,0	4,63	25,70	44,05	4,47	25,16
39	1	H	H	O	HCl	240	32,55	3,82	22,80	32,12	3,68	23,19
40	1	H	CH ₃	O	HCl	186	26,80	5,15	22,40	27,15	5,40	22,31



EJEMPLO IVACTIVIDAD ANALGESICA

Esta actividad ha sido puesta de manifiesto por la prueba de Siegmund : SIEGMUND E.A, CADMUS R.A; GO LU, A Method for evaluating both non narcotic and narcotic analgesics, Pro.Soc.Exp.Biol. 1957, b, 95, 729-731.

La inyección de un agente irritante, la fenilbenzoquinona (en solución a 0,02%) en el peritoneo del ratón, determina movimientos de estiramientos o de torsión (Writing Syndrom), cuya frecuencia es disminuída por la administración preventiva de análgésico. Las sustancias se dan P.O. 30 mn. antes de la inyección de agente irritante. Se cuenta el número de estiramientos entre el 5º y el 10º minuto después de la inyección de fenilbenzoquinona. Se calcula el % de animales protegidos. Un ratón es considerado protegido si realiza menos de 5 estiramientos en 5 mn.

20	Produc- to N°	Toxicidad aguda PO ratón mg/kg	Dosis administra- da PO mg/kg	Porcentaje de animales pro- tegidos.
	9	> 1200	300	50
	11	1000	300	50
	13	> 1200	300	50
25	15	> 1200	300	40
	16	> 1200	200	50
	17	> 1200	200	60
	20	> 1200	300	60
			75	20
30	21	1000	300	40



22	1000	300	30
36	>1200	300	30
38	>1200	300	60

5

Estos productos, cuya toxicidad es particularmente débil, presentan, en dosis suficientes, una actividad analgésica muy neta.

EJEMPLO V :

10 A) - MEDIDA DE LA ACTIVIDAD CARDIOVASCULAR :

La acción sobre el corazón y la presión arterial ha sido investigada sobre el perro cloralozado cuyas zonas reflexógenas cardiaorticas y sino carotideas son intactas (perro normotenso) o desnervados (perro hipertenso).

15

Compuesto nº 1

Se observa :

1) - En los animales normotensos :

Con la dosis de 5 mg/kg por vía intravenosa, el compuesto acarrea una caída moderada y fugaz de la presión arterial general; no existe acción significativa sobre la fuerza contractil del corazón.

20

A 10 mg/kg, por vía intravenosa, la caída tensional es más acentuada y más larga, se produce una ligera depresión de la fuerza contractil del corazón.

25

A 20 mg/kg. por via intravenosa, el compuesto acarrea una caída de la presión arterial general de muy larga duración; la fuerza contractil del corazón queda reducida en 20% aproximadamente.

30

410198



2) - En los animales hipertensos :

La acción hipotensiva del compuesto se prorroga notablemente y su poder depresor sobre la fuerza contractil del corazón se acentúa.

5 El compuesto es braquicardizante a partir de 5 mg/kg. en el perro normotenso, y esta acción no se modifica en el animal hipertenso.

10 Como conclusión, este compuesto, cuya toxicidad es débil (900 mg/kg. en el ratón per os), es muy netamente hipotensor; esta acción es más evidente en el animal hipertenso que en el animal normotenso; además, es ligeramente depresor cardíaco y bradicardizante.

Compuesto nº 31

15 Se observa :

1) - En los animales normotensos

Desde la dosis de 5 mg/kg. por vía intravenosa, el compuesto acarrea una caída tensional notable que dura 30 minutos aproximadamente.

20 2) - En los animales hipertensos

La acción hipotensiva del compuesto es reforzada, tanto en intensidad como en duración.

25 Como conclusión, el compuesto cuya toxicidad es muy débil (1200 mg/kg en el ratón per os) es muy netamente hipotensor. Esta acción es más evidente en el animal hipertenso que en el animal normotenso.

Compuesto nº 21

30 Este compuesto tiene una acción bradicardizante a partir de la dosis de 0,5 mg/kg. por vía intravenosa.

410198



Compuesto nº 28

Se observa :

1) - En los animales normotensos :

5 A 20 mg/kg. por vía intravenosa, el compuesto determina una caída notable de la presión arterial sistólica y de la presión arterial diastólica, luego un regreso a la normalidad, y en una tercera fase, una caída tensional secundaria moderada pero de larga duración.

10 2) - En los animales hipertensos :

Hay acentuación de la baja tensional secundaria.

