



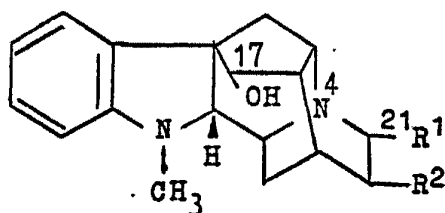
⑩ ES	⑪ NUMERO	⑩ A 1
	⑫ FECHA DE PRESENTACION	
	455085	
	15-1-77	

PATENTE DE INVENCION

⑨ PRIORIDADES:		
③ NUMERO	⑩ FECHA	⑪ PAIS
1769/76	16-1-1976	GRAN BRETAÑA
⑫ FECHA DE PUBLICIDAD	⑬ CLASIFICACION INTERNACIONAL	⑭ PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	COD/AGAK	
⑮ TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE DERIVADOS DE SANDWICINA		
⑯ SOLICITANTE (S)		
INVERNI DELLA BEFFA S.P.A.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Via Ripamonti 99, Milán, Italia.		
⑰ INVENTOR (ES)		
Attilio Bonati y Bruno Gabetta		
⑱ TITULAR (ES)		
⑲ REPRESENTANTE		
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.		

Esta invención se refiere a los alcaloides sandwicina e isosandwicina, a nuevos derivados de los mismos, a método de preparar estos derivados, y a composiciones farmacéuticas que contienen los alcaloides y sus derivados.

5 La sandwicina y la isosandwicina son alcaloides indólicos que pueden aislarse de las raíces de plantas del género Rauwolfia, y especialmente de las raíces de plantas de la especie Rauwolfia vomitoria. Tanto la sandwicina como la isosandwicina tienen la fórmula empírica  $C_{20}H_{26}N_2O_2$ , y se les ha asignado la fórmula estructural siguiente

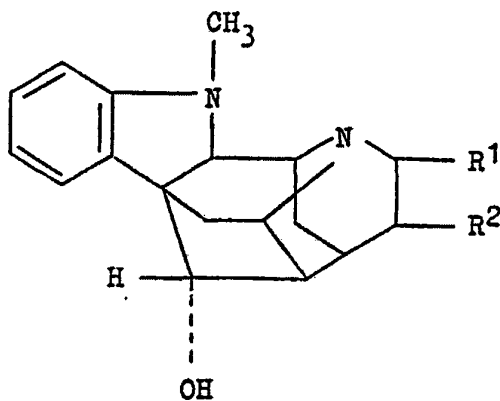


15

donde, en el caso de la sandwicina,  $R^1 = \alpha\text{-OH}$  y  $R^2 = \beta\text{-etilo}$ , y, en el caso de la isosandwicina,  $R^1 = \beta\text{-OH}$  y  $R^2 = \alpha\text{-etilo}$ .

La sandwicina puede representarse también por la siguiente fórmula:

20



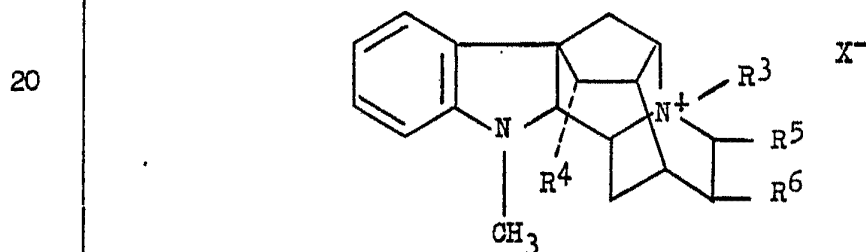
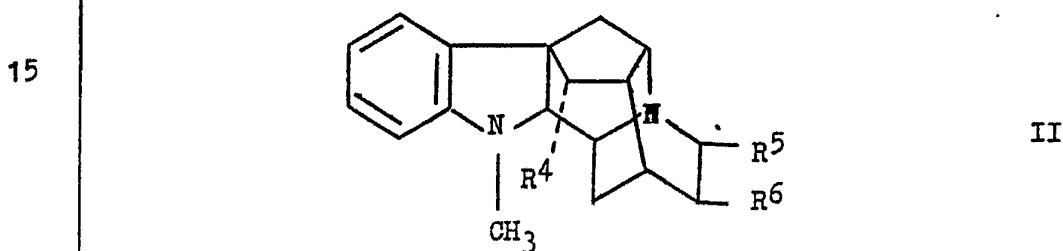
25

que es completamente equivalente a la fórmula I anterior y en la que  $R^1$  es  $\alpha\text{-OH}$  y  $R^2$  es  $\beta\text{-etilo}$ .

30

Se ha encontrado ahora en la invención que la sandwicina y la isosandwicina poseen propiedades farmacológicas valiosas, y, en particular, efectos farmacológicos útiles sobre el sistema cardiovascular. Además, se ha encontrado también que ciertos nuevos derivados de la sandwicina y la isosandwicina son igualmente farmacológicamente activos, y además pueden mostrar, con respecto a los alcaloides de los que proceden, de una mayor actividad, menor toxicidad, o ambas.

