

**Estudio de las actividades farmacológicas
(antitripanosómicas, antitumorales y anti-SIDA)
de algunos nuevos complejos iónicos del Rutenio (III)
y del Osmio (IV).**

D. G. CRACIUNESCU*, C. MOLINA,
E. PARRONDO-IGLESIAS, M. P. ALONSO, J. C. DOADRIO-VILLAREJO,
M. T. GUTIERREZ RIOS,
M. I. DE FRUTOS

*Departamento de Química Inorgánica y Bioinorgánica
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid,
28040-Madrid (España)*

G. CERTAD FOMBONA
Facultad de Medicina. UCV. Caracas. (Venezuela).

E. GASTON DE IRIARTE
*Departamento de Urología. Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Madrid, 28036-Madrid (España)*

RESUMEN

En este trabajo se presentan las actividades antitripanosómicas y antitumorales *in vitro* así como las actividades anti-VIH (anti-SIDA) *in vitro*, desplegadas por más de 20 (veinte) nuevos complejos iónicos del Os (IV) y del Ru (III), pertenecientes a las estructuras generales $(Os^{IV} X_6) (LH)_2$, donde L = derivado de tiazol y/o medicamentos antimaláricos clásicos, $X^- = Cl^-$ ó Br^- , y $(Ru^{III} Cl_4 (L)_2)^- (LH)^+$, donde L = derivado de tiazol. Los nuevos complejos han sido caracterizados a través de datos del análisis químico y de sus I.R. Los complejos han sido ensayados *in vivo* frente a las ratas infectadas con *T. evansi* (venezueliense), *T. evansi* (India), *T. congolense* y *T. rhodesiense*, así como frente a las ratas portadoras de las siguientes líneas tumorales: tumores ascíticos de Ehrlich, ascíticos S-180 y leucémicos P-388. También han sido ensayados *in vitro* algunos de estos complejos frente a los macrófagos T4 infectados con el virus-VIH (para medir su actividad anti-SIDA *in vitro*).

Se ha estudiado también el perfil toxicológico de estos complejos, administrando $\frac{1}{2}$ LD50 (vía i.p.) a las ratas y midiendo (a las 192 horas) los contenidos % mg urea, % mg creatinina, niveles enzimáticos "SGOT" y "GOT", cociente L/N (L = Linfocitos y N = Neutrófilos) en la sangre de las ratas.

* Autor al que debe dirigirse toda la correspondencia

Para el complejo más interesante, $(\text{Ru}^{\text{III}} \text{Cl}_4 (\text{L})_2)^- (\text{LH})^+$, donde L = 2 Bromotiazol se ha realizado un estudio histopatológico (microscopía óptica) de los cortes semifinos de los riñones de las ratas (a las 192 horas) que recibieron (vía i.p.), $\frac{1}{2}$ LD50 de este complejo aniónico del Ru(III) (LD50 = 440 mg/kg).

Palabras clave: Complejos del Os(IV) y del Ru(III).— Actividades antitripanosómicas *in vivo*.— Actividades antitumores *in vivo*.— Actividades anti-SIDA *in vitro*.— Toxicidades.— Histopatología renal.

SUMMARY

The *in vivo* trypanocidal, antitumour and the *in vitro* anti-AIDS effects of the new ionic Ruthenium (III) and Osmium (IV) complexes.

In this paper we report the *in vivo* trypanocidal and antitumour effects and the *in vitro* anti-HIV (anti-AIDS) effects displayed by more than 20 new Os (IV) and Ru (III) ionic complexes belonging to the following structures: $(\text{Os}^{\text{IV}} \text{X}_6) (\text{LH})_2$, where L = thiazole derivatives or classical antimalarial drugs, $\text{X}^- = \text{Cl}^-$ ó Br^- , and $(\text{Ru}^{\text{III}} \text{Cl}_4 (\text{L})_2)^- (\text{LH})^+$, where L = thiazole derivatives. The new Os(IV) and Ru(III) ionic complexes were characterized by chemical analysis and I.R. spectroscopy. The complexes were assayed *in vivo* against rats infected with *T. evansi* (venezueliense), *T. evansi* (India), *T. congolense* y *T. rhodesiense*, as well as against rats bearing the following established tumours: Ehrlich ascitic, S-180 ascitic and P-388 leukemic tumours. The complexes were assayed also *in vitro* against T macrophages infected with VIH virus, in order to know their potential anti-AIDS effects *in vitro*. The toxic effects of the new Os(IV) and Ru(III) complexes were monitored in the blood of the rats which received $\frac{1}{2}$ LD50 of each complexes (at 192 hours), reporting this the % mg uree, % mg cratinine contents, "GOT" and "SGOT" enzymatic levels and L/N ratio (L = Lymphocytes, N = Neutrophils). We performed also a histopathological examination (optical microscopy) of the kidneys of the rats (192 hours) which received (vía i.p.) $\frac{1}{2}$ LD50 of the most interesting complexe, that is, $(\text{Ru}^{\text{III}} \text{Cl}_4 (\text{L})_2)^- (\text{LH})^+$, where L = 2 Bromo thiazole (LD50 = 440 mg/kg).

Key words: New Ru(III) and Os(IV) complexes.— *In vivo* antitumour effects.— *In vivo* trypanocidal effects.— *In vitro* anti-AIDS effects.— Toxicities.— Kidney histopathology.

INTRODUCCION

En los últimos años (6-7), y a nivel internacional se han perfilado dos grandes grupos de investigación, asociados a N. Farrell en Brasil (1-6) y a D. G. Craciunescu en España (7-16), que han estudiado detenidamente las relaciones farmacológicas duales desplegadas por los complejos del grupo del Platino.

