



ESPAÑA

19 ES	11. NUMERO 775044	10 AI
	21. FECHA DE PRESENTACION	

P.- 62.529

PATENTE DE INVENCION

N/Dossier
No. 210/76

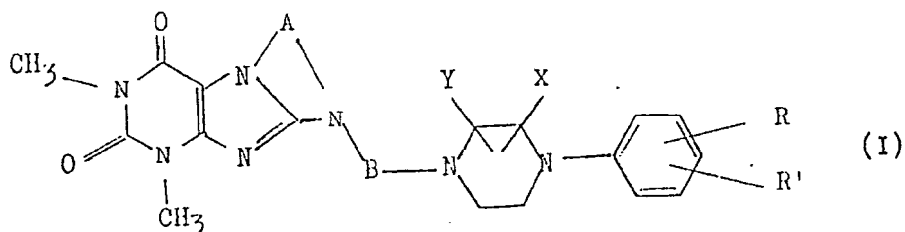
30. PRIORIDADES: 31. NUMERO 75/07675			32. FECHA 12-3-75			33. PAIS Francia		
47. FECHA DE PUBLICIDAD			51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D // A 61K			62. PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
64. TITULO DE LA INVENCION "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DERIVADOS DE 8-AMINO-TEOFILINA" CONCEDIDA								
71. SOLICITANTE (S) LABORATOIRE LE BRUN S.A. 27 MAR 1977								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 5, Rue de Lübeck, 75116 Paris, Francia								
72. INVENTOR (ES) Jean, Raymond Quelet								
73. TITULAR (ES)								
74. REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ								

P.- 62.529

N/Dossier

Nº 210/76

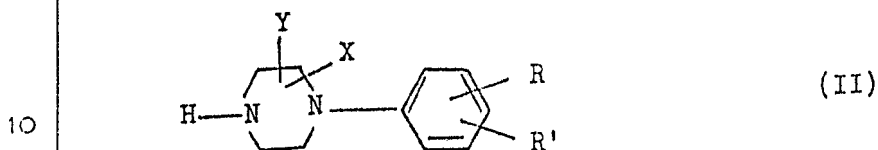
El presente invento se refiere a un procedimiento de preparación de derivados de 8-amino-teofilina que responden a la fórmula general siguiente:



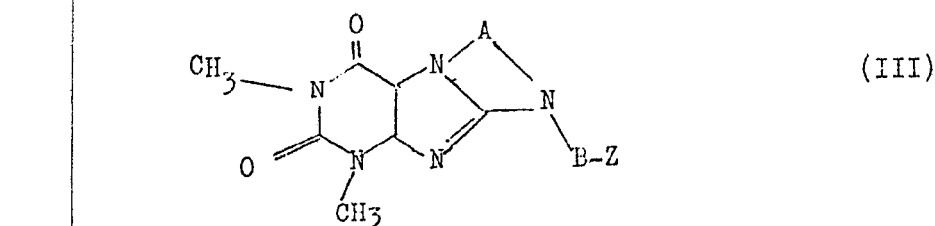
en la que A es un radical alcohileno lineal o ramificado que tiene de 2 a 4 átomos de carbono en la porción lineal; B es un radical alcohileno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono en la porción lineal; X e Y, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo fenoxi-alcohileno que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la porción alcohileno; R representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo y R' representa un átomo-

1 mo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alcoholo de
 2 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a 6 átomos de
 3 carbono o un grupo trifluorometilo; así como a sus sales por
 4 adición con ácidos minerales u orgánicos.