Así pues, según uno de los aspectos de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden, como ingrediente activo, un compuesto que tiene una de las fórmulas estructurales siguientes



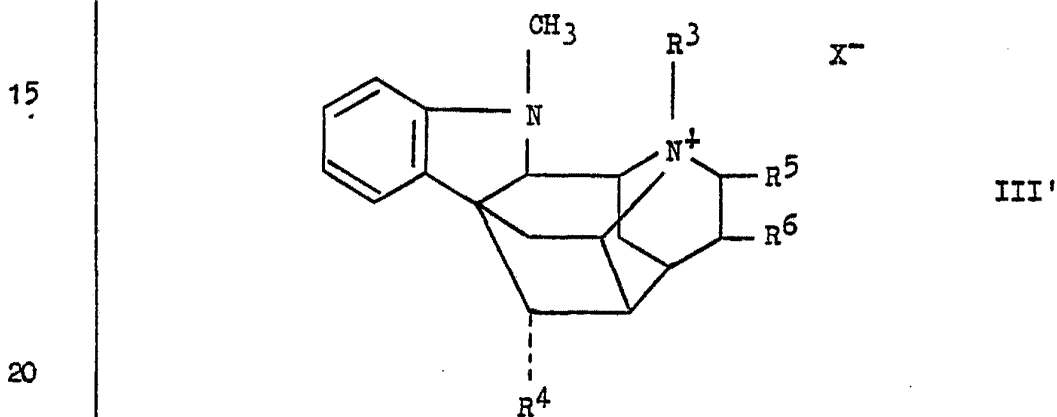
25 o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de uno de dichos compuestos de fórmulas II y III, en las que R<sup>3</sup> es hidrógeno, alcohol o alcohol sustituido, R<sup>4</sup> es hidroxilo o aciloxi, X es un anión farmacológicamente aceptable, y o bien

30 R<sup>5</sup> es  $\alpha$ -OH ó  $\alpha$ -aciloxi y

R<sup>6</sup> es  $\beta$ -etilo, ó bién  
R<sup>5</sup> es  $\beta$ -OH ó  $\beta$ -aciloxi y  
R<sup>6</sup> es  $\alpha$ -etilo,

5 con las condiciones de que (a) cuando R<sup>5</sup> es aciloxi, R<sup>4</sup> es tam-  
bién aciloxi, (b) cuando el único ingrediente activo es sand-  
wicina y el único diluyente o excipiente es agua, la composi-  
ción es estéril y está exenta de pirógenos, y (c) cuando el  
único ingrediente activo es 17,21-diacetilsandwicina y la com-  
10 posición está en forma de una disolución en etanol acuoso, la  
composición incluye al menos un agente colorante o aromatizan-  
te.

También los derivados de sandwicina de fórmula gene-  
ral III anterior pueden representarse por la fórmula siguiente:



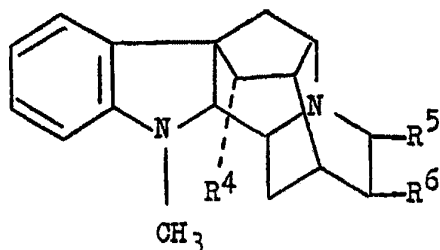
donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen los significados anteriormente in-  
dicados.

25 Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas con-  
tienen compuesto de fórmula III en los que R<sup>3</sup> es alcohol o al-  
coholo sustituido y R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son ambos hidroxilo, o compuestos de  
fórmula II en los que R<sup>4</sup> es aciloxi.

30 Ciertas clases de derivados de sandwicina e isosand-  
wicina de fórmulas II y III son nuevos y constituyen adiciona-  
les de la presente invención, en particular

A. compuestos de fórmula IV y sales de adición de ácidos de los mismos

5



IV

10 donde  $R^4$  es un grupo aciloxi de un ácido carboxílico distinto de un ácido carbónico, y o bien

$R^5$  es un  $\alpha$ -OH ó  $\alpha$ -aciloxi y

$R^6$  es  $\beta$ -etilo, o bien

$R^5$  es  $\beta$ -OH ó  $\beta$ -aciloxi y

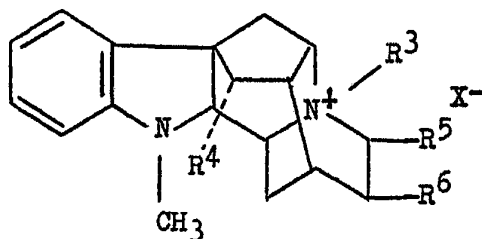
15

$R^6$  es  $\alpha$ -etilo,

con la condición de que cuando  $R^5$  es  $\alpha$ - ó  $\beta$ -hidroxi,  $R^4$  es distinto de acetilo, y cuando  $R^6$  es  $\alpha$ -etilo, al menos  $R^4$  y/o  $R^5$  es distinto de acetilo, y

20

B. compuestos de fórmula V y sales de adición de ácido de los mismos



V

25

donde  $R^3$  es alcoholo o alcoholo sustituido,

$R^4$  es hidroxi o aciloxi,

X es un anión farmacológicamente aceptable, y o bien

$R^5$  es  $\alpha$ -aciloxi y

30

$R^6$  es  $\beta$ -etilo, o bien

$R^5$  es  $\beta$ -OH ó  $\beta$ -aciloxi y

$R^6$  es  $\alpha$ -etilo,

con la condición de que cuando  $R^5$  es aciloxi,  $R^4$  es también aciloxi.

