

361628

PATENTE DE INVENCION

Ref: ICI Case No. PH 20363/II  
=====



19 DIC. 1968

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"Procedimiento para la manufactura de composiciones farmacéuticas".

-----

*Solicitante* IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad británica, residente en Imperial Chemical House, Millbank, Londres, S.W.1., Inglaterra.

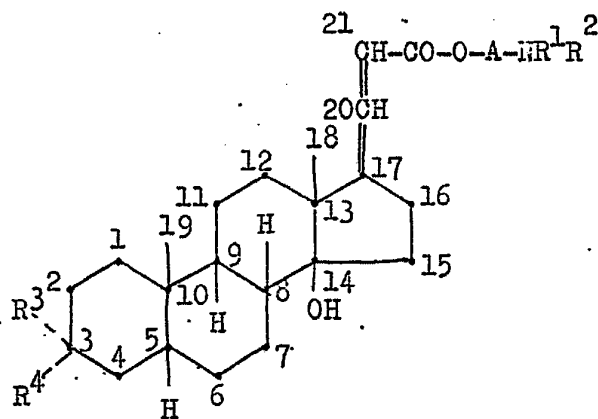
-----

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparación de una composición a base de nuevos derivados del ácido pregneno-21-carboxílico que poseen actividad de tipo digital.

5. Los compuestos utilizados en el pro-

cedimiento de la presente invención, tienen la fórmula:

19 DIC. 1968



5. en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, representan radicales alquilos, o en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se hallan unidos, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, para formar un radical heterocíclico, en la que A representa un radical alquileno de cadena lineal o ramificada, en la que R<sup>3</sup> representa hidrógeno y R<sup>4</sup> representa un radical hidróxi, glicoxiloxi o aciloxi, o en la que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de carbono adyacente forman el radical carbonilo (C=O), y en la que el núcleo esteroideal puede llevar a discreción uno o más sustituyentes adicionales que contienen oxígeno elegidos de los radicales oxo, hidróxi, aciloxi y alquilenodioxo, y en la que el núcleo esteroideal puede contener a discreción uno o más enlaces olefínicos adicionales de doble enlace; y las sales de adición de ácido de los mismos.

20. Se debe entender que en esta memoria descriptiva la nomenclatura de derivados esteroideos empleada se hace de acuerdo con las Reglas de



la Unión Internacional de la Química Pura y Aplicada 1957 para la nomenclatura de esteroides.

5. Como valor apropiado para R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, cuando representan un radical alquilo, se puede mencionar, por ejemplo, el radical metilo o etilo.

10. Como valor apropiado para el radical heterocíclico formado por R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y el átomo adyacente de nitrógeno se puede mencionar, por ejemplo, un radical heterocíclico de 5, 6 ó 7 miembros como, por ejemplo, el radical pirrolidino, piperidino o morfolino.

15. Como valor apropiado para el radical alquileno A, se puede mencionar, por ejemplo, un radical alquileno de cadena lineal o ramificada con al menos 2 y hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo el radical etileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), propileno (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1-metiletileno  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_2- \end{matrix}$  ó 2-metiletileno  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}-\text{CH}_2- \end{matrix}$ .  
20.  $\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_2- \end{matrix}$  (-CH<sub>2</sub>CH-)

25. Como valor apropiado para R<sup>4</sup> cuando representa un radical glicoxiloxi se puede mencionar, por ejemplo, un radical hexosiloxi, por ejemplo el radical β-D-glucopiranosiloxi, o un radical 6-deosihexosiloxi como, por ejemplo, un radical L-farnosiloxi, D-fucosiloxi, L-talometilosiloxi, D-gulometilosiloxi o D-alometilosiloxi, o un radical 2,6-dideoxihexosiloxi, por ejemplo un radical D-digitoxosiloxi o D-boivinosiloxi, o un radical 3-O-metil-6-deoxihexosiloxi, por ejemplo un radical D- o L-tevetoxiloxi, D-digitalosiloxi, L-acovenosiloxi o L-acofriosiloxi,  
30. o un radical 3-O-metil-2,6-dideoxihexosiloxi como, por