5 El procedimiento de preparación de los com-
 6 puestos de fórmula (I) está caracterizado porque se condensa
 7 una piperazina sustituida de fórmula



15 en la que X, Y, R y R' son tal como se han definido prece-
 16 dentemente, con un derivado de fórmula:



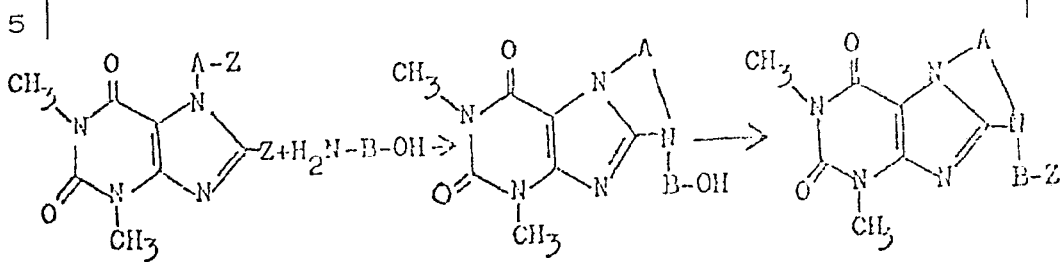
20 en la que A y B son tal como se definen precedentemente y
 21 Z es un átomo de halógeno.

22 La reacción de condensación se efectúa en
 23 general por fusión de los dos reactivos en común.

25 Los derivados de fórmula (III) son prepara-

30

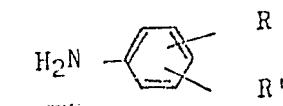
1 dos por condensación de un amino-alcohol con una 7-(haloal-
 cohil)-8-halo-teofilina [M. ECKSTEIN Dissertations Pharm;
 14, 435-41 (1962)] y luego halogenación de la cadena hidro-
 xilada según la reacción:



10

Las piperazinas sustituidas de fórmula (II)
 utilizadas como materias primas se obtienen especialmente
 por condensación de derivados de bis-(β -hidroxialcohol)-
 -aminas con anilinas sustituidas de fórmula:

15



20

El ejemplo no limitativo siguiente está da-
 do a título de ilustración del invento.

Ejemplo.

25

a) Preparación del derivado halogenado de
 fórmula III.

30

1 Se dejan en reposo durante una noche 7 g de
9-(β -hidroxietil)-1,3-dimetil-6,7,8,9-tetrahidropirimidi-
no(2,1-f)purina-2,4 (1H,3H)-diona en 25 ml de cloruro de
5 tionilo. Se evapora el exceso de cloruro de tionilo, y lue-
go se hidroliza en 200 ml de hidróxido de sodio 5 N. Se ex-
trae con cloroformo, se lava con agua, se seca con sulfato
de sodio y luego se evapora el disolvente. Se obtienen 5,3
g de derivado clorado. Punto de fusión instantáneo = 212°C.

b) Preparación del derivado de fórmula I.

10 Se condensan por fusión, durante 2 horas, a
180-190°C, 5,75 g de derivado clorado obtenido en a) y 7,5
g de meta-clorofenilpiperazina. Al final de la condensación,
se añaden 50 ml de agua y luego se calienta durante 15 mi-
nutos a ebullición. El precipitado es filtrado, lavado con
agua, y luego recristalizado en etanol. Se obtienen 4,7 g
15 de 9-(2-[4-(meta-clorofenil)-piperazin-1-il]-etil)-1,3-di-
metil-6,7,8,9-tetrahidropirimido(2,1-f)purina-2,4(1H,3H)di-
ona. Punto de fusión instantáneo = 184°C.

La tabla siguiente describe, a título de
ejemplo, un cierto número de compuestos de fórmula I prepa-
rados según el modo operatorio general del Ejemplo anterior
así como sus características físicas.

20

25

30

Tabla I

Nº del compuesto	A	B	X	Y	R
1	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-CH ₃
2	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-CH ₃
3	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-OCH ₃
4	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	4-OCH ₃
5	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-CF ₃
6	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-F
7	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	4-F
8	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-Br
9	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-I
10	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	2-Cl
11†	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-Cl
12	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	4-Cl
13	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	2-Cl
14	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-Cl
15	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-Cl
16	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH(CH ₃)	H	H	3-Cl
17	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	H	3-Cl
18	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-Cl
19	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH(CH ₃)	H	H	3-Cl
20	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	H	3-Cl
21	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	3-CH ₃	H	3-Cl
22	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	3-CH ₃	H	4-Cl