5 Los ejemplos de grupos aciloxi representados por  $R^4$  y  $R^5$  incluyen los grupos de fórmula -OCOR, en la que R representa hidrógeno o un grupo alcoholo, arilo, alcarilo o aralcoholo sustituido o no sustituido. Preferiblemente, R contiene no más de 15, y preferiblemente no más de 8 átomos de carbono.

10 Una clase particularmente preferida de compuestos son aquellos en que los sustituyentes de acilo  $R^5$  y  $R^6$  tienen la fórmula -OCOR, en la que R es un grupo alcoholo inferior, sustituido o no sustituido, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

15 Son ejemplos de grupos alcoholo sustituidos representados por  $R^3$  los grupos alcoholo sustituidos por uno o más grupos hidroxilo, amino, amino sustituido o heterocíclico que contiene nitrógeno. Los ejemplos específicos de estos grupos alcoholo sustituidos incluyen los grupos aminoalcoholo de fórmula  $-\text{CH}_2.\text{CH}_2\text{NR}^7_2$  (donde los restos  $R^7$ , que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alcoholo, o juntamente con los átomos de nitrógeno a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico); grupos de fórmula  $-\text{CH}_2.\text{CHOH}.\text{CH}_2\text{OR}^8$ , donde  $R^8$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo; y grupos de fórmula  $-\text{CH}_2.\text{CHOH}.\text{CH}_2\text{NR}^7_2$ , donde cada  $R^7$  es como se ha definido antes.

20

25

Los grupos alcoholo sustituidos y no sustituidos representados por  $R^3$ ,  $R^7$  y  $R^8$  contienen preferiblemente no más de 15, y lo más preferiblemente no más de 8, átomos de carbono. Una clase particularmente preferida son los grupos alcoholo inferiores, sustituidos o no sustituidos, que contienen de 1 a 6.

30

átomos de carbono.

Son ejemplos de aniones farmacológicamente aceptables, representados por  $X^-$ , los aniones inorgánicos tales como, por ejemplo, halogenuro, sulfato y nitrato, y los aniones orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, tartrato, citrato y alcanfor sulfonado.

Los derivados de sandwicina e isosandwicina en los que, en las fórmulas II a V anteriores,  $R^4$  ó  $R^5$  o ambos representan un grupo aciloxilo, pueden prepararse por reacción entre sandwicina o isosandwicina (o un derivado de sandwicina o isosandwicina) y un agente acilante adecuado, por ejemplo un anhídrido de ácido o un halogenuro de ácido, por ejemplo un cloruro de ácido, preferiblemente en un disolvente aprótico, como por ejemplo piridina, dioxano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y benceno. Preferiblemente se usa un disolvente aprótico polar. La reacción puede efectuarse a temperatura ambiente o a temperaturas superiores, según la reactividad del agente acilante, empleándose temperaturas relativamente más bajas con agentes acilantes de actividad relativamente alta.

En general, la reacción de acilación da como resultado inicial la formación de ésteres de 17,21-acilo, y si se desea producir un derivado de sandwicina o isosandwicina que tiene un grupo hidroxilo libre en posición 21 y un grupo aciloxilo en posición 17, una técnica adecuada comprende formar un derivado de diacilo en las posiciones 17 y 21 haciendo reaccionar sandwicina, isosandwicina o un derivado de sandwicina o isosandwicina con un agente acilante, y sometiendo después al derivado de 17,21-diacilo (en forma de base libre o en forma de una sal) a una hidrólisis parcial, por ejemplo por tratamiento con agua, etanol acuoso, amoníaco acuoso diluido, o una resina de cambio

de iones débilmente básica.

Los derivados de sandwicina e isosandwicina de fórmula III en los que  $R^3$  es distinto de hidrógeno pueden producirse sometiendo sandwicina, isosandwicina o un derivado de fórmula II, a una N-alcoholación, por reacción con un agente alcoholante apropiado, preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico. Es deseable elegir un disolvente en el que sean solubles tanto al agente alcoholante como al alcaloide o al derivado de alcaloide, pero en el que sea insoluble el compuesto de fórmula III deseado. El compuesto de fórmula III precipitará en el curso de la reacción, facilitando así su recuperación.

Así, por ejemplo, los compuestos de fórmula III en los que  $R^3$  es un grupo alcoholilo pueden prepararse del modo descrito antes, usando como agente alcoholante un halogenuro de alcoholilo. Los ejemplos de disolventes en los que puede efectuarse esta reacción incluyen los disolventes próticos, por ejemplo etanol, disolventes apróticos polares, tales como por ejemplo, dimetil-sulfóxido, dimetilformamida y acetonitrilo, y disolventes polares débiles, tales como, por ejemplo éter dietílico.