Si bien los efectos antitumorales *in vivo* de los complejos del Rutenio(III) y del Rutenio(II) han sido detalladamente descritos por M. J. Clarke (17-18) y B. Keppler (19), los anteriormente mencionados grupos de investigadores en Brasil y España emprendieron un estudio exhaustivo de las actividades *in vivo* antitripanosómicas de los complejos del Ru(III) y/o del Ru(II) (7-16). En un trabajo en preparación (1991) en estos Anales, D. G. Craciunescu y colaboradores (20) discutieron los interesantes efectos duales (antitumorales y antitripanosómicos) *in vivo* desplegados por los complejos aniónicos del Ru(III) de formulación general $(\text{Ru}^{\text{III}} \text{Cl}_4$

$(\text{L})_2)^- (\text{LH})^+$ donde L = medicamentos antimaláricos clásicos (derivados de aminoquinoleina o derivados de aminoacridinas), así como por las estructuras dimeras y aniónicas $(\text{Ru}^{\text{III}}_2 \text{Cl}_8 (\text{L}))^{2-} (\text{LH}_2)^{2+}$, donde L = derivados de diamidinas, medicamentos clásicos de acción antiparasitaria ("Berenile", "2-Hydroxystilbamidina").

Estos hechos nos hicieron investigar en el presente trabajo, las actividades farmacológicas *in vivo* de la serie $(\text{Ru}^{\text{III}} \text{Cl}_4 (\text{L})_2)^- (\text{LH})^+$, donde L = derivado de tiazol.

En cuanto a los complejos del Os(IV), Os(III) y Os(II), en la literatura se indica su escaso efecto antitumoral *in vivo*, si bien en fecha reciente D. G. Craciunescu y colaboradores encontraron unos moderados efectos farmacológicos duales *in vivo* (antitumorales y antitripanosómicos) para las series $(\text{Os}^{\text{IV}} \text{X}_6) (\text{LH}_2)$ (donde L = derivado de piperacina, $\text{X}^- = \text{Cl}^-$ o Br^-), $(\text{Os}^{\text{III}} (\text{L})_3)^0$ (donde L = derivados de ditiocarbamatos y/o xantatos), $(\text{Os}^{\text{IV}} (\text{L})_2 (\text{Cl})_2)^0$, (L = derivados de ditiocarbamatos y/o xantatos) (20, 8, 9, 14). A. Osuna y colaboradores estudiaron la actividad *in vitro* anti-*T. cruzi* y los posibles mecanismos de acción *in vitro* anti *T. cruzi* (a través de datos de microscopía electrónica) desplegados por las sales complejas $(\text{Os}^{\text{IV}} \text{X}_6) (\text{LH}_2)$ (donde L = derivados de piperacina), así como $(\text{Os}^{\text{IV}} \text{X}_6) (\text{LH})_2$ (L = derivado de antipirina), siendo X = Cl^- o Br^- (21), sintetizados también por Craciunescu y colaboradores.

Tomando en cuenta las bajas toxicidades *in vivo* desplegadas por estos nuevos complejos del Os(IV), Os(III), Os(II) —estudiados por nosotros (8, 9, 14)— así como valorando sus suaves-moderados efectos antitripanosómicos *in vivo*, hemos considerado de interés extender nuestras inquietudes hacia los posibles efectos farmacológicos duales *in vivo* (antitripanosómicos y anticancerosos), que podrán presentar las nuevas sales complejas originadas por los aniones $(\text{Os}^{\text{IV}} \text{X}_6)^{2-}$ (X = Cl^- o Br^-) con los derivados de tiazol, de estructura general $(\text{Os}^{\text{IV}} \text{X}_6) (\text{LH})_2$ (donde L = derivados de tiazol, $\text{X}^- = \text{Cl}^-$ o Br^-). En el presente trabajo se han sintetizado y caracterizado a través de métodos del análisis químico y espectroscopia I.R. —más de 20 (veinte) sales complejas $(\text{Os}^{\text{IV}} \text{X}_6) (\text{LH})_2$, donde $\text{X}^- = \text{Cl}^-$ o Br^- , L = tiazol; 2-Bromo tiazol; 2-Cloro tiazol; 4,5 Dimetil tiazol; 4 Metil tiazol; 4-Fenil tiazol; 4-Nitro tiazol; "Mepacrina"; "Primaquina"; "Amodiaquina"; "Lepidina", "Cloroquina"; así como las sales complejas $(\text{Ru}^{\text{III}} \text{Cl}_4 (\text{L})_2)^- (\text{LH})^+$, donde L = los anteriormente mencionados derivados de tiazol. Los nuevos complejos iónicos del Os(IV) y del Ru(III) han sido ensayados *in vivo* frente a las ratas infectadas con *T. evansi* (venezueliense), *T. evansi* (India), *T. congolense*, *T. rhodesiense*, así como frente a las ratas portadoras de tumores ascíticos de Ehrlich, tumores ascíticos S-180 y tumores leucémicos P-388. También se ha realizado un ensayo *in vitro* de los complejos más interesantes frente a los macrófagos T. infectados con el virus VIH (ensayos anti-SIDA *in vitro*). Las toxicidades desplegadas por estos complejos (a las 192 horas, administrando $\frac{1}{2}$ de su LD50 por vía i.p.) se

han podido apreciar en la sangre de las ratas de la cepa "Swiss white mice" mediante la medida de los siguientes parámetros: % mg urea, % mg creatinina, niveles enzimáticos "GOT" y "SGOT", cociente L/N (L = Linfocitos, N = Neutrófilos). La nefrotoxicidad del complejo más activo (es decir $(\text{Ru}^{\text{III}} \text{Cl}_4 (\text{L})_2)^- (\text{LH})^+$, donde L = 2 Bromo tiazol) se ha valorado también (microscopía óptica) sobre los cortes semifinos de los riñones de las ratas (a las 192 horas) que recibieron $\frac{1}{2}$ LD50 de este complejo por vía i.p. (LD50 = 440 mg/kg).