- ejemplo, un radical D-cimariosiloxi, D-sarmentosiloxi, D- o L-oleandrosiloxi o D- o L-diginosiloxi; o un radical oligosacariloxi derivado de dos o más de los radicales glicosiloxi, que pueden ser iguales o diferentes, según se ha definido, particularmente dos o tres de tales radicales, por ejemplo el radical  $\underline{O}-\beta$ -D-digitoxosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\underline{O}-\beta$ -D-digitoxosil-(1 $\rightarrow$ 4)- $\beta$ -D-digitoxosiloxi; o un radical mono- o oligosacariloxi acilado, por ejemplo un radical mono- u oligosacariloxi según se ha definido anteriormente que se acila con uno o más radicales alcancilo o aroilo, cada uno de ellos con un contenido de hasta 10 átomos de carbono, como son los radicales acetilo, propionilo o benzoilo, por ejemplo el radical 2,3,4-tri- $\underline{O}$ -acetil-L-rhamnosiloxi, 4- $\underline{O}$ -acetil- $\beta$ -D-cimariosiloxi, 4- $\underline{O}$ -propionil- $\beta$ -D-cimariosiloxi o  $\underline{O}$ -(3,4-di- $\underline{O}$ -acetil- $\beta$ -D-digitoxosil)-(1 $\rightarrow$ 4)- $\underline{O}$ -(3- $\underline{O}$ -acetil- $\beta$ -D-digitoxosil)-(1 $\rightarrow$ 4)- $\underline{O}$ -(3- $\underline{O}$ -acetil- $\beta$ -D-digitoxosiloxi).
- 5.
- 10.
- 15.

- Como valor apropiado para R<sup>4</sup> cuando representa un radical aciloxi, o para el radical aciloxi que puede ser un sustituyente en el núcleo esteroideal, se puede mencionar, por ejemplo, un radical alcanciloxi o aroiloxi conteniendo hasta 10 átomos de carbono, por ejemplo el radical acetoxi, propioniloxi o benzoiloxi.
- 20.
- 25.

- Como radical alquilenodioxo apropiado que puede ser un sustituyente en el núcleo esteroideal se puede mencionar, por ejemplo, un radical alquilenodioxo conteniendo hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo el radical isopropilidenedioxo.
- 30.



- Los sustituyentes hidroxilo adicionales en el núcleo esteroidal pueden hallarse presentes, por ejemplo, en una o más posiciones elegidas entre las que siguen: 1 $\beta$ , 5 $\beta$ , 6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 8 $\beta$ , 11 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 12 $\beta$ , 16 $\beta$ , y 19. Los sustituyentes aciloxi adicionales en el núcleo esteroidal pueden hallarse presentes, por ejemplo, en una o más posiciones elegidas entre las que sigue: 1 $\beta$ , 6 $\beta$ , 7 $\beta$ , 11 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 12 $\beta$ , 16 $\beta$  y 19. Los sustituyentes oxo adicionales en el núcleo esteroidal pueden hallarse presentes, por ejemplo, en una o más posiciones elegidas entre las posiciones 11, 12, 16 y 19. Los sustituyentes alquilenodioxo adicionales en el núcleo esteroidal pueden enlazar las posiciones 1 $\beta$  y 19. Como eslabones olefínicos adicionales de doble enlace apropiados que pueden hallarse presentes en el núcleo esteroidal se pueden mencionar, por ejemplo aquellos eslabones entre los átomos de carbono 1 y 2; 4 y 5; 5 y 6; 9 y 11; 11 y 12. El núcleo esteroidal puede llevar, por ejemplo, uno de dichos eslabones adicionales o bien dos de dichos eslabones, por ejemplo, entre los átomos de carbono 1 y 2 y los átomos de carbono 4 y 5.