Igualmente, los derivados de fórmula III en los que  $R^3$  es un grupo aminoalcoholilo, por ejemplo de la fórmula  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^7_2$  (como se ha definido antes) pueden producirse usando como agente alcoholante un halogenuro de aminoalcoholilo N-sustituido o no sustituido apropiado, por ejemplo un halogenuro de N-dialcoholaminoalcoholilo.

Pueden producirse derivados de fórmula III en los que  $R^3$  representa un grupo de fórmula  $-\text{CH}_2\text{CHOH}\text{CH}_2\text{NR}^7_2$  (como se ha definido antes) del modo descrito anteriormente, usando como agente alcoholante un epoxipropano adecuadamente sustituido,

preferiblemente en presencia de un éster cíclico como disolvente, tal como, por ejemplo, dioxano o tetrahydrofurano.

La sandwicina, isosandwicina, y sus derivados en forma de base libre, pueden convertirse en sales farmacológicamente aceptables por tratamiento con un ácido que proporcione aniones farmacológicamente aceptables, por ejemplo los citados anteriormente.

La sandwicina y la isosandwicina pueden obtenerse en un estado de pureza adecuado para poder formularlas en composiciones farmacéuticas por extracción de tejido de Rauwolfia vomitorea, especialmente las raíces (particularmente la corteza de la raíz) con un disolvente orgánico, por ejemplo un alcohol inferior o un hidrocarburo halogenado, para obtener una disolución que contiene alcaloides, y aislamiento de la sandwicina y/o isosandwicina a partir de la disolución extraída.

El aislamiento de la sandwicina o/y la isosandwicina puede efectuarse poniendo en contacto el extracto con una base, por ejemplo hidróxido de amonio, extrayendo el extracto basificado con un disolvente de hidrocarburo clorado, y fraccionando el extracto en hidrocarburo clorado de modo que se recupere sandwicina y/o isosandwicina.

En el fraccionamiento se pueden aprovechar las diferentes solubilidades de la sandwicina e isosandwicina en comparación con otros componentes del extracto. Así, el extracto en hidrocarburo clorado puede evaporarse hasta sequedad, y el residuo así obtenido someterse a una o más cristalizaciones fraccionadas, a partir por ejemplo, de metanol y/o cloroformo.

La sandwicina y la isosandwicina pueden separarse una de otra por cristalización fraccionada, gracias a la solubilidad relativamente mayor de la isosandwicina en hidrocarburos clora-

dos tales como el cloroformo, y los alcaloides separados pueden purificarse por cromatografía y/o recristalización, bien de los alcaloides libres o de sus derivados. Así, la sandwicina puede purificarse ventajosamente tratando sandwicina bruta con un agente acilante, por ejemplo anhídrico acético, para formar un derivado de 17,21-diacilo, sometiendo el derivado de 17,21-diacilo a fraccionamiento cromatográfico, por ejemplo usando gel de sílice con adsorbente sólido y una mezcla de acetona-hexano 4:1 como eluyente, y saponificando el derivado de 17,21-diacilo cromatografiado.

La isosandwicina puede purificarse convenientemente disolviendo el alcaloide bruto en un disolvente orgánico en el que es insoluble su sal de adición de ácido con un ácido mineral, convirtiendo el alcaloide en su sal de adición de ácido por tratamiento con el ácido, y separando la sal de adición precipitada formada.

La sandwicina, la isosandwicina y los derivados farmacológicamente aceptables de fórmulas II y III poseen una valiosa actividad farmacológica, teniendo estas sustancias efectos farmacológicamente útiles de modo particular sobre el sistema cardiovascular. En particular, tienen efectos antiarrítmicos de duración particularmente larga. Así, se ha encontrado que la actividad antiarrítmica de la sandwicina y la isosandwicina es de mayor duración que el de la ajmalina. Además, se han preparado derivados de sandwicina e isosandwicina que poseen ciertas ventajas con respecto a los alcaloides libres, en particular una mayor actividad, una menor toxicidad, o ambas cosas.

Así pues, como se ha indicado anteriormente, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la arritmia cardiaca, que comprenden, como ingre-

diente activo, un alcaloide seleccionado de la sandwicina, isosandwicina, y los derivados farmacológicamente aceptables de las fórmulas II y III antes definidas, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 La forma galénica particular de las composiciones de la invención depende de la vía de administración pretendida, y tales formas pueden ser amorfas o estar en forma de unidades de dosificación unitarias. Los ejemplos incluyen líquidos estériles adecuados para administración parenteral, y formas adecuadas para administración oral (por ejemplo tabletas, cápsulas, confites, disoluciones o suspensiones).

10 En la formulación de composiciones según la invención puede usarse una amplia gama de excipientes, cuya naturaleza depende, naturalmente, del modo de aplicación pretendido de la composición. Los ejemplos incluyen agentes protectores y tamponadores, espesantes, de suspensión, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, colorantes y aromatizantes. Los ejemplos específicos de excipientes adecuados incluyen polímeros carbóxivinílicos, propilenglicol, alcohol etílico, agua, alcohol cetílico, triglicéridos vegetales saturados, ésteres de ácidos grasos o propilenglicol, trietanolamina, glicerina, almidón, lactosa, sacarosa, celulosa, sorbita, bentonita, celulosa, metilcelulosa, carboximetil-celulosa, sulfato de laurilo, fosfato dicálcico, sílice en polvo, dióxido de titanio, lecitina, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, etc.