R'	P.F.	Espectro U.V. λ _{max} ; nm (ε)
H	211 _a	250(1,30.10 ⁴); 300(1,51.10 ⁴)
4-CH ₃	192 _a	246(1,66.10 ⁴); 300(1,75.10 ⁴)
H	204 _a	249(1,38.10 ⁴); 300(1,51.10 ⁴)
H	177 _a	244(1,75.10 ⁴); 301(1,70.10 ⁴)
H	198 _a	254(1,86.10 ⁴); 302(1,89.10 ⁴)
H	181 _a	253(2,25.10 ⁴); 300(1,68.10 ⁴)
H	249 _a	240(1,28.10 ⁴); 299(1,48.10 ⁴)
H	211 _a	253(1,53.10 ⁴); 302(1,60.10 ⁴)
H	206 _a	255(1,58.10 ⁴); 301(1,65.10 ⁴)
H	192 _a	252(1,19.10 ⁴); 298(1,49.10 ⁴)
H	209 _a	252(1,60.10 ⁴); 298(1,46.10 ⁴)
H	202 _a	247(1,19.10 ⁴); 300(1,50.10 ⁴)
3-Cl	217 _a	257(1,46.10 ⁴); 301(1,48.10 ⁴)
4-Cl	218 _a	257(1,49.10 ⁴); 264(1,53.10 ⁴) 302(1,49.10 ⁴)
5-Cl	199 _a	264(1,70.10 ⁴); 301(1,63.10 ⁴)
H	173 _a	254(1,75.10 ⁴); 300(1,68.10 ⁴)
H	142 _a	254(1,72.10 ⁴); 300(1,72.10 ⁴)
H	184 _a	256(1,34.10 ⁴); 300(2,11.10 ⁴)
H	196 _a	255(1,54.10 ⁴); 301(2,03.10 ⁴)
H	203 _a	256(1,35.10 ⁴); 300(2,13.10 ⁴)
H	176 _a	258(1,82.10 ⁴); 302(1,75.10 ⁴)
H	164 _a	248(1,86.10 ⁴); 302(1,61.10 ⁴)

Tabla I

Nº del compues to	A	B	X	Y	R	R'
1	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-CH ₃	H
2	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-CH ₃	4-CH ₃
3	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-OCH ₃	H
4	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	4-OCH ₃	H
5	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-CF ₃	H
6	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-F	H
7	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	4-F	H
8	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-Br	H
9	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-I	H
10	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	2-Cl	H
11	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-Cl	H
12	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	4-Cl	H
13	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	2-Cl	3-Cl
14	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-Cl	4-Cl
15	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-Cl	5-Cl
16	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH(CH ₃)	H	H	3-Cl	H
17	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	H	3-Cl	H
18	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-Cl	H
19	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH(CH ₃)	H	H	3-Cl	H
20	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	H	3-Cl	H
21	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	3-CH ₃	H	3-Cl	H
22	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	3-CH ₃	H	4-Cl	H