- Un grupo particularmente preferido de compuestos esteroidales del invento comprende compuestos que tienen las mismas configuraciones del núcleo esteroidal, y sustituyentes que contienen oxígeno y enlaces olefínicos de doble enlace, en dicho núcleo esteroidal, de los átomos de carbono 1 a 19 según se hallan presentes en los cardenólidos y bufadienólidos de origen natural, especialmente digi-

19 DIC. 1968

toxin, digitosigenin, digitoxin, digoxigenin, periplogenin, scillarenin, cimarol, estrofantidol, ouabain y ouabagenin y los derivados mono- ó poli-O-acetil, O-propionil y O-benzoilo de los mismos.

5. Como sales de adición de ácido apropiadas de los compuestos del invento, se pueden mencionar, por ejemplo, las sales de adición de ácido derivadas de ácidos inorgánicos como, por ejemplo, los hidroccloruros, hidrobromuros, fosfatos o sulfatos, o derivados de ácidos orgánicos, por ejemplo acetatos, oxalatos, citratos, lactatos, tartratos, benzoatos o salicilatos.

10. Son compuestos esteroídales particularmente usados en el procedimiento del invento
15. los ésteres 2-dimetilaminoetílicos de ácido 3 $\beta$ ,14 $\beta$ -dihidróxi-5 $\beta$ -pregn-20-eno-21-carboxílico; ácido 3 $\beta$ ,14 $\beta$ -dihidroxipregn-4,20-dieno-21-carboxílico; ácido 3 $\beta$ ,12 $\beta$ ,14 $\beta$ -trihidróxi-5 $\beta$ -pregn-20-eno-21-carboxílico; ácido 3 $\beta$ -acetoxi-14 $\beta$ -hidróxi-5 $\beta$ -pregn-20-eno-21-carboxílico; ácido 3 $\beta$ ,12 $\beta$ -diacetoxi-14 $\beta$ -hidróxi-5 $\beta$ -pregn-20-eno-21-carboxílico; ácido 3 $\beta$ ,19-diacetoxi-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -dihidroxipregn-20-eno-21-carboxílico; ácido 3 $\beta$ ,11 $\beta$ -diacetoxi-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -dihidróxi-1 $\beta$ ,19-isopropilidénodioxipregn-20-eno-21-carboxílico; ácido 1 $\beta$ ,3 $\beta$ ,11 $\beta$ ,19-tetra-acetoxi-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -dihidroxipregn-20-eno-21-carboxílico; ácido 1 $\beta$ ,11 $\beta$ ,19-triacetoxi-5 $\beta$ ,14 $\beta$ -dihidróxi-3-(2,3,4-tri-O-acetil-L-rhamnosiloxi)pregn-20-eno-21-carboxílico; ácido 3 $\beta$ -benzoiloxi-14 $\beta$ -hidróxi-5 $\beta$ -pregn-20-eno-21-carboxílico; 3 $\beta$ ,12 $\beta$ -dibenzoiloxi-14 $\beta$ -hidróxi-5 $\beta$ -
- 20.
- 25.
- 30.



- pregn-20-eno-21-carboxílico; ácido 3  $\beta$ - $\underline{O}$ -(3,4-di-  
 $\underline{O}$ -acetil- $\beta$ -D-digitoxosil)-(1 $\rightarrow$ 4)- $\underline{O}$ -(3- $\underline{O}$ -acetil- $\beta$ -  
D-digitoxosil)-(1 $\rightarrow$ 4)-(3- $\underline{O}$ -acetil- $\beta$ -D-digitoxosiloxi)]-  
14  $\beta$ -hidroxi-5  $\beta$ -pregn-20-eno-21-carboxílico; ácido  
5. 12  $\beta$ -acetoxi-3  $\beta$ - $\underline{O}$ -(3,4-di- $\underline{O}$ -acetil- $\beta$ -D-digitoxo-  
sil)-(1 $\rightarrow$ 4)- $\underline{O}$ -acetil- $\beta$ -D-digitoxosil)-(1 $\rightarrow$ 4)-(3- $\underline{O}$ -  
acetil- $\beta$ -D-digitoxosiloxi)]-14  $\beta$ -hidroxi-5  $\beta$ -pregn-  
20-eno-21-carboxílico; ácido 19-acetoxi-3  $\beta$ -(4- $\underline{O}$ -ace-  
til- $\beta$ -D-dimarosiloxi)-5  $\beta$ , 14  $\beta$ -dihidroxipregn-20-eno-  
10. 21-carboxílico; ácido 5  $\beta$ , 14  $\beta$ -dihidroxil-3  $\beta$ -(4- $\underline{O}$ -pro-  
pionil- $\beta$ -D-cimarosiloxi)-19-propioniloxi-pregn-20-eno-  
21-carboxílico; ácido 3  $\beta$ -acetoxi-5  $\beta$ , 14  $\beta$ -dihidroxil-  
pregn-20-eno-21-carboxílico; y 14  $\beta$ -hidroxi-3-oxo-5  $\beta$ -  
pregn-20-eno-21-carboxílico; y las sales de adición  
15. de ácido de los mismos, particularmente las sales de  
citrato y oxalato de los mismos.