25 La producción de sandwicina, isosandwicina y ciertos derivados se describirá con más detalle en los Ejemplos siguientes:

Ejemplo 1

30 Aislamiento de sandwicina e isosandwicina

10 kg de corteza de raíz de Rauwolfia vomitoria se sometieron a extracción 4 veces con 30 litros de metanol. Los extractos metanólicos combinados se evaporaron a vacío hasta un volumen de 5 litros, se hicieron alcalinos con hidróxido de amonio hasta pH 9, y se sometieron a extracción dos veces con partes alícuotas de 10 litros de cloroformo. Los extractos en cloroformo se combinaron y se evaporaron a vacío.

El residuo se disolvió en 3 litros de metanol y se dejó a 0°C durante 15 horas. Después de filtrar el precipitado, las aguas madres se evaporaron hasta sequedad y el residuo se recogió en cloroformo.

El sólido insoluble en cloroformo se separó por filtración (500 gramos, fracción A), y las aguas madres se evaporaron hasta sequedad a vacío (440 gramos, fracción B).

La fracción A se disolvió en 3000 ml de piridina y se trató durante 24 horas con 1000 ml de anhídrido acético. El material acetilado se cromatografió después sobre una columna de gel de sílice, usando como eluyente una mezcla de acetona-hexano 4:1. Se obtuvieron 80 gramos de 17,21-di-O-acetilsandwicina, a partir de los cuales, por saponificación con KOH metanólico al 0,1 % durante 2 horas a temperatura ambiente, y posterior dilución con agua, se obtuvieron 65 gramos de sandwicina amorfa;  $[\alpha]_D^{25} + 174^\circ$  (MeOH).

La fracción B se disolvió en 1500 ml de acetona y se trató con 400 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de filtrar, se obtuvieron 45 gramos de clorhidrato de isosandwicina por cristalización en metanol. P. de F. 245°C;  $[\alpha]_D^{25} + 133^\circ$  (MeOH).

#### Ejemplo 2

17,21-di-O-acetil-sandwicina y 17-O-acetil-sandwicina

9 gramos de sandwicina se disolvieron en 30 ml de piridina anhidra y se trataron con 3 ml de anhídrido acético durante 48 horas, a temperatura ambiente. Después de diluir con 300 ml de agua con hielo, el sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se cristalizó en éter de petróleo. Se obtuvieron 8 gramos de 17,21-diacetil-sandwicina. P. de f. 108°C (Encontrado: C 70,14; H 7,44; N 6,73.  $C_{24}H_{30}N_2O_4$  requiere: C 70,22; H 7,37; N 6,82).

Para preparar 17-O-acetil-sandwicina, el diacetato se disolvió en 7 volúmenes de acetona-metanol 9:1 y se trató con resina de cambio de iones débilmente básica, hasta que el diacetato se transformó completamente en 17-acetil-sandwicina. La resina de cambio de iones se separó por filtración, la disolución se evaporó hasta sequedad, y el producto se cristalizó en metanol. P. de f. 156°C (Encontrado: C 71,58; H 7,82; N 7,51.  $C_{22}H_{28}N_2O_3$  requiere: C 71,71; H 7,66; N 7,60).

### Ejemplo 3

#### 17-O-cloroacetil-isosandwicina

1 gramo de isosandwicina se disolvió en 10 ml de piridina y se trató a temperatura ambiente durante 24 horas con 3 ml de anhídrido cloroacético. Después de diluir con 100 ml de agua con hielo, se efectuó una diltración, el sólido húmedo se disolvió en 20 ml de etanol acuoso al 70 % y se añadió hidróxido de amonio diluido hasta pH 9. Al cabo de 4 horas, la mezcla se diluyó con 40 ml de agua y se sometió a extracción con 20 ml de éter etílico. La fase orgánica se separó después, se secó sobre sulfato de sodio, se evaporó hasta sequedad, y el residuo se cristalizó en metanol; producción, 0,7 g de 17-O-cloroacetil-isosandwicina; P. de f. 182°C (Encontrado: C 65,51; H 6,84; N 6,89; Cl 8,77.  $C_{22}H_{27}N_2O_3Cl$  requiere C 65,59; H 6,71;

N 6,96; Cl 8,82).

Ejemplo 4

Metilioduro de isosandwicina

5 Una disolución de 0,8 gramos de yoduro de metilo en  
10 ml de éter etílico se añadió a una disolución de 0,7 gramos  
de isosandwicina en 60 ml del mismo disolvente. Al cabo de 24  
horas, el sólido precipitado (0,8 gramos) se filtró; P. de f.  
275°C (Encontrado: C 53,78; H 6,17; N 5,91; I 26,93.  $C_{21}H_{29}H_2-$   
 $O_2I$  requiere: C 53,85; H 6,20; N 6,20; N 5,98; I 27,14).