II. PARTE EXPERIMENTAL

1.- Síntesis de las nuevas sales complejas $(\text{Os}^{\text{IV}} \text{Cl}_6) (\text{LH})_2$ donde L = derivado de tiazol y/o medicamentos antimaláricos

1 g $\text{K}_2 (\text{Os}^{\text{IV}} \text{Cl}_6)$ o bien 1 g $\text{Na}_2 (\text{Os}^{\text{IV}} \text{Cl}_6)$ se disuelve bajo fuerte agitación y calentamiento (ebullición) en 100 cm³ de HCL 6N. Se le añade la cantidad correspondiente del ligando (L) disuelto en 200 cm³ mezcla caliente (ebullición) 1:1 = Etanol: HCL 12N.

La mezcla total de reacción se hierve (ebullición, reflujo), bajo fuerte agitación, hasta que alcance 1/8-1/10 del volumen inicial total. Se deja reposar a la temperatura ambiente 2-3 horas, y se filtran los cristales rojos, aciculares, de las sales complejas $(\text{Os}^{\text{IV}} \text{Cl}_6) (\text{LH})_2$ sobre crisoles G4. Se lavan con 100 cm³ Etanol absoluto y con 100 cm³ Eter, y se guardan en un desecador sobre CaCl_2 y pastillas de KOH.

Se ha trabajado empleando siempre las estequiometrías $\text{Os}(\text{IV}): \text{L} = 1:2$. Los ligandos L empleados (derivados de tiazol y medicamentos antimaláricos) son los que fueron descritos en el Capítulo I.

Los rendimientos de obtención varían del 40-45 % de los valores teóricos. Los complejos pueden ser recristalizados a partir de mezclas calientes Etanol: HCL 12N = 2:1 o bien 1:1.

Las nuevas sales complejas $(\text{Os}^{\text{IV}} \text{Cl}_6) (\text{LH})_2$ son poco solubles en agua, alcoholes, CH_2Cl_2 , CHCl_3 , pero son bastantes solubles en HCL 6N-NCl 12N, así como en DMSO y/o DMF. Son estables a la exposición de la luz y al aire.

2.- Síntesis de las sales complejas $(\text{Os}^{\text{IV}} \text{Br}_6) (\text{LH})_2$, en donde L = derivados de tiazol y/o medicamentos antimaláricos

Las nuevas sales complejas $(\text{Os}^{\text{IV}} \text{Br}_6) (\text{LH})_2$ donde L = derivados de tiazol, se ha realizado trabajando con $\text{K}_2 (\text{Os}^{\text{IV}} \text{Br}_6)$ o bien $\text{Na}_2 (\text{Os}^{\text{IV}} \text{Br}_6)$, según el método indicado para la obtención de los Hexacloro Osmatos (IV), en 40 % HBr y empleando las estequiometrías $\text{Os}(\text{IV}): \text{L} = 1:2$. Los ligandos L son los ligandos descritos en el Capítulo I.

3.- Síntesis de las nuevas sales complejas $(\text{Ru}^{\text{III}} \text{Cl}_4 (\text{L})_2)^- (\text{LH})^+$ donde L = derivados de tiazol

1 g $\text{RuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ se disuelve en 200 cm³ HCL 12N, en caliente (reflujo) y bajo fuerte agitación. Después de 2-3 horas se le añade una disolución caliente (ebullición) del ligando (L) disuelto en 100 cm³ mezcla 1:1 Etanol: HCL 12N (estequiometrías $\text{Ru}(\text{III}): \text{L} = 1:3$).

La mezcla total de reacción se calienta (ebullición, reflujo) bajo fuerte agitación, hasta que alcance 1/5-1/6 del volumen inicial total. Se deja enfriar a la temperatura ambiente (1-2 horas) y se filtra el precipitado microcristalino de color rojo intenso sobre crisoles G4. Se lava con 100 cm³ Etanol absoluto y con 200 cm³ Eter. Los complejos han sido guardados en un desecador sobre CaCl_2 y pastillas de KOH.

Se ha trabajado siempre respetando la estequiometría $\text{Ru}(\text{III}): \text{L} = 1:2$. Los ligandos (L) empleados, son los descritos en el Capítulo I.

Los rendimientos de obtención rondan el 70-75 % de los rendimientos teóricos.

Los complejos del $\text{Ru}(\text{III})$ son algo solubles en DMSO, DMF, mezclas calientes HCL 12N-Etanol, pero son poco solubles en CHCl_3 , CH_2Cl_2 , C Cl_4 y en el agua.

4.- Análisis químico de los nuevos complejos del $\text{Os}(\text{IV})$ y del $\text{Ru}(\text{III})$

Los nuevos complejos del $\text{Ru}(\text{III})$ han sido atacados en caliente con "agua regia", y el contenido % Ru hallado por espectroscopia atómica de absorción con la ayuda de un aparato AA60 Techtron.

Los nuevos complejos del $\text{Os}(\text{IV})$ han sido calcinados (950-1000°C) en un horno eléctrico, y el contenido % Os hallado pesando el residuo sólido ($\text{Os} (0)$). También el contenido en Os % se ha valorado por espectroscopia atómica de absorción.

Los contenidos N % han sido hallados por el método de Kjeldhal y los contenidos C %, H %, Cl %, Br % por métodos standard de microcombustión, en estos laboratorios.

Los resultados encontrados (% Ru, % Os, % N, %C, % H, % Cl, % Br) no difieren en $\pm 1\%$ de los valores correspondientes a las estructuras iónicas propuestas, es decir $(\text{Os}^{\text{IV}} \text{X}_6) (\text{LH})_2$ ($\text{X} = \text{Cl}^-, \text{Br}^-$) y respectivamente $(\text{Ru}^{\text{III}} \text{Cl}_4 (\text{L})_2)^- (\text{LH})^+$ lo que parece indicar que las estructuras propuestas parecen ser correctas.