Según se ha indicado anteriormen-  
te, los compuestos utilizados en la presente inven-  
ción poseen actividad de tipo digital, con efectos  
20. positivos inotrópicos, cronotrópicos negativos y dro-  
motrópicos negativos sobre el miocardio. Por consi-  
guiente resultan útiles en el tratamiento clínico de  
enfermedades cardíacas, por ejemplo fallo cardíaco  
congestivo y arritmias atriales.

Por consiguiente, el objeto de la  
presente invención es proporcionar un procedimiento  
para la obtención de composiciones farmacéuticas que  
comprenden uno o más de los compuestos esteroidales  
mencionados, o las sales de los mismos, en asocia-  
30. ción con un diluyente o vehículo para los mismos, del

19 DIC.



tipo utilizado normalmente en farmacia.

- Las citadas composiciones farmacéuticas pueden hallarse en forma de tabletas, cápsulas, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles inyectables, o polvos dispersables.
- 5.

- Las composiciones farmacéuticas del invento pueden contener, adicionalmente una o más drogas elegidas entre los agentes de bloqueo  $\alpha$ -adrenérgicos, como es, por ejemplo, el propranolol; otros agentes cardiotónicos, por ejemplo digoxin, preparados digitales, digitoxin y lanatosido C; diuréticos, como por ejemplo frusemida y ácido etacrínico, y diuréticos de tiazida, por ejemplo hidroclorotiazida y bendrofluazida, y antagonistas de aldosterona, por ejemplo espironolactona; vasodilatadores de la coronaria, por ejemplo ésteres de nitrito y nitrato, por ejemplo trinitrato de gliceril, tetranitrato de pentacritritol y nitrato de sorbida, derivados de xantina, por ejemplo teofilina, teobromo y aminofilina, y dipiridamol; y preparados de potasio, por ejemplo cloruro de potasio y gluconato de potasio.
- 10.
- 15.
- 20.

- Se espera que los derivados esteroideos utilizados en el invento se administren por vía oral o parenteral, inicialmente en la dosis de 0,1 a 5 mg por paciente por día, reduciéndose esta dosis ulteriormente según fuera necesario.
- 25.

Ejemplo 1

- Se añadió una solución de 0,25 parte de 2-dimetilaminoetil 3  $\beta$ , 5  $\beta$ , 14  $\beta$ -trihidro-
- 30.



xipregn-20-eno-21-carboxilato citrato y 0,5 parte de polivinilpirrolidona en 12 partes de alcohol metilado industrial, a una mezcla de 48,65 partes de lactosa y 10 partes de almidón de maiz y se hizo pasar la mezcla por un tamiz de malla 16. Se secaron los granos así obtenidos, se añadió 0,6 parte de estearato de magnesio y se hizo pasar la mezcla por un tamiz de malla 20. Se comprimió la mezcla en un troquel de 4,75 mm y se obtuvieron de este modo tabletas que pesaban 60 mg y contenian 0,25 mg de ingrediente activo apropiadas para ser administradas con fines terapéuticos.

