

PATENTE DE INVENCION

Case 500-5284/III .

3700/RA/HP

2075 // A61K

Memoria Descriptiva

sobre:

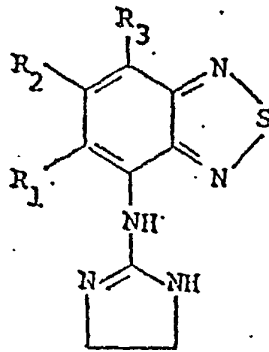
PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 4-(2-IMIDAZOLIN-
2-IL-AMINO)-2,1,3-BENZOTIADIAZOL.

Solicitante WANDER, A.G., entidad suiza, residente en Berne,
Suiza.

440390

La presente invención se rela-
ciona con derivados de 2,1,3-benzotiadiazol.

La presente invención propor-
ciona compuestos de fórmula I,

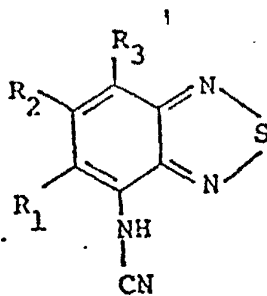


I

en donde cada una de R₁, R₂ y R₃, independientemente, es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, hidroxilo o alquiltio, cada uno de los grupos alquilo de los mismos conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono.

En la fórmula I, halógeno preferentemente significa bromo o cloro.

Además, de acuerdo con la invención, puede obtenerse un compuesto de fórmula I mediante un procedimiento caracterizado porque se reacciona un compuesto de fórmula VI,



VI

en donde R₁, R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados,

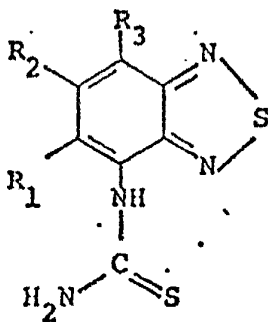
con etilendiamina.

La reacción se efectúa convenientemente en un disolvente orgánico inerte, p.ej. un alcohol de 3 a 8 átomos de carbono, tal como n-pentanol, o puede usarse un exceso de etilendiamina. La temperatura de la reacción convenientemente es desde 50 hasta 200°C, preferentemente desde 110 hasta 160°C.

La reacción se efectúa preferentemente en presencia de un exceso de una sal de adición de monoácido de etilendiamina.

Los compuestos de fórmula VI pueden producirse como sigue:

Un compuesto de fórmula VII,

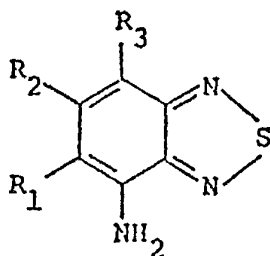


VII

en donde R₁, R₂ y R₃ tienen los significados arriba indicados, se disuelve en un medio acuoso-alcalino, p. ej. en una solución de un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio en agua, la solución se calienta hasta ebullición, y a la solución hirviente se le añade un agente de deshidrosulfurización, p.ej. una sal de metal pesado, tal como acetato de plomo.

Los compuestos de fórmula VII pueden obtenerse como sigue:

a') Un 4-amino-2,1,3-benzotiadiazol de fórmula III,



III

en donde R₁, R₂ y R₃ tienen los significados
arriba indicados,

puede reaccionarse con cloruro de benzoilo y tiocianato de amonio, p.ej. en acetona a una temperatura desde -10 hasta +60°C. La N-benzoil-N'-(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)tiourea resultante puede saponificarse con una solución acuosa de hidróxido de metal alcalino, convenientemente al punto de ebullición, para producir una N-(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)tiourea de fórmula VII.

Las formas de base libre de los compuestos de fórmula I pueden convertirse en formas de sal de adición de ácido en la forma convencional, y viceversa. Los ácidos inorgánicos adecuados para la formación de sales de adición de ácido incluyen los ácidos halohídricos, y los ácidos orgánicos adecuados incluyen los ácidos acético y maleico.

Los compuestos de fórmula I son eficaces contra el temblor, lo que se demuestra, p.ej., por el ensayo siguiente con ratones:

La noche antes del día del ensayo los ratones usados para el experimento (50 % de machos y 50 % de hembras) se privan

de alimentos. Se usan grupos de 10 animales cada uno para el ensayo, un grupo formando el grupo de control.