Tabla I

R	R'	P.F.	Espectro U.V. $\lambda_{\max}; \text{nm} (\xi)$
3-CH ₃	H	211 ^o	250(1,30.10 ⁴); 300(1,51.10 ⁴)
3-CH ₃	4-CH ₃	192 ^o	246(1,66.10 ⁴); 300(1,75.10 ⁴)
3-OCH ₃	H	204 ^o	249(1,38.10 ⁴); 300(1,51.10 ⁴)
4-OCH ₃	H	177 ^o	244(1,75.10 ⁴); 301(1,70.10 ⁴)
3-CF ₃	H	198 ^o	254(1,86.10 ⁴); 302(1,89.10 ⁴)
3-F	H	181 ^o	253(2,25.10 ⁴); 300(1,68.10 ⁴)
4-F	H	249 ^o	240(1,28.10 ⁴); 299(1,48.10 ⁴)
3-Br	H	211 ^o	253(1,53.10 ⁴); 302(1,60.10 ⁴)
3-I	H	206 ^o	255(1,58.10 ⁴); 301(1,65.10 ⁴)
2-Cl	H	192 ^o	252(1,19.10 ⁴); 298(1,49.10 ⁴)
3-Cl	H	209 ^o	252(1,60.10 ⁴); 298(1,46.10 ⁴)
4-Cl	H	202 ^o	247(1,19.10 ⁴); 300(1,50.10 ⁴)
2-Cl	3-Cl	217 ^o	257(1,46.10 ⁴); 301(1,48.10 ⁴)
3-Cl	4-Cl	218 ^o	257(1,49.10 ⁴); 264(1,53.10 ⁴) 302(1,49.10 ⁴)
3-Cl	5-Cl	199 ^o	264(1,70.10 ⁴); 301(1,63.10 ⁴)
3-Cl	H	173 ^o	254(1,75.10 ⁴); 300(1,68.10 ⁴)
3-Cl	H	142 ^o	254(1,72.10 ⁴); 300(1,72.10 ⁴)
3-Cl	H	184 ^o	256(1,34.10 ⁴); 300(2,11.10 ⁴)
3-Cl	H	196 ^o	255(1,54.10 ⁴); 301(2,03.10 ⁴)
3-Cl	H	203 ^o	256(1,35.10 ⁴); 300(2,13.10 ⁴)
3-Cl	H	176 ^o	258(1,82.10 ⁴); 302(1,75.10 ⁴)
4-Cl	H	164 ^o	248(1,86.10 ⁴); 302(1,61.10 ⁴)

Tabla 1 (continuación)

Nº del compuesto	A	B	X	Y	R
23	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	3-CH ₃	4-CH ₃	3-Cl
24	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	3-Et	H	3-Cl
25	CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	3-CH ₂ -O.β	H	3-Cl
26	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-Cl
27	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	H	3-Cl
28	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	H	H	4-Cl
29	CH ₂ -CH ₂	(CH ₂) ₆	H	H	3-Cl
30	CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	(CH ₂) ₆	H	H	3-Cl
31	CH ₂ CH ₂	CH ₂ -CH ₂	H	H	3-Cl

† En forma de su clorhidrato.

R'	P.F.	Espectro U.V. λ max. nm (ε)
H	164 ^a	256(1,47.10 ⁴); 302(1,56.10 ⁴)
H	149 ^a	257(1,85.10 ⁴); 300(1,79.10 ⁴)
H	113 ^a	254(2,25.10 ⁴); 302(1,42.10 ⁴)
H	171 ^a	254(1,48.10 ⁴); 300(1,96.10 ⁴)
H	116 ^a	254(1,70.10 ⁴); 300(2,13.10 ⁴)
H	203 ^a	254(1,85.10 ⁴); 301(2,08.10 ⁴)
H	182 ^a	255(1,57.10 ⁴); 300(1,54.10 ⁴)
H	156 ^a	254(1,48.10 ⁴); 300(2,00.10 ⁴)
H	255 ^a	254(1,74.10 ⁴); 298(1,36.10 ⁴)

1

5

10

15

20

25

30

Tabla 1 (continuación)

Nº del compuesto	A	B	X	Y	R	R'
23	$\text{CH}_2\text{-CH}_2$	$\text{CH}_2\text{-CH}_2$	3- CH_3	4- CH_3	3-Cl	H
24	$\text{CH}_2\text{-CH}_2$	$\text{CH}_2\text{-CH}_2$	3-Et	H	3-Cl	H
25	$\text{CH}_2\text{-CH}_2$	$\text{CH}_2\text{-CH}_2$	3- $\text{CH}_2\text{-O}\cdot\phi$	H	3-Cl	H
26	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	$\text{CH}_2\text{-CH}_2$	H	H	3-Cl	H
27	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	H	H	3-Cl	H
28	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	H	H	4-Cl	H
29	$\text{CH}_2\text{-CH}_2$	$(\text{CH}_2)_6$	H	H	3-Cl	H
30	$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$	$(\text{CH}_2)_6$	H	H	3-Cl	H
31	CH_2CH_2	$\text{CH}_2\text{-CH}_2$	H	H	3-Cl	H

† En forma de su clorhidrato.