Ejemplo 2

Se añadió una solución de 0,5 parte de 2-dimetilaminoetil 3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 14 $\beta$ -trihidroxipregn-20-eno-21-carboxilato citrato y 1,0 parte de polivinilpirrolidona en 20 partes de alcohol metilado industrial, a una mezcla de 32,5 partes de lactosa y 15 partes de almidón de maiz y se hizo pasar la mezcla por un tamiz de malla 16. Se secaron los gránulos así obtenidos, se añadió 1,0 parte de estearato de magnesio y se hizo pasar la mezcla por un tamiz de malla 20. Se comprimió la mezcla en un troquel de 6,35 mm y se obtuvieron de este modo tabletas que pesaban 100 mg y contenían 0,5 mg de ingrediente activo, apropiadas para ser administradas con fines terapéuticos.

Ejemplo 3

Se añadió una solución de 0,25 parte de 2-dimetilaminoetil 3 $\alpha$ , 5 $\beta$ , 14 $\beta$ -trihidroxipregn-



- 20-eno-21-carboxilato citrato en 12 partes de alcohol metilado industrial, a una mezcla de 49,15 partes de lactosa deshidratada por aspersión y 10 partes de almidón de maíz y se deshidrató la mezcla.
5. Se añadió 0,6 parte de estearato de magnesio y se hizo pasar la mezcla por un tamiz de malla 30 y después se comprimó en un troquel de 4,75 mm. De este modo se obtuvieron tabletas que pesaban 60 mg y contenían 0,25 mg de ingrediente activo, apropiadas para ser administradas con fines terapéuticos.
- 10.

Ejemplo 4

- Se añadió una solución de 0,25 parte de 2-dimetilaminoetil 3  $\beta$ ,5  $\beta$ ,14  $\beta$ -trihidroxipregn-20-eno-21-carboxilato en 20 partes de alcohol metilado industrial, a 98,75 parte de lactosa deshidratada por aspersión y se secó la mezcla. Se añadió 1,0 parte de estearato de magnesio y se hizo pasar la mezcla por un tamiz de malla 30 y después se llenaron con el producto cápsulas de gelatina dura del No. 4. De este modo se obtuvieron cápsulas de 100 mg que contenían 0,25 mg de ingrediente activo, apropiadas para ser administradas con fines terapéuticos.
- 15.
- 20.

Ejemplo 5

- Se añadió una solución de 0,5 parte de 2-dimetilaminoetil 3  $\beta$ ,5  $\beta$ ,14  $\beta$ -trihidroxipregn-20-eno-21-carboxilato citrato en 40 partes de alcohol metilado industrial, a 197,5 partes de lactosa deshidratada por aspersión y se secó la mezcla. Se añadieron 2,0 partes de estearato de magnesio y se
- 25.
- 30.



19 DIC 1967

- hizo pasar la mezcla por un tamiz de malla 30 y después se llenaron cápsulas de gelatina dura del No. 3. De esta forma se obtuvieron cápsulas de 200 mg que contenían 0,5 mg de ingrediente activo, apropiadas para ser administradas con fines terapéuticos.
- 5.

Ejemplo 6

- Se ajustó a 5 el pH de una solución de 0,25 parte de 2-dimetilaminoetil 3 $\beta$ ,5 $\beta$ ,14 $\beta$ -trihidroxipregn-20-eno-21-carboxilato citrato en 2 partes de agua para inyección con compensador de citrato sódico-ácido cítrico y después se esterilizó haciéndolo pasar por un filtro esterilizante. De este modo se obtuvo una solución acuosa apropiada para administración por vía parenteral con fines terapéuticos.
- 10.
- 15.