5.- Espectros I.R. de los nuevos complejos del $\text{Os}(\text{IV})$ y del $\text{Ru}(\text{III})$

Los espectros I.R. de los nuevos complejos del $\text{Os}(\text{IV})$ y del $\text{Ru}(\text{III})$, así como de los ligandos puros (L), han sido obtenidos con la ayuda de un

espectrofotometro I.R. Perkin Elmer 457 (4000- 250 cm^{-1}) en pastillas de KBr o KCl.

6.- Ensayos antitripanosómicos *in vivo*

Los complejos del Os(IV) y del Ru(III) han sido administrados (por vía s.c. como suspensiones en "Tween") a las ratas de la cepa "Swiss white mice" infectadas dos (2) horas antes con 10^5 parásito (vía i.p.). Se han utilizado las siguientes líneas de infección tripanosómica: *T. evansi* (venezolense), *T. evansi* (India), *T. congolense*, *T. rhodesiense*. La actividad antitripanosómica *in vivo* se aprecia según el parámetro "T" (T = Tiempo de sobrevivencia de los controles infectados y no tratados) y, eventualmente la ausencia de parásitos (el día 8° o el día 30°) en la sangre de las ratas -véase la Tabla I-.

Valores 2T significan "Marginalmente activo"; 2T + 8 "Activo" (ningún parásito es detectado el día 8°); 2T + 20 - Muy activo (animales que sobreviven el día 30, con ningún parásito detectable el día 30). T = Tiempo de sobrevivencia (en días) de los controles infectados y no tratados (oscila en el rango de 4-5 días según las cepas tripanosómicas empleadas).

Estos ensayos han sido realizados en nuestros laboratorios y/o en colaboración con el "Institute of Veterinary Medicine" (Berlin, Alemania) y/o con otros Institutos de Medicina Tropical.

Para cada dosis de cada complejo se ha empleado un lote de 4 (cuatro) ratas de la cepa "Swiss white mice".

7.- Ensayos antitumorales *in vivo*

Los nuevos complejos del Os(IV) y del Ru(III) han sido administrados por vía i.p. como suspensiones en "Tween", los días 1, 5, 9 a las ratas de la cepa "Swiss white mice" a las que se les implantaron los tumores el día 0 -véase la Tabla II-.

Las dosis (mg/kg) que aparecen en la Tabla II, son las dosis totales (fraccionados para su administración los días 1, 5, 9). El criterio de actividad anticancerosa ha sido el cociente T/C % (T = Tiempo de sobrevivencia de los animales tratados "T" y C = Tiempo de sobrevivencia de los animales control "C"). Para los tumores ascíticos de Ehrlich y S-180 T/C % $\geq 150\%$ indica actividad antitumoral, y para los tumores P-388, T/C $\geq 125\%$ indica actividad antitumoral; y T/C = 100% indica falta de actividad antitumoral. Estos ensayos se han realizado en colaboración con el "National Cancer Institute" (USA) y/o otros Institutos Anticancerosos.

TABLA I

Resultados de los ensayos antitripanosómicos *in vivo* de los nuevos complejos iónicos del Os^{IV} y del Ru^{III}.

Complejos	Parásitos	Dosis (mg/kg)	Clave actividad
(Os ^{IV} Cl ₆)(L ₁ H) ₂	<i>T. evansi</i> (venezolense)	400	Activo
	<i>T. evansi</i> (India)	400	Activo
	<i>T. rhodesiense</i>	400	Activo
(Os ^{IV} Cl ₆)(L ₂ H) ₂	<i>T. evansi</i> (venezolense)	400	Activo
	<i>T. rhodesiense</i>	400	Activo
	<i>T. congolense</i>	400	Mod. activo
(Os ^{IV} Cl ₆)(L ₃ H) ₂	<i>T. evansi</i> (venezolense)	400	Activo
	<i>T. rhodesiense</i>	400	Marg. activo
(Os ^{IV} Cl ₆)(L ₄ H) ₂	<i>T. rhodesiense</i>	400	Marg. activo
(Os ^{IV} Cl ₆)(L ₇ H) ₂	<i>T. evansi</i> (venezolense)	400	Marg. activo
(Os ^{IV} Cl ₆)(L ₈ H) ₂	<i>T. evansi</i> (venezolense)	400	Marg. activo
(Os ^{IV} Cl ₆)(L ₉ H) ₂	<i>T. evansi</i> (venezolense)	400	Marg. activo
(Os ^{IV} Cl ₆)(L ₁₁ H) ₂	<i>T. evansi</i> (venezolense)	400	Marg. activo
(Os ^{IV} Cl ₆)(L ₁₂ H) ₂	<i>T. evansi</i> (venezolense)	400	Marg. activo
	<i>T. evansi</i> (venezolense)	400	Activo
	<i>T. evansi</i> (venezolense)	200	Activo
(Os ^{IV} Br ₆)(L ₂ H) ₂	<i>T. evansi</i> (venezolense)	100	Marg. activo
	<i>T. evansi</i> (venezolense)	400	Mod. activo
	<i>T. evansi</i> (venezolense)	400	Marg. activo
(Os ^{IV} Br ₆)(L ₃ H) ₂	<i>T. evansi</i> (venezolense)	400	Marg. activo
(Os ^{IV} Br ₆)(L ₅ H) ₂	<i>T. evansi</i> (venezolense)	400	Marg. activo
(Os ^{IV} Br ₆)(L ₉ H) ₂	<i>T. evansi</i> (venezolense)	400	Marg. activo
(Os ^{IV} Br ₆)(L ₈ H) ₂	<i>T. evansi</i> (venezolense)	400	Marg. activo
(Ru ^{III} Cl ₄ (L ₁) ₂)(L ₁ H) ⁺	<i>T. rhodesiense</i>	400	Activo
	<i>T. evansi</i> (venezolense)	400	Activo
	<i>T. evansi</i> (venezolense)	200	Activo
(Ru ^{III} Cl ₄ (L ₂) ₂)(L ₂ H) ⁺	<i>T. evansi</i> (venezolense)	400	Activo
	<i>T. evansi</i> (venezolense)	200	Activo
	<i>T. evansi</i> (venezolense)	100	Activo
(Ru ^{III} Cl ₄ (L ₂) ₂)(L ₂ H) ⁺	<i>T. rhodesiense</i>	400	Muy activo
	<i>T. rhodesiense</i>	200	Muy activo
	<i>T. rhodesiense</i>	100	Activo
	<i>T. congolense</i>	400	Margi. activo
(Ru ^{III} Cl ₄ (L ₄) ₂)(L ₄ H) ⁺	<i>T. evansi</i> (venezolense)	400	Margi. activo
	<i>T. rhodesiense</i>	400	Activo
(Ru ^{III} Cl ₄ (L ₅) ₂)(L ₅ H) ⁺	<i>T. evansi</i> (venezolense)	400	Activo