01036

Hep. nom.

n)

R		R'	P.F.	Espectro U.V. $\lambda_{\max. \text{ nm } (\xi)}$
3	3-C1	H	164 ^g	256(1,47.10 ⁴); 302(1,56.10 ⁴)
	3-C1	H	149 ^g	257(1,85.10 ⁴); 300(1,79.10 ⁴)
	3-C1	H	113 ^g	254(2,25.10 ⁴); 302(1,42.10 ⁴)
	3-C1	H	171 ^g	254(1,48.10 ⁴); 300(1,96.10 ⁴)
	3-C1	H	116 ^g	254(1,70.10 ⁴); 300(2,13.10 ⁴)
	4-C1	H	203 ^g	254(1,85.10 ⁴); 301(2,08.10 ⁴)
	3-C1	H	182 ^g	255(1,57.10 ⁴); 300(1,54.10 ⁴)
	3-C1	H	156 ^g	254(1,48.10 ⁴); 300(2,00.10 ⁴)
	3-C1	H	255 ^g	254(1,74.10 ⁴); 298(1,36.10 ⁴)

1 Los compuestos de fórmula (I) preparados por el procedimiento del invento poseen en particular una actividad psicótropa y antiinflamatoria.

5 Se darán seguidamente los resultados de un estudio toxicológico y farmacológico efectuado con los compuestos de fórmula (I).

A- Estudio toxicológico

10 La toxicidad aguda en ratones por vía subcutánea y oral y en ratas por vía oral, ha sido estudiada por determinación de la mortalidad como consecuencia de administración única de dosis crecientes.