N O T A

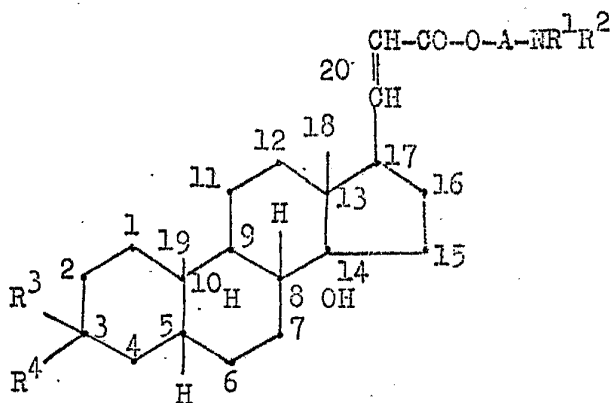
- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra con fecha 10 de Julio de 1.957, bajo el número 31671/67, acciéndose por tanto a los beneficios que conceden los 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 MANUFACTURA DE COMPOSICIONES FAR-
- 20.
- 25.
- 30.

19 DIC. 1968



MACÉUTICAS; caracterizándose por lo siguiente:

- 1ª.- Procedimiento para la manufactura de composiciones farmacéuticas, caracterizado porque un ingrediente activo que es un compuesto esteroidal de la fórmula,
- 5.



- en la que  $R^1$  y  $R^2$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan radicales alquiloc, o en la que  $R^1$  y  $R^2$  se hallan unidos, junto con el átomo adyacente de nitrógeno, para formar un radical heterocíclico;
10. A representa un radical alquileno de cadena lineal o ramificada;  $R^3$  representa hidrógeno y  $R^4$  representa un radical hidróxi, glicoxiloxi o aciloxi, o en la que  $R^3$  y  $R^4$  junto con el átomo de carbono adyacente forman el radical carbonilo (C=O), y en la que el núcleo esteroidal puede llevar, a discrección, uno o más sustituyentes adicionales que contengan oxígeno, elegidos de los radicales oxo, hidróxi, aciloxi y alquilenodioxo, y en la que el núcleo esteroidal puede contener, a discrección, uno o más enlaces olefínicos adicionales o una sal de adición de ácido de los mismos, se asocia con un diluyente o vehículo idóneos para fines farmacéuticos.
- 15.
- 20.



- 2<sup>a</sup>.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque un compuesto esteroidal en el que  $R^1$  y  $R^2$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan radicales alquilos conteniendo hasta 6 átomos de carbono, o en los que  $R^1$  y  $R^2$  junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman un radical heterocíclico de 5-, 6- o 7-miembros; a representa un radical alquileno de cadena lineal o ramificada conteniendo al menos 2 y hasta 6 átomos de carbono;  $R^3$  representa hidrógeno y  $R^4$  representa el radical hidroxilo, o el radical hexosiloxi, 6-deoxihexosiloxi, 2,6-dideoxihexosiloxi, 3-O-metildeoxihexosiloxi o 3-O-metil-2,6-dideoxihexosiloxi, o un radical oligosacariloxi derivado de dos o más de los radicales glicoxiloxi arriba mencionados, que pueden ser iguales o diferentes, o representa un radical mono- u oligosacariloxi, según se ha definido, que se acila con uno o más radicales alcancilo o aroilo cada uno de ellos conteniendo hasta 10 átomos de carbono, o representa un radical alcanciloxi o aroiloxi conteniendo hasta 10 átomos de carbono, o bien  $R^3$  y  $R^4$  junto con el átomo de carbono adyacente forman el radical carbonilo; y el núcleo esteroidal puede llevar, a discreción, uno o más sustituyentes adicionales que contengan oxígeno elegidos entre los radicales oxo e hidroxilo, los radicales alcancilo y aroilo conteniendo hasta 10 átomos de carbono y radicales alquileno-dioxi conteniendo hasta 6 átomos de carbono; y el núcleo esteroidal puede contener, a discreción, uno o más enlaces olefínicos adicionales; o una sal

19 DIC.



de adición de ácido de los mismos, se usa como ingrediente activo.