Claves ligandos: L₁ = Tiazol; L₂ = 2-Bromo tiazol; L₃ = 2-Cloro tiazol; L₄ = 4,5 Dimetil tiazol; L₅ = 4-Fetil tiazol; L₆ = 4-Fenil tiazol; L₇ = 4-Nitro tiazol; L₈ = "Mepacrina"; L₉ = "Primaquina"; L₁₀ = "Amodiaquina"; L₁₁ = "Lepidina"; L₁₂ = "Cloroquina". Los complejos que no aparecen en la Tabla, resultaron "Inactivos" para dosis de 400, 200 ó 100 mg/kg frente a todas las cepas de tripanosomas. Si alguna de las líneas parasitarias, no aparece al lado de algún complejo incluido en esta Tabla, esto significa falta total de actividad (dosis de 400, 200 ó 100 mg/kg). Véase también la sección 6 del Capítulo II.

TABLA II

Resultados de los ensayos antitumorales in vivo con los nuevos complejos iónicos del Os^{IV} y del Ru^{III}.

Complejo	Tumor	Dosis mg/kg	Actividad (T/C %)
(Ru ^{III} Cl ₄ (L ₂) ₂) ⁻ (L ₂ H) ⁺	Ascítico	400	219
		Ehrlich	200
			100
		50	180
		25	165
		12,5	155
	S-180	200	170
	ascítico	100	163
		50	150
	P-388	200	128
		100	125
		400	129
(Ru ^{III} Cl ₄ (L ₁) ₂) ⁻ (L ₁ H) ⁺	Ascítico	200	183
		Ehrlich	100
			50
	S-180	200	160
	Ascítico	100	155
		P-388	200
(Ru ^{III} Cl ₄ (L ₃) ₂) ⁻ (L ₃ H) ⁺	Ascítico	200	190
		Ehrlich	100
			50
		25	150
	S-180	200	130
	Ascítico	100	125
		50	152
(Ru ^{III} Cl ₄ (L ₄) ₂) ⁻ (L ₄ H) ⁺	Ascítico	200	190
		Ehrlich	100
			50
	S-180	200	161
	Ascítico	100	150
			50
P-388	200	127	
		50	150
(Ru ^{III} Cl ₄ (L ₆) ₂) ⁻ (L ₆ H) ⁺	Ascítico	200	168
		Ehrlich	100
			50
	S-180	200	150
	P-388	400	130
		200	126
(Ru ^{III} Cl ₄ (L ₅) ₂) ⁻ (L ₅ H) ⁺	Ascítico	200	165
		Ehrlich	100
			50
	S-180	200	155
		100	150
		50	150
P-388	200	130	

TABLA II (continuación)

Complejo	Tumor	Dosis mg/kg	Actividad (T/C %)	
(Ru ^{III} Cl ₄ (L ₂) ₂) ⁻ (L ₂ H) ⁺	Ascítico	100	125	
		Ehrlich	200	175
			100	170
		50	152	
	S-180	200	155	
		100	150	
	P-388	200	125	
		100	120	
	(Os ^{IV} Cl ₆ (L ₁ H) ₂)	Ascítico	200	160
			Ehrlich	200
				100
			50	150
S-180		200	120	
		P-388	200	113
(Os ^{IV} Cl ₆ (L ₂ H) ₂)	Ascítico	400	118	
		Ehrlich	400	162
			200	155
		100	152	
	S-180	200	117	
		P-388	100	115
	200		111	
	100	109		
	400	118		
(Os ^{IV} Cl ₆ (L ₃ H) ₂)	Ascítico	400	153	
		Ehrlich	200	120
			100	120
(Os ^{IV} Cl ₆ (L ₈ H) ₂)	Ascítico	400	157	
		Ehrlich	200	155
			100	148
(Os ^{IV} Cl ₆ (L ₁₀ H) ₂)	Ascítico	200	155	
		Ehrlich	200	155
			100	150
(Os ^{IV} Br ₆ (L ₈ H) ₂)	Ehrlich	400	157	
		200	153	
		400	168	
(Os ^{IV} Br ₆ (L ₁₀ H) ₂)	Ehrlich	200	150	
		100	150	
		400	151	
	200	150		

8.- *Ensayos anti-VIH (anti-SIDA) in vitro*

En la Tabla III aparecen las actividades anti-HIV *in vitro*, medidas para unas concentraciones del 1-400 $\mu\text{g/ml}$ de los complejos disueltos en 5%DMSO-Agua frente a los macrófagos T₄ infectados con virus VIH, en forma de porcentaje de inhibición del virus VIH, según detallamos (técnicas colorimétricas) en otros trabajos (20).