10 Ejemplo 5

Bromuro de N-propil-sandwicina

2 gramos de sandwicina se disolvieron en 100 ml de  
acetónitrilo y se trataron, con agitación, durante 12 horas a  
temperatura ambiente con 3 ml de bromuro de propilo. El produc  
15 to precipitó a partir del medio de reacción a medida que se for  
mó. Producción 1,7 gramos. P. de f. 240°C (Encontrado: C 61,51;  
H 7,29; N 6,19; Br 17,73.

$C_{23}H_{33}N_2O_2Br$  requiere: C 61,47; H 7,35; N 6,24; Br 17,82).

Ejemplo 6

20 Cloruro de N-[3-dietilamino-2-hidroxi-propil] isosandwicina

3 gramos de isosandwicina se sometieron a reflujo  
durante 6 horas en 35 ml de dioxano, con 0,7 gramos de 1-(di-  
etilamino)-2,3-epoxipropano. La mezcla de reacción se concen-  
tró hasta un volumen pequeño, se vertió en éter etílico satura-  
25 do con ácido clorhídrico, y el precipitado que se formó cris-  
talizó en acetona anhidra. Producción 3,2 g; P. de f. 290°C  
(Encontrado: C 57,31; H 7,84; N 7,36; Cl 18,71.  $C_{27}H_{44}N_3O_3Cl_3$   
requiere: C 57,40; H 7,79; N 7,44; Cl 18,87).

Ejemplo 7

30 Cloruro de N-(1-piperidin-etil)-sandwicina

5 gramos de sandwicina se disolvieron en 120 ml de dioxano anhidro, y se sometieron a reflujo durante 48 horas con 4 gramos de cloruro de 2-piperidin-etilo. La mezcla de reacci3n se diluy3 con 3ter saturado con 3cido clorh3drico, el precipitado se filtr3 y se cristalizó en metil-etil-cetona. Producci3n 4,2 gramos (Encontrado: C 52,37; H 7,73; N 7,58; Cl 19,31.  $C_{27}H_{42}N_3O_2Cl_3$  requiere: C 52,29; H 7,69; N 7,69; Cl 19,49).

Ejemplo 8

10 Cloruro de N-(3-etoxi-2-hidroxi-propil)-isosandwicina

5 gramos de isosandwicina se disolvieron en 85 ml de tetrahidrofurano y se llevaron a reflujo durante 36 horas con 3,8 gramos de 3-etoxi-1,2-epoxipropano. La disoluci3n se concentr3 hasta un peque3o volumen y se diluy3 con etanol que contenía 5 % de 3cido clorh3drico. Despu3s, el precipitado se filtr3 y se recristalizó en metanol. Producci3n 3,8 g. (Encontrado: C 64,39; H 8,09; N 5,91; Cl 7,58.  $C_{25}H_{38}N_2O_4Cl$  requiere: C 64,45; H 8,16; N 6,01; Cl 7,63).

20 La actividad farmacol3gica de los compuestos de la invenci3n se ilustra por medio de los datos siguientes:

Toxicidad

Los resultados de determinar la  $LD_{100}$  para la sustancia especificada, en cobayas y por perfusi3n intravenosa, se muestran en la Tabla I.

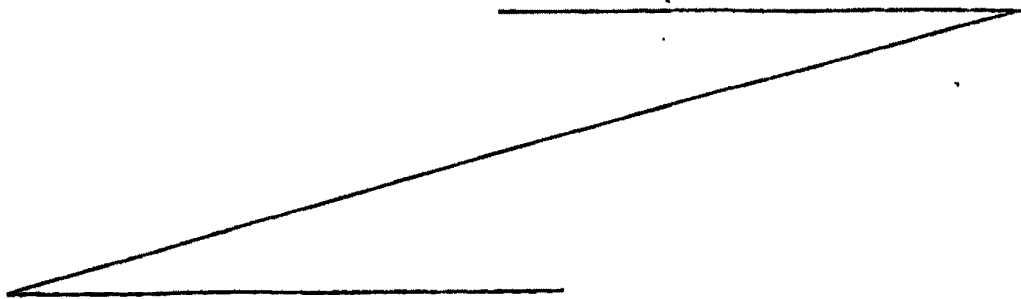


TABLA I - DL<sub>100</sub> por perfusión intravenosa  
en cobayas

<u>Sustancia</u>	<u>Nº de animales</u>	<u>DL<sub>100</sub> expresada en mg/kg</u> <u>Promedio ± desviación típica</u>
Sandwicina	8	59,16 ± 3,11
Isosandwicina	8	70,31 ± 1,13
Bitartrato de N-propil-sandwi cina	8	23,09 ± 2,12
Ajmalina	13	21,93 ± 2,98

Actividad anti-arritmica

Para determinar la actividad de las sustancias según la invención contra la arritmia inducida por aconitina, unos grupos de cobayas machos que pesaban 400 ± 25 gramos se mantuvieron en ayunas desde la tarde anterior al ensayo, y se anestesiaron con etil-uretano. Se perfundió por vía intravenosa clorhidrato de aconitina en una disolución isotónica de cloruro de sodio, a una velocidad de 6,5 microgramos/minuto, hasta que se registró la aparición de la arritmia en un electrocardiográfico.