El compuesto que se va a ensayar se aplicará a los animales en cada grupo, aumentando las dosis de grupo a grupo. A los animales del grupo de control se les aplica una solución de sal común fisiológica. 30 minutos después de la aplicación del compuesto que se va a ensayar, se aplican en forma p.o. a todos los animales 100 mg/kg de peso del cuerpo del animal del compuesto que produce el temblor (2,6-diclorofenil-acetimidóil-ureido).

5, 10, 15 y 20 minutos después de la aplicación del compuesto que produce el temblor, se juzgan los animales de acuerdo con la escala siguiente:

2 = temblor fuerte

1 = temblor débil

0 = sin temblor

Evaluación

Para las tres primeras mediciones (5, 10 y 15 minutos después de la aplicación), se determina el comportamiento de cada ratón, y se estiman los valores de promedio del grupo como sigue:

grupo con temblor fuerte = promedios 1,5-2,0

grupo con temblor débil = promedios 0,5-1,5

grupo sin temblor = promedios 0 -0,5

Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula I está indicado como agentes eficaces contra el temblor.

Los compuestos de fórmula I también son eficaces contra el rigor, lo que se demuestra, p.ej., por el ensayo siguiente con ratas:

A las ratas se les inyectan en forma i.p. 7,5 mg/kg de peso del cuerpo del animal de Thalamonal (marca registrada), después de lo cual se manifiesta en estos animales un rigor que puede medirse con un electromiógrafo. Se determina la dosis de compuesto activo que debe inyectarse i.v. con el fin de inhibir el rigor de las ratas.

Por lo tanto, el uso de los compuestos de fórmula I está indicado además como agentes eficaces contra el rigor.

Para los usos arriba mencionados, es decir como agentes eficaces contra el rigor y contra el temblor, una dosificación diaria indicada es de aprox. 10 a aprox. 400 mg del compuesto de fórmula I, aplicados convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de dosis única que contiene de 2,5 a 200 mg del compuesto, o en forma de preparación de acción prolongada.

Los compuestos de fórmula I pueden aplicarse en forma de base libre o en forma de sal de adición de ácido. Tales formas de sal de adición de ácido poseen el mismo orden de actividad como las formas de base libre. Un ejemplo de una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable es el clorhidrato.

Una composición farmacéutica puede comprender un compuesto de fórmula I, en forma de base libre o de sal de adición de ácido, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico.

Una dosis única, p.ej. una tableta adecuada para aplicación oral, puede contener convenientemente entre 10 y 60 mg del compuesto de fórmula I, junto con adyuvantes, farmacéuticamente inertes, adecuados, tales como lactosa, almidón de maíz, talco y estearato de magnesio.

Un ejemplo de una composición para tabletas contiene 40 mg de 4-(2-imidazolín-2-il-amino)-5-metil-2,1,3-benzotiadiazol, 70 mg de lactosa, 5 mg de almidón de maíz, 5 mg de talco y 0,1 mg de estearato de magnesio.

En una clase preferida de los compuestos, cada una de R_1 , R_2 y R_3 , independientemente, es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano o alquiltio. En una clase más preferida de los compuestos, R_2 y R_3 son hidrógeno, siendo R_1 especialmente hidrógeno, alcoxi, alquiltio, o más especialmente alquilo o halógeno. El 4-(2-imidazolín-2-il-amino)-5-cloro-2,1,3-benzotiadiazol posee propiedades especialmente interesantes.

En otra clase preferida de los compuestos, uno de los símbolos R_1 , R_2 y R_3 es hidrógeno, y los demás símbolos R_1 , R_2 y R_3 tienen el mismo significado, especialmente alquilo o halógeno.

En otra clase preferida de los compuestos, R_1 y R_2 son hidrógeno, R_3 siendo especialmente hidroxilo, alquilo o alcoxi.

En otra clase preferida de los compuestos, R_1 y R_3 son hidrógeno, R_2 siendo especialmente halógeno o alquilo.