9.- *Toxicología de los nuevos complejos del Os (IV) y del Ru(III)*

En la Tabla IV, aparecen los parámetros % mg urea, % mg creatina, niveles enzimáticos "GOT" y "SGOT", cociente L/N (L = Linfocitos, N = Neutrófilos) medidos (a las 192 horas) en la sangre de las ratas de la cepa "Swiss white mice" que recibieron por vía i.p. (como suspensiones en "Tween") $\frac{1}{2}$ de la LD₅₀ de los nuevos complejos.

Para cada complejo se han empleado lotes de 4 (cuatro) ratas.

Las dosis letales LD₅₀ (administración vía i.p. como suspensiones en "Tween") de los complejos (Os^{IV} X₆) (LH)₂ varían entre 850 mg/Kg - 1920 mg/Kg, aproximadamente. Las dosis LD₅₀ para los complejos (Ru^{III} Cl₄ (L)₂)⁻ (LH)⁺ varían dentro del rango 400-600 mg/Kg (vía i.p. como suspensiones en "Tween").

10.- *Histopatología renal*

En la Figura I (que comprende las microfotografía 3-11, hasta 3-19) aparecen los cortes semifinos (microscopía óptica) de los riñones de ratas (192 horas) que habían recibido (por vía i.p. como suspensión en "Tween") $\frac{1}{2}$ LD₅₀ del complejo más activo, es decir (Ru^{III} Cl₄ (L)₂)⁻ (LH)⁺, donde L = 2-Bromo tiazol (LD₅₀ = 440 mg/kg).

III. RESULTADOS Y DISCUSIONES

Los espectros I.R. de las nuevas sales complejas (Os^{IV} X₆) (LH)₂ donde X = Cl⁻, Br⁻ y L = derivados de tiazol y/o medicamentos antimaláricos, presentan las siguientes características generales:

1. Unas bandas de intensidad moderada (zona 300-330 cm^{-1} y respectivamente 250-270 cm^{-1}) asignadas a las vibraciones de tensión $\nu\text{Os-Cl}$ y Os-Br , respectivamente. Estas bandas están, obviamente ausentes en los espectros Z.R. de los ligandos puros (L).
2. La banda de tensión $\nu\text{C} = \text{N}$ (que aparece en los ligandos puros (L), en el rango 1620-1660 cm^{-1}), se desplaza en los espectros I.R. de las sales complejas (Os^{IV} X₆) (LH)₂ hacia mayores frecuencias

TABLA III

Aspectos tóxicos de los nuevos complejos del Os^{IV} y del Ru^{III} (administración i.p. de $\frac{1}{2}$ LD₅₀, valoración a las 192 horas).

Complejo	%mg urea	% mg creatinina	"GOT"	"SCOT"	L/N
Controles	42,69	0,624	51,20	17,9	6,14
(Os ^{IV} Cl ₆)(L ₁ H) ₂	54,17	0,812	55,15	19,20	6,02
(Os ^{IV} Cl ₆)(L ₂ H) ₂	56,19	0,805	54,20	19,11	6,08
(Os ^{IV} Cl ₆)(L ₃ H) ₂	57,20	0,792	55,80	18,0	6,05
(Os ^{IV} Cl ₆)(L ₄ H) ₂	52,30	0,77	55,23	18,7	6,08
(Os ^{IV} Cl ₆)(L ₅ H) ₂	55,80	0,785	56,01	18,92	6,01
(Os ^{IV} Cl ₆)(L ₆ H) ₂	56,72	0,821	56,04	18,93	6,02
(Os ^{IV} Cl ₆)(L ₇ H) ₂	56,90	0,840	56,12	18,80	6,07
(Os ^{IV} Cl ₆)(L ₈ H) ₂	52,84	0,822	55,20	18,50	6,08
(Os ^{IV} Cl ₆)(L ₉ H) ₂	54,20	0,823	55,73	18,27	6,09
(Os ^{IV} Cl ₆)(L ₁₀ H) ₂	56,15	0,78	54,90	18,1	6,08
(Os ^{IV} Cl ₆)(L ₁₁ H) ₂	54,23	0,782	56,27	18,3	6,05
(Os ^{IV} Br ₆)(L ₁ H) ₂	54,52	0,785	56,80	18,37	6,07
(Os ^{IV} Br ₆)(L ₂ H) ₂	56,75	0,82	56,72	18,50	6,05
(Os ^{IV} Br ₆)(L ₃ H) ₂	56,90	0,815	56,70	17,99	6,02
(Os ^{IV} Br ₆)(L ₄ H) ₂	53,15	0,842	54,29	17,85	5,90
(Os ^{IV} Br ₆)(L ₅ H) ₂	52,70	0,850	57,02	18,25	6,00
(Os ^{IV} Br ₆)(L ₆ H) ₂	56,90	0,822	57,06	18,23	5,87
(Os ^{IV} Br ₆)(L ₇ H) ₂	56,70	0,798	57,15	17,57	5,92
(Os ^{IV} Br ₆)(L ₈ H) ₂	54,20	0,79	57,27	17,77	5,93
(Os ^{IV} Br ₆)(L ₉ H) ₂	56,13	0,85	56,92	18,56	5,99
(Os ^{IV} Br ₆)(L ₁₀ H) ₂	56,40	0,787	54,90	18,29	5,72
(Os ^{IV} Br ₆)(L ₁₁ H) ₂	55,25	0,775	55,13	18,11	5,71
(Os ^{IV} Br ₆)(L ₁₂ H) ₂	55,70	0,764	56,27	17,20	5,80
Ru ^{III} Cl ₄ (L ₁) ₂ ⁻ (L ₁ H) ⁺	54,82	0,773	56,83	17,95	5,91
Ru ^{III} Cl ₄ (L ₂) ₂ ⁻ (L ₂ H) ⁺	54,60	0,779	55,90	17,46	5,71
Ru ^{III} Cl ₄ (L ₃) ₂ ⁻ (L ₃ H) ⁺	54,60	0,785	55,02	17,44	5,77
Ru ^{III} Cl ₄ (L ₄) ₂ ⁻ (L ₄ H) ⁺	56,20	0,790	55,17	18,02	5,74
Ru ^{III} Cl ₄ (L ₅) ₂ ⁻ (L ₅ H) ⁺	55,15	0,782	54,82	17,56	5,83
Ru ^{III} Cl ₄ (L ₆) ₂ ⁻ (L ₆ H) ⁺	56,29	0,778	56,70	17,82	5,89
Ru ^{III} Cl ₄ (L ₇) ₂ ⁻ (L ₇ H) ⁺	54,80	0,789	55,20	18,06	5,84