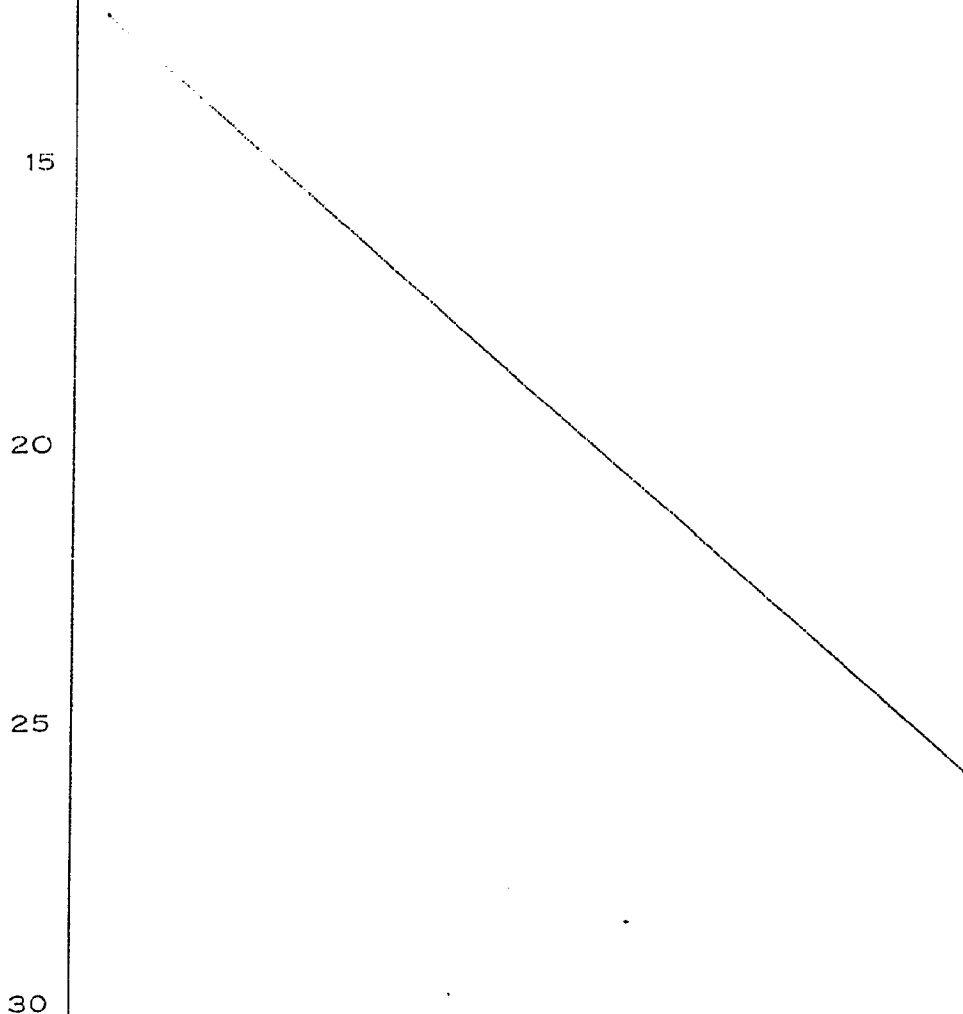


Tabla II

Toxicidades agudas

5	Nº del compues to	Vía sub- cutánea	RATON DL ₅₀	mg/kg Vía oral	RATA Vía oral
	1	> 300		> 300	> 100
	2	> 300		> 300	> 100
	3	> 300		> 300	> 100
10	4	> 300		> 300	> 100
	5	> 300		> 300	> 100
	6	> 300		> 300	> 100
	7	> 300		> 300	> 100
	8	> 300		> 300	> 100
	9	> 300		> 300	> 100
15	10	> 300		> 300	> 100
	11	> 300		450	1000
	12	> 300		120	> 100
	13	> 300		> 300	> 100
	14	> 300		> 300	> 100
	15	> 300		> 300	> 100
20	16	> 300		> 300	> 100
	17	> 300		> 300	> 100
	18	> 300		> 300	> 100
	19	> 300		> 300	> 100
	20	> 300		> 300	> 100
25	21	> 300		> 300	> 100

30

Tabla II (Continuación)

Nº del compues to	Toxicidades agudas		
	Vía sub- cutánea	RATON DL ₅₀ mg/kg	RATA vía oral
22	> 300	> 300	> 100
23	> 300	> 300	> 100
24	> 300	300	> 100
25	> 300	> 300	> 100
26	> 300	> 300	> 100
27	> 300	> 300	> 100
28	> 300	> 300	> 100
29	> 300	> 300	> 100
30	> 300	> 300	> 100
31	> 300	150	> 100

El signo > significa que con la dosis indicada no se ha alcanzado la DL₅₀.

La toxicidad subaguda por vía oral en ratas ha sido estudiada por determinación de la mortalidad eventual, de la evolución ponderal del peso de algunos órganos, de los exámenes hematológicos, etc.

Toxicidad subaguda en una rata de 1 mes para los compuestos números 11 y 18.

1 Hasta la dosis cotidiana de 100 mg/kg no se
ha observado ninguna mortalidad, la evolución ponderal ha
sido normal. Ha ocurrido lo mismo con los otros parámetros
estudiados : exámenes sanguíneos (hematíes-leucocitos-fór-
5 mulas leucocitarias-hemoglobina-tiempo de coagulación) y
peso de órganos (hígado, riñón, bazo, suprarrenales, góna-
das).

B - Estudio farmacológico.

10 Las acciones psicótropa y antiinflamatoria de
los derivados preparados por el procedimiento del invento
han sido estudiadas según varios métodos que se mencionan
seguidamente.

15 1 - Actividades estímulo- o depresso - motri-
ces.

Las actividades estímulo- o depresso-motrices
han sido investigadas en ratones por vía subcutánea u oral
con una técnica activométrica (activómetro de haces lumino-
20 sos). Se han determinado las dosis que aumentan o que dis-
minuyen el número de pasadas en un 50% con relación a tes-
tigos estudiados de manera concomitante.