Las sustancias en ensayo se administraron por vía intravenosa en dos ocasiones (30 y 120 minutos antes de la administración de aconitina) a dosis equivalentes, en cuanto a su toxicidad, a 2 mg/kg de ajmalina, es decir dosis de 5,5 y 2 mg/kg respectivamente de sandwicina, isosandwicina y N-propilsandwicina. En la Tabla 2 puede verse que, mientras que 30 minutos después de la administración la ajmalina ya no muestra una actividad importante, las otras tres sustancias muestran una actividad antiarritmica importante en comparación con los testigos, tanto a los 30 como a los 120 minutos después de su administración.

TABLA 2. Arritmia inducida por aconitina en cobayas

Sustancia	Dosis mg/kg (1)	Aconitina, microg/kg(2) (Promedio $\pm$ desviación típica)	
		30 min. después de la administración	120 min. después de la administración
5 Controles	-	60,69 $\pm$ 2,37	60,69 $\pm$ 2,37
Sandwicina	5	126,72 $\pm$ 7,38 $\#$	115,83 $\pm$ 7,11 $\#$
Isosandwicina	5	89,95 $\pm$ 4,56 $\#$	70,84 $\pm$ 2,39 <sup>o</sup>
10 N-propil-sandwicina	2	106,37 $\pm$ 7,56 $\#$	127,73 $\pm$ 10,43 $\#$
Ajmalina	2	67,84 $\pm$ 3,20	-

(1) Las dosis administradas son igualmente tóxicas en función de la DL<sub>100</sub> por perfusión intravenosa en cobayas,

(2) Se perfundió clorhidrato de aconitina, 6,5 microg/min. por vía intravenosa hasta la aparición de arritmia ventricular.

$\#$  Significativamente diferente (P < 0,001) del valor medio de los testigos (según el ensayo de la "t" de student),

<sup>o</sup> Significativamente diferente (P < 0,01) del valor medio de los controles (según el ensayo de la "t" de student).

Los ejemplos siguientes ilustran composiciones farmacéuticas según la invención:

Ampollas liofilizadas

Clorhidrato de 17-O-cloroacetil-isosandwicina..... 20 mg

Lactosa ..... 300 mg

Disolvente

Agua para inyección (es decir estéril y exenta de pirógenos), hasta ..... 3,5 ml

Ampollas

Clorhidrato de sandwicina ..... 20 mg

Excipientes (propilenglicol, agua estéril y exenta de pirógenos, para inyección) hasta ..... 2 ml

Gotas

	1) Cloruro de N-(1-dietilamino-2-hidroxipropil)- -isosandwicina .....	300 mg
5	Excipientes (alcohol etílico, propilenglicol, agua purificada), hasta .....	10 ml
	2) Bitartrato de N-propil-sandwicina .....	250 mg
	Excipiente (alcohol etílico, propilenglicol, agua purificada), hasta .....	10 ml.

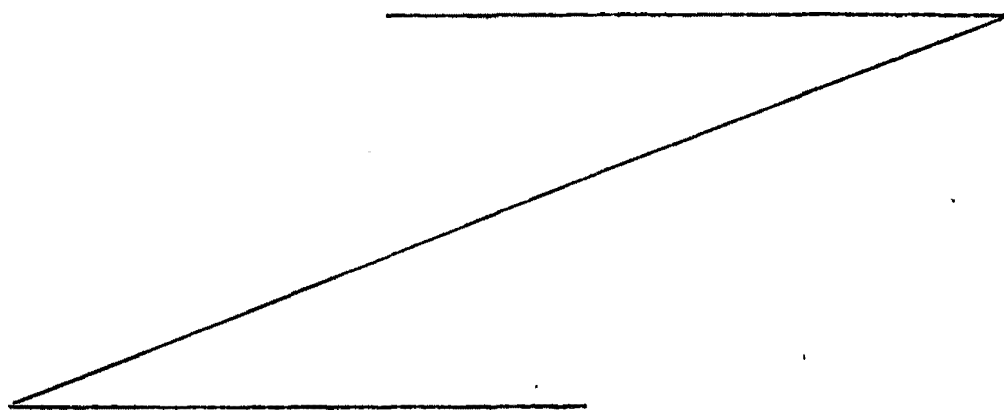
Tabletas

10	Sandwicina .....	40 mg
	Excipientes (almidón, lactosa, estearato de magne- sio, talco, goma arábica) hasta .....	200 mg

Cápsulas

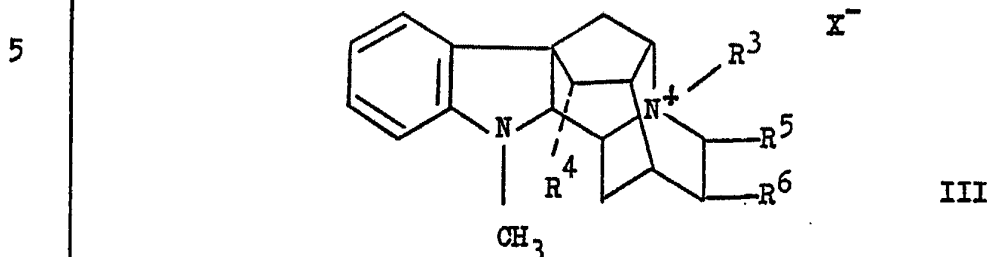
	1) Bitartrato de N-propil-sandwicina .....	80 mg
15	Excipiente: lactosa hasta .....	250 mg
	2) Cloruro de 17-O-cloroacetil-isosandwicina .....	100 mg
	Excipiente: lactosa, hasta .....	250 mg

20                    Descrita suficientemente la naturaleza del invento,  
así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse  
constar que las disposiciones anteriormente indicadas son sus-  
ceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren  
su principio fundamental.