Las claves de los ligandos (L₁-L₁₂) son las que aparecen en la Tabla I

(con 10-25 cm^{-1}), lo que parece confirmar estas estructuras iónicas modelo "sal compleja".

3. Los complejos poseen una banda de gran intensidad en la zona 2600-2800 cm^{-1} , bastante ancha y asignada a las vibraciones de tensión $\nu\text{N}^+ - \text{H}$, pertenecientes a los enlaces intermoleculares de

TABLA IV

Ensayos anti-VIH in vitro con los nuevos complejos del Os^{IV} y del Ru^{III} .

Complejo	Dosis ($\mu\text{g/ml}$)	% Inhibición virus VIH
$(Ru^{III}Cl_4(L_2)_2)^-(L_2H)^+$	400	63,2
	200	57,15
	100	32,1
$(Ru^{III}Cl_4(L_2)_2)^-(L_2H)^+$	400	34,15
	200	16,7
	100	17,3
$(Ru^{III}Cl_4(L_2)_2)^-(L_2H)^+$	400	26,18
	200	20
	100	16,65
$(Ru^{III}Cl_4(L_2)_2)^-(L_2H)^+$	400	23,12
	200	18,35
	100	16,65
$(Ru^{III}Cl_4(L_2)_2)^-(L_2H)^+$	400	19,15
	200	18,60
	100	16,18
$(Os^{IV}Cl_6)(L_2H)_2$	400	37,20
	200	13,20
	100	16,18
$(Os^{IV}Cl_6)(L_2H)_2$	400	36,15
	200	8,9
	100	17,31
	10	15,15

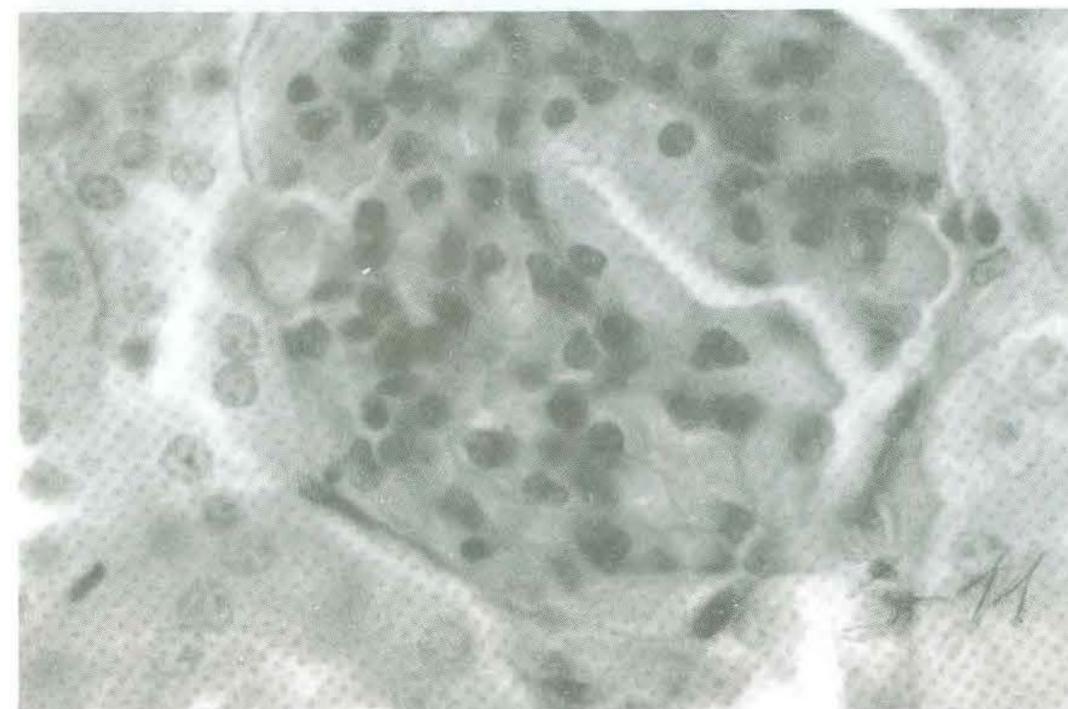
Los complejos que no aparecen en la Tabla han sido inactivos para dosis comprendidas entre 10 $\mu\text{g/ml}$ y 400 $\mu\text{g/ml}$. Las claves de los ligandos (L_1 - L_{12}) son las que aparecen en la Tabla I.

hidrógeno existentes en estos nuevos Hexacloro Osmatos (IV) y Hexabromo Osmatos (IV).