El estudio de estas actividades ha permitido
manifestarse la acción sedante de los compuestos prepara-
dos por el procedimiento del invento, en particular para
el compuesto número 18 cuya DA_{50} es de 7,5 mg/kg.

25

30

2- Actividades anti-agresivas

Se determinan:

- a) la agresividad consiguiente a choques eléctricos en ratones y en ratas;
- b) la agresividad consiguiente a la inyección de apomorfina (1 mg/kg en vivo) en ratas;
- c) la agresividad consiguiente a un aislamiento prolongado en ratones;
- d) la agresividad de ratas matadoras de ratones.

En todos los casos las DA_{50} han sido determinadas por vía oral.

Todos los compuestos estudiados manifiestan una actividad antiagresiva, especialmente los compuestos números 11, 3 y 18, cuyos resultados de ensayo están consignados en la Tabla III siguiente.

Tabla III

	DA_{50} por vía oral mg/kg		
	<u>Nº 11</u>	<u>Nº 3</u>	<u>Nº 18</u>
- choques eléctricos, ratones	30	30	15
- choques eléctricos, ratas	45	100	45
- apomorfina, ratas	140	180	85
- ratas matadoras	50	-	22
- ratones aislados	10	25	9

1 cedimiento del invento, el compuesto más activo es el número 12 que manifiesta una DA_{50} por vía oral de 1,5 mg/kg.

5 6 - Actividad antitusiva sobre la tos provocada por estimulación eléctrica del nervio laríngeo en gatos.

El compuesto número 12 es el más activo de los compuestos examinados

Se han estudiado también los efectos siguientes de los compuestos preparados por el procedimiento del invento.

- 10 a) efecto incapacitante : prueba de la varilla rotatoria en ratones.
b) efecto antirreserpina sobre la temperatura y la ptosis
c) efecto anticonvulsivo frente al cardiazol en ratones
15 d) efecto sobre la narcosis producida por el pentobarbital y el etanol en ratones.
e) efecto sobre la estereotipia provocada por la inyección de apomorfina en ratas
f) efecto sobre el aprendizaje en ratas : prueba de la caja en lanzadera

20 Hay que hacer observar que el compuesto número 11, que posee actividades con la mayor frecuencia superiores a las del clorodiazepóxido en las pruebas antiagresivas, no manifiesta, como lo hace este último compuesto, efectos incapacitantes, anticonvulsivos, potencializadores de la narcosis con pentobarbital o con etanol, ni de retraso del aprendizaje. Siendo superior a la imipramina

25

1 en la prueba de la rata matadora, se distingue de este pro-
ducto por su ausencia de efecto antirreserpínico. Además,
está desprovisto de efectos de tipos neurolépticos: ausen-
cia de anti-estereotipia apomorfínica, de catalepsia y de
5 ptosis.

El compuesto número 18, que posee las mismas
características, es no obstante más sedante y más antiálgi-
co y potencializa la narcosis con etanol. Se observará igual-
mente como diferencia con relación al compuesto número 11
su actividad antagonista de la toxicidad del grupo de la am-
10 fetamina en ratones (DA_{50} 20 mg/kg).

Los resultados de este estudio muestran que
los compuestos preparados por el procedimiento del invento
poseen una actividad psicótropa y una actividad antiinflama-
toria.

15 Los compuestos preparados por el procedimien-
to del invento pueden ser presentados, para la administra-
ción por vía oral, en forma de comprimidos, de gotas, de
solutos bebestibles, etc. También pueden ser presentados pa-
ra la administración rectal y parenteral en una forma apro-
piada.