B. MEDIDA DE LA ACTIVIDAD HIPOTENSIVA.

15 La actividad hipotensiva de los derivados de la invención ha sido investigada, por otra parte, sobre la rata anestesiada con etil-uretano (Gautrellet J. -Eléments techniques de physiologie - Massons - Paris - 1932 p. 255).

20 La presión carótidea se registra por medio de un captador de presión tipo P.1000, sobre un polígrafo. La acción del producto sobre la presión arterial ha sido estudiada después de inyección por vía intravenosa en la vena yugular.

25 La acción de los productos según las dosis administradas se da a continuación :

- Desde la dosis de 0,5 mg/kg, el compuesto número 10 acarrea una hipotensión neta.

- A 1 mg/kg : el compuesto nº 31 acarrea una hipotensión muy neta.

30 - el compuesto nº 35 acarrea una hipotensión



4 10 198

neta.

- A 5 mg/kg : - los compuestos nº 2, 12, 13, 17, 32
acarrear una ligera hipotensión.
- los compuestos nº 6, 35, son hipoten-
sores notables.
- A 10 mg/kg: - los compuestos nº 10, 27, acarrear una
neta hipotensión.
- el compuesto nº 31 es un hipotensor
notable.
- A 20 mg/kg: - los compuestos nº 9, 13, 15, 18, 22,
25, 28 acarrear una neta hipotensión.
- los compuestos nº 17, 29, 32, son hi-
potensores notables.

Estos compuestos cuya toxicidad es particularmen-
te débil (en general, 1200 mg/kg per os) son muy ac-
tivos en dosis suficientes, y algunos de ellos ya son
activos en dosis débiles. En particular, el compues-
to nº 31 cuya notable actividad cardiovascular hemos
visto en el perro, es activo desde la dosis de 1 mg/kg.

EJEMPLO VI.

Forma farmacéutica : comprimidos.

Se pueden utilizar en terapeutica humana unos
comprimidos que presenten ventajosamente la siguiente
composición : para 1 comprimido :

25	Compuesto nº 31	0,100 g.
	Kieselguhr	0,100 g.
	Azúcar	0,040 g.
	Talco	0,015 g.
	Almidón	0,015 g.
30	Estearato de magnesio	0,015 g.



410198

Tratamiento de ataque : 2 veces 2 comprimidos al día.

Tratamiento de mantenimiento : 1 a 2 comprimidos al día.

5 EJEMPLO VII

Forma farmacéutica : gélulas.

Se pueden utilizar en terapéutica humana gélulas presentando ventajosamente la siguiente composición :

10 Para 1 gélula :

Compuesto nº 17 0,200 g.

Las dosis serán de 2 a 3 gélulas al día.

EJEMPLO VIII

Forma farmacéutica : supositorios.

15 Se pueden utilizar en terapéutica humana por vía rectal supositorios presentando ventajosamente la siguiente composición :

Para 1 supositorio :

Compuesto nº 17 0,100 g.

20 Excipiente q.s.p. 3 g.

1 supositorio por la noche al acostarse, otro eventualmente por la mañana.

EJEMPLO IX

Forma farmacéutica : solución inyectable

25 Se puede utilizar en terapéutica humana una solución inyectable presentando la ventajosamente siguiente composición :

Compuesto Nº 31 0,05 g.

agua para preparación inyec

30 table q.s.p. 1 ml.



410198

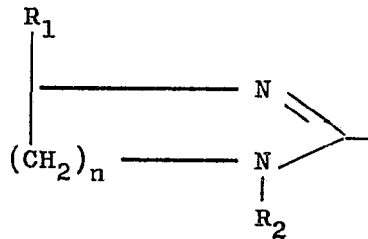
En tratamiento de ataque, en las formas severas de hipotensión : 1 a 3 ampollas al día durante 10 días por vía intramuscular o, en caso de emergencia, por vía intravenosa lenta.

5 N O T A

Se reivindican como propios y nuevos para que sean objeto de una Patente de Invención en España, por veinte años, reivindicándose la prioridad de la Patente depositada en Francia el 6 de Enero de 1972, bajo el Nº 72 00 291, los puntos siguientes:

1.º Procedimiento de preparación de nuevos semicarbazidos y tiosemicarbazidos, caracterizados por el hecho de tener una posición 1 un radical sustituyente respondiendo a la fórmula :

15



20

en la cual :

R₁ representa sea un átomo de hidrógeno, sea un radical alquilo inferior

R₂ representa :

25

- sea un átomo de hidrógeno

- sea un agrupamiento alquilo, arilo, aralquilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógenos y/o por uno o varios radicales alquilo inferior, alcoxi