EJEMPLO 1: 5-cloro-4-(2-imidazolin-2-il-amino)-2,1,3-benzotiadiazol

12 g de 5-cloro-4-cianamino-2,1,3-benzotiadiazol se calientan hasta ebullición al reflujo durante 2 horas junto con 28 g de mono-p-toluenosulfonato de etilenodiamina en 300 cc de n-pentanol. El disolvente se separa luego mediante evaporación. El residuo se recoge en 300 cc de metanol mientras está caliente, la solución se alcaliniza con una solución 2 normal de sosa cáustica, se diluye con un volumen 2 veces mayor de agua y a continuación se concentra hasta la mitad de su volumen. El precipitado obtenido después de enfriar se separa, se lava con agua y se agita 2 veces con 300 cc de éter cada vez y se filtra. Después de recristalizar de metanol, se obtiene 5-cloro-4-(2-imidazolin-2-il-amino)-2,1,3-benzotiadiazol con un P.F. de 221-223°.

Mediante el uso de los procedimientos descritos en el Ejemplo precedente y los materiales iniciales correspondientes, se obtienen los compuestos siguientes de fórmula I:

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	P.F.
2	H	H	H	192-193°
3	CH ₃	H	H	225-228°
4	Cl	H	H	221-223°
5	CH ₃ O	H	H	231-234°
6	H	H	NO ₂	195-198°
7	H	H	CH ₃	214-217°

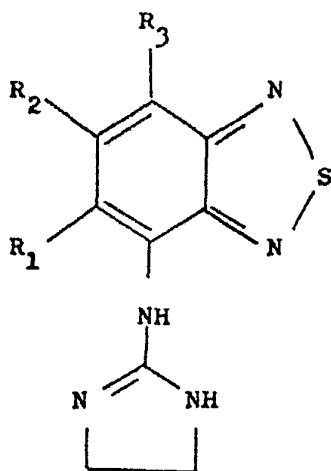
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	P.F.
8	C ₂ H ₅	H	H	175-179°
9	CH ₃	H	Cl	275-278°
10	CH ₃	H	CH ₃	270-273°
11	Cl	H	CH ₃	248-268° (hidrato del clorhidrato)
12	Cl	H	Cl	285-290°
13	CH ₃	CH ₃	H	210-215°
14	H	H	OH	
15	Cl	Cl	H	230-233°
16	H	Cl	Cl	232-235°
17	H	H	OCH ₃	229-233°
18	Br	H	H	246-248°
19	Br	H	Cl	266-269°
20	NO ₂	H	H	
21	CN	H	H	
22	CH ₃ S	H	H	
23	OCH ₃	H	H	231-234°
24	Cl	H	Br	284-285°
25	H	H	Cl	212-214°

NOTA .-

5 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente, presentada en Suiza, bajo el número 6865/72, de fecha de 9 de mayo de 1.972, acogéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los
10 Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE 4-(2-IMIDAZOLIN-2-IL-AMINO)-2,1,3-BENZOTIADIAZOL; caracterizándose por lo siguiente:

15 1.- Procedimiento para la producción de 4-(2-imidazolin-2-il-amino)-2,1,3-benzotiadiazol, de fórmula I,

20



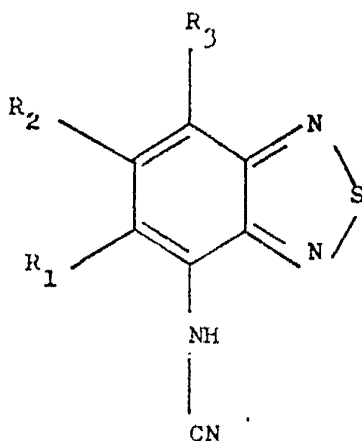
25

30

en donde cada una de R₁, R₂ y R₃, independientemente, es

Handwritten signature or initials, possibly 'MM', written in dark ink and underlined.

hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, nitro, ciano,
hidroxi o alquiltio, cada uno de los grupos alquilo
de los mismos conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono,
caracterizado porque se reacciona un compuesto de
fórmula VI,



VI

en donde R₁, R₂ y R₃ tienen los significados arriba
indicados, con etilenodiamina, preferiblemente en un
disolvente orgánico inerte preferiblemente a tempera-
tura ambiente hasta la temperatura de reflujo.

2ª.- Procedimiento para la produc-
ción de 4-(2-imidazolin-2-il-amino)-2,1,3-benzotiadazol;
tal y como queda sustancialmente descrito en la presente
Memoria:

Esta Memoria consta de 12 hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 26 ENE. 1977

WANDER, A.G.

GÓMEZ ACEBO Y MUÑOZ
Sociedad Anónima L. G. de Fomento