20 Cada dosis unitaria puede contener ventajosa-
mente de 1 a 100 mg de principio activo.

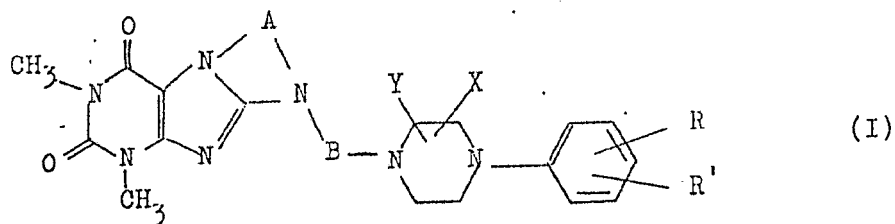
Debido a su actividad psicótropa, los com-
puestos preparados por el procedimiento del invento son in-
dicados para el tratamiento de las psicosis y de las neuro-
sis.

25

30

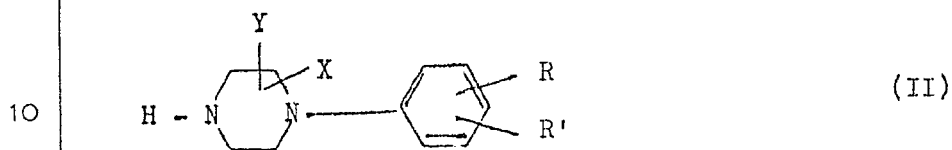
- REIVINDICACIONES -

1a.- Procedimiento de preparación de derivados de 8-amino-teofilina de fórmula

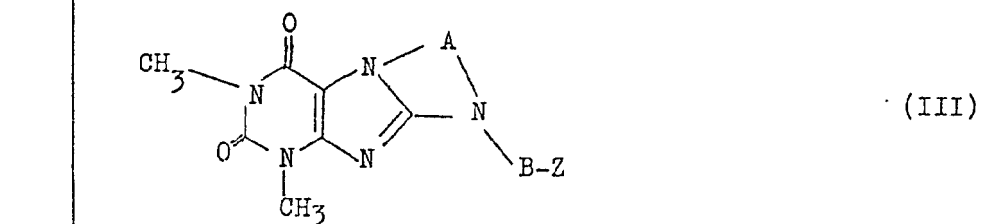


en la cual A es un radical alcohileno lineal o ramificado que tiene de 2 a 4 átomos de carbono en la porción lineal; B es un radical alcohileno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono en la porción lineal; X e Y, que pueden ser idénticos o diferentes, representan cada uno un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo fenoxi-alcohileno que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la porción alcohileno; R representa un átomo de halógeno, un grupo alcohilo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi de 1 a

1 6 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo; y R' repre-
 5 5 presenta un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un gru-
 po alcoholo de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alcoxi
 de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo trifluorometilo; y
 de sus sales por adición con ácidos minerales u orgánicos,
 5 caracterizado porque se condensa una piperazina sustituida
 de fórmula



15 en la cual X, Y, R y R' son tal como se definen anterior-
 mente, con un derivado de fórmula



25 en la que A y B son tal como se definen anteriormente y
 Z es un átomo de halógeno.

2a.- Procedimiento según la reivindicación
 1a, caracterizado porque se prepara 8-(2-[4-(meta-metoxife

25

30

1 nil)-piperazin-1-il/7-etil)-1,3-dimetil-6,7-dihidro-8-H-imidazo(2,1-f)purina-2,4(1H,3H)diona.

3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara 8-(2- $\sqrt{4}$ -(meta-clorofenil)-piperazin-1-il/7-etil)-1,3-dimetil-6,7-dihidro-8-H-imidazo(2,1-f)purina-2,4(1H,3H)diona.

4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se prepara 9-(2- $\sqrt{4}$ -(meta-clorofenil)-piperazin-1-il/7-etil)-1,3-dimetil-6,7,8,9-tetrahidropirimidino(2,1-f)purina-2,4(1H,3H)-diona.

5ª.- Procedimiento de preparación de derivados de 8-amino-teofilina.

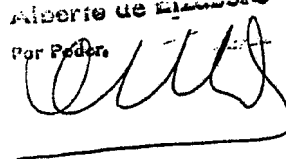
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de dieciocho hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 10 MAR. 1976

P.A.

Alberto de Eizaguirre
Por Poder.



20

25

30