A 30

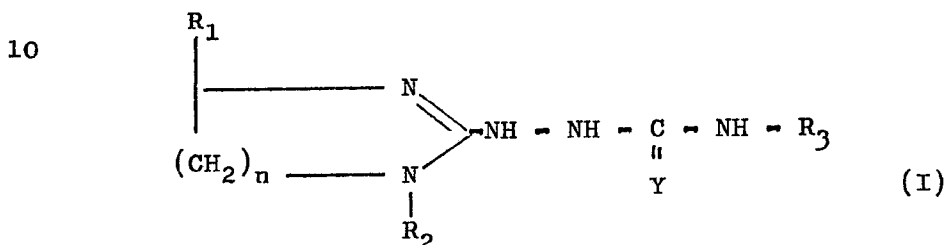
n es igual a 1 o 2.

29 DEC 1972

0193

2.- Procedimiento de preparación de nuevos semicarbazidos y tiosemicarbazidos, según la reivindicación 1, caracterizados por el hecho que n es igual a 2 y R₁ es un átomo de hidrógeno.

5 3.- Procedimiento de preparación de nuevos semicarbazidos y tiosemicarbazidos, según la reivindicación 1 o 2, caracterizados por el hecho que responden a la fórmula general (I)



15 en la cual Y representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre y R₃ representa :

- sea un radical alquilo inferior, halogeno-alquilo, alcenilo, ciclohexilo, bencilo, fenilo eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno y/o por uno o varios radicales alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi, nitro, trifluorometilo.
- sea un agrupamiento α naftilo, estirilo eventualmente sustituido sobre el núcleo fenilo por uno o varios átomos de halógenos, uno o varios radicales alquilo inferior, alcoxi, trifluorometilo.
- sea un agrupamiento sulfamoil fenilo sustituido o no por uno o varios átomos de halógenos.

30

4.- Procedimiento de preparación de nuevos

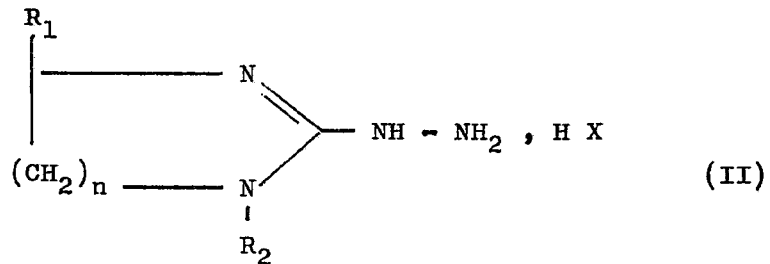
410198



semicarbazidos y tiosemicarbazidos, según la reivindicación 3, caracterizados por el hecho que R_3 es un radical fenilo sustituido por uno o varios átomos de cloro o radicales metoxi.

5 5.- Procedimiento de preparación de nuevos semicarbazidos y tiosemicarbazidos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho que consiste en hacer reaccionar una hidrazino-imidazolina de fórmula general (II) :

10



15

con un isocianato o isotiocianato $Y = C = N - R_3$ o con un azido de ácido carboxílico $N_3 - CO - R_3$ en un disolvente orgánico, especialmente el tolueno.

6.- Procedimiento de preparación de nuevos semicarbazidos y tiosemicarbazidos, caracterizados por el hecho que tienen como compuesto activo al menos un semicarbazido o tiosemicarbazido, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

7.- Procedimiento de preparación de nuevos semicarbazidos y tiosemicarbazidos, según la reivindicación 6, caracterizados por el hecho que dicho compuesto está en forma de sal de adición de un ácido, especialmente el ácido yodhídrico o el ácido clorhídrico.

8.- Procedimiento de preparación de nuevos

[Handwritten signature]
30



0196

semicarbazidos y tiosemicarbazidos, según la reivindicación 6 o 7, caracterizados por el hecho que dicho compuesto es el (imidazolinil-2)-1 (trimetoxi-3º, 4º, 5º fenil)-4 semicarbazido o el (tetrahidropirimidil-2)-1 (trimetoxi-3º, 4º, 5º fenil)-4 semicarbazido.

9.- PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE NUEVOS SEMICARBAZIDOS Y TIOSEMICARBAZIDOS.

10 Todo conforme se describe en la Memroia que antecede y se reivindica en su NOTA.

Esta Memoria consta de veintinueve hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

MADRID, 29 de Diciembre de 1972

FERLUX
P.A.
(Handwritten signature)

(Handwritten mark)