- 34.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado un compuesto esteroideal en el que  $R^1$  y  $R^2$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan radicales metilo o etilo, o porque  $R^1$  y  $R^2$  junto con el átomo de nitrógeno adyacente forman el radical pirrolidino, piperidino o morfolino; porque A representa el radical etileno, propileno, 1-metiletileno o 2-metiletileno; porque  $R^3$  representa hidrógeno y  $R^4$  representa el radical hidróxi, o representa el radical  $\beta$ -D-glucopiranosiloxi, L-rhamnosiloxi, D-fucosiloxi, L-talometiloxiloxi, D-gulometiloxiloxi, D-alometilosiloxi, D-digitoxosiloxi, D-boivinosiloxi, D- o L-tevetosiloxi, D-digitalosiloxi, L-acovenosiloxi, L-acofriosiloxi, D-cinarosiloxi, D-sarmentosiloxi, D- o L-oleandrosiloxi o D- o L-diginosiloxi, o un radical oligosacariloxi derivado de dos o tres de los radicales glicosiloxi arriba mencionados, que pueden ser iguales o diferentes, o representa un radical mono- u oligosacariloxi, según se ha definido, que se acila con uno o más radicales acetilo, propionilo o benzoilo, o representa un radical acetoxi, propioniloxi o benzoiloxi; o porque  $R^3$  y  $R^4$  junto con el átomo de carbono adyacente forman el radical carbonilo; y porque el núcleo esteroideal puede llevar, a discreción, uno o más sustituyentes adicionales que contengan oxígeno elegidos entre los radicales oxo, hidróxi, acetoxi, propioniloxi, benzoiloxi e isopropilidenedioxi, y porque el núcleo
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



5. esteroide puede contener a discrección, uno o más enlaces olefínicos adicionales o un hidrocloreuro, hidrobromuro, fosfato, sulfato, acetato, oxalato, citrato, lactato, tartrato, benzoato, o salicilato de los mismos, se emplea como ingrediente activo.
10. 4ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto esteroideal que tiene las mismas configuraciones del núcleo esteroide con 1 a 19 átomos de carbono, y de los sustituyentes que contienen oxígeno y eslabones olefínicos de doble enlace, que los que se hallan presentes en los cardenólidos y bufafienólidos o una sal de adición de ácido de los mismos, se usa como ingrediente activo.
15. 5ª.- Procedimiento, según la reivindicación 4, caracterizado porque el cardenóluro o bufafienoluro es un derivado digitoxin, digitoxigenin, digoxin, digoxigenin, periplogenin, escillarenin, cimmarol, estrofatidol, ouabain y ouabagenin, o mono- o
20. poli-O-acetilo, O-propionilo o O-benzoilo de los mismos.
25. 6ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean como ingrediente activo al menos un compuesto esteroideal elegido de ésteres 2-dimetilaminoetílicos de ácido 3 $\beta$ ,14 $\beta$  -dihidroxi-5 $\beta$ -pregn-20-eno-21-carboxílico, 3 $\beta$ ,5 $\beta$ ,14 $\beta$  -trihidroxipregn-20-eno-21-carboxílico y 3 $\beta$ ,14 $\beta$  -dihidroxipregn-4,20-dieno-21-carboxílico, y las sales de adición de ácido de los mismos.
30. 7ª.- Procedimiento, según la rei-

19 DIC



vindicación 6, caracterizado porque la sal de adición de ácido es un citrato o un oxalato.

5. 8ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea como ingrediente activo 2-dimetilaminoetil 3 $\beta$ ,5 $\beta$ ,14 $\beta$ -trihidroxipregn-20-eno-21-carboxilato citrato.

10. 9ª.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque las composiciones se manufacturan en forma de tabletas, cápsulas, soluciones o suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones soluciones acuosas u oleosas inyectables estériles, o polvos dispersables.

15. 10ª.- Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque se añaden a la composición una o más drogas adicionales elegidas entre agentes de bloqueo  $\beta$ -adrenérgicos, otros agentes cardiotónicos, diuréticos, vasodilatadores de la coronaria y preparados potásicos.

20. 11ª.- Procedimiento para la manufactura de composiciones farmacéuticas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

19



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

Madrid,

19 DIC. 1968  
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES  
LIMITED,

A GOMEZ ABEJO Y MODI,  
Ingeniero F. Hernández Ruiz.