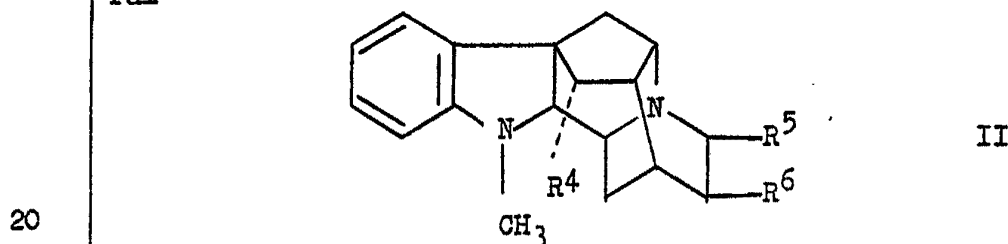


REIVINDICACIONES

1ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de sandwicina, de fórmula general:



10 en la que R<sup>3</sup> es alcohol o alcohol sustituido, R<sup>4</sup> es hidroxilo o aciloxi, X es un anión farmacológicamente aceptable y, o bien R<sup>5</sup> es α-OH ó α-aciloxi y R<sup>6</sup> es β-etilo, o bien R<sup>5</sup> es β-OH ó β-aciloxi y R<sup>6</sup> es α-etilo con la condición de que  
 15 porque comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula general



25 en la que R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> tienen el significado anteriormente indicado con un agente de alcoholación capaz de introducir el grupo R<sup>3</sup> requerido, preferiblemente en presencia de un disolvente orgánico, efectuándose la reacción a temperatura ambiente hasta el punto de reflujo del disolvente.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R<sup>3</sup> contiene hasta 15 átomos de carbono y se elige de entre grupos alcoholos insustituídos y grupos alcoholos sustituidos por uno o más grupos hidroxilo, amino, aminosustituido y grupos heterocíclicos que contienen nitrógeno.

~~30~~

3<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R<sup>3</sup> es un grupo alcohol.

5 4<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R<sup>3</sup> es un grupo alcohol inferior que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

5<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R<sup>3</sup> es metilo.

6<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R<sup>3</sup> es propilo.

10 7<sup>a</sup>.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque R<sup>4</sup> es hidroxilo.

15 8<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R<sup>3</sup> representa un grupo aminoalcoilo de fórmula -CH<sub>2</sub>.CH<sub>2</sub>.NR<sup>7</sup><sub>2</sub> en la que los restos R<sup>7</sup>, que pueden ser iguales o diferentes, representan átomos de hidrógeno o grupos alcohol o juntos con el átomo de nitrógeno, al que están enlazados, forman un anillo heterocíclico.

9<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque R<sup>7</sup> representa grupos alcohol.

20 10<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado porque R<sup>3</sup> representa un grupo 2-(piperid-1-il)-etilico.

25 11<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R<sup>3</sup> representa un grupo de fórmula -CH<sub>2</sub>.CHOH.-CH<sub>2</sub>NR<sup>7</sup><sub>2</sub> en el que los grupos R<sup>7</sup> tienen el significado indicado en la reivindicación 8.

12<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R<sup>3</sup> representa un grupo 2-hidroxil-3-dietilamino-propilo.

30 13<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R<sup>3</sup> representa un grupo de fórmula -CH<sub>2</sub>.CHOH.-

$\text{CH}_2\text{OR}^8$  en el que  $\text{R}^8$  representa un grupo alcoholo inferior o un átomo de hidrógeno.

5 14ª.- Procedimiento según la reivindicación 13, caracterizado porque  $\text{R}^3$  representa un grupo 2-hidroxi-3-etoxi-propilo.

10 15ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque cualquier grupo aciloxi representado por  $\text{R}^4$  ó  $\text{R}^5$  tiene la fórmula  $-\text{OCOR}$  en la que  $\text{R}$  representa hidrógeno o un grupo alcoholo sustituido o insustituido, un grupo alcarilo o aralcoholo que contiene hasta 15 átomos de carbono.

15 16ª.- Procedimiento según la reivindicación 15, caracterizado porque cualquier grupo aciloxi representado por  $\text{R}^4$  ó  $\text{R}^5$  es un grupo acetilo o cloroacetilo.

17ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado porque el agente de alcoholación es un haluro de alcoholo.

20 18ª.- Procedimiento para la preparación de derivados de sandwicina, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 21 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

21 ENE. 1978

Madrid

INVERNI DELLA BEFFA S.P.A.

Y. M. GONZALEZ GARCIA / P. S. MU  
Suarez Diaz

X