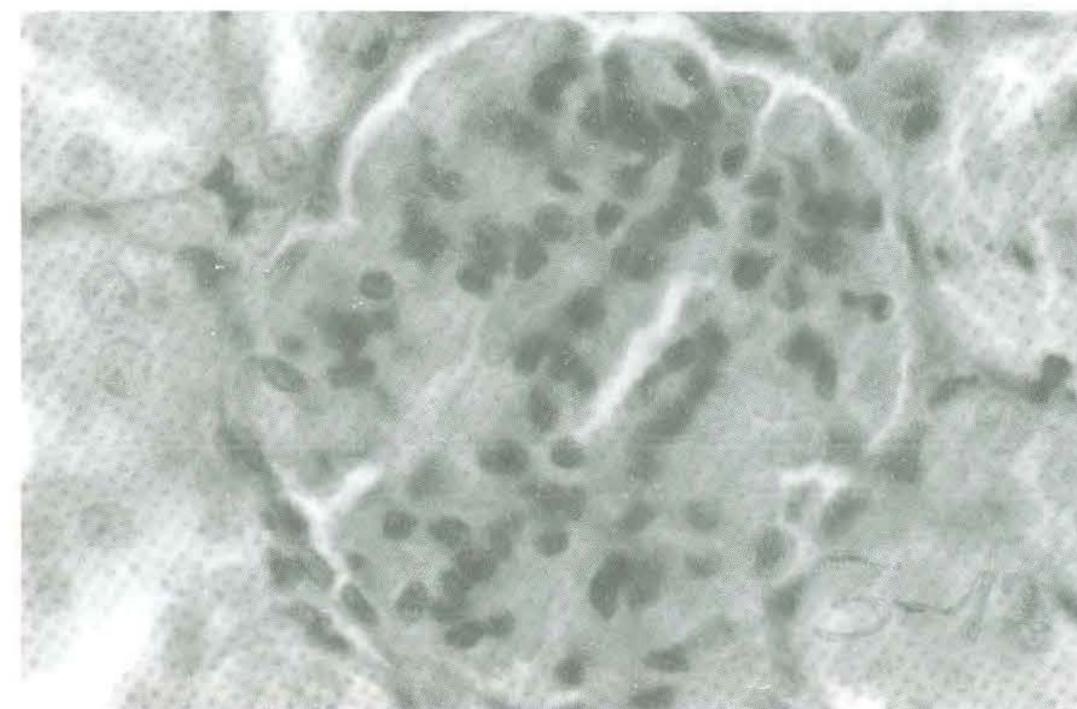
Respecto a las sales complejos $(Ru^{III}Cl_4(L)_2)^-(LH)^+$, donde L = derivado de tiazol, sus espectros I.R. rutinarios presentan las siguientes características generales:

- Una banda de intensidad moderada, en la región de las bajas frecuencias I.R. ($270-300\text{ cm}^{-1}$) y asignada a las vibraciones de tensión $\nu\text{Ru-Cl}$. Dicha banda está, obviamente, ausente en los espectros I.R. de los ligandos (L) puros.
- Unas bandas de gran intensidad (región $1620-1650\text{ cm}^{-1}$) y asignadas a las vibraciones de tensión $\nu\text{C} = \text{N}$, debidas a las coordi-

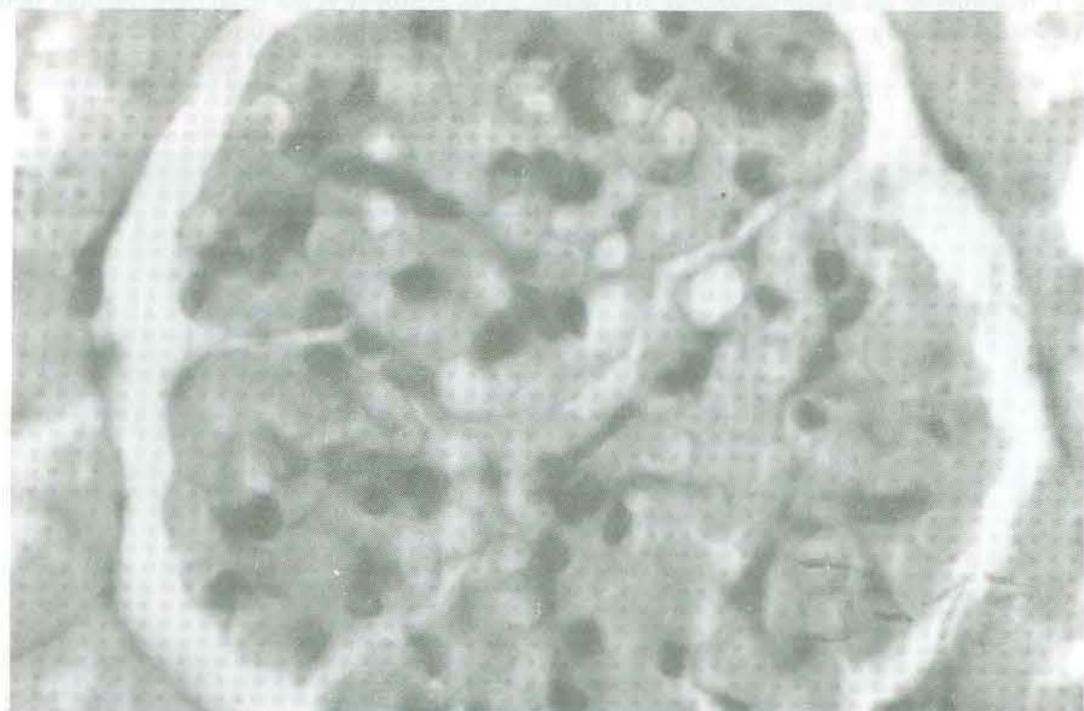
Figura 1. (comprende las microfotografías 3-11, hasta 3-19). Histopatología renal (Microscopía óptica) del complejo $(Ru^{III}Cl_4(L)_2)^-(LH)^+$, donde L = 2 Bromotiazol (a las 192 horas, administración $\frac{1}{2}$ LD50 por vía i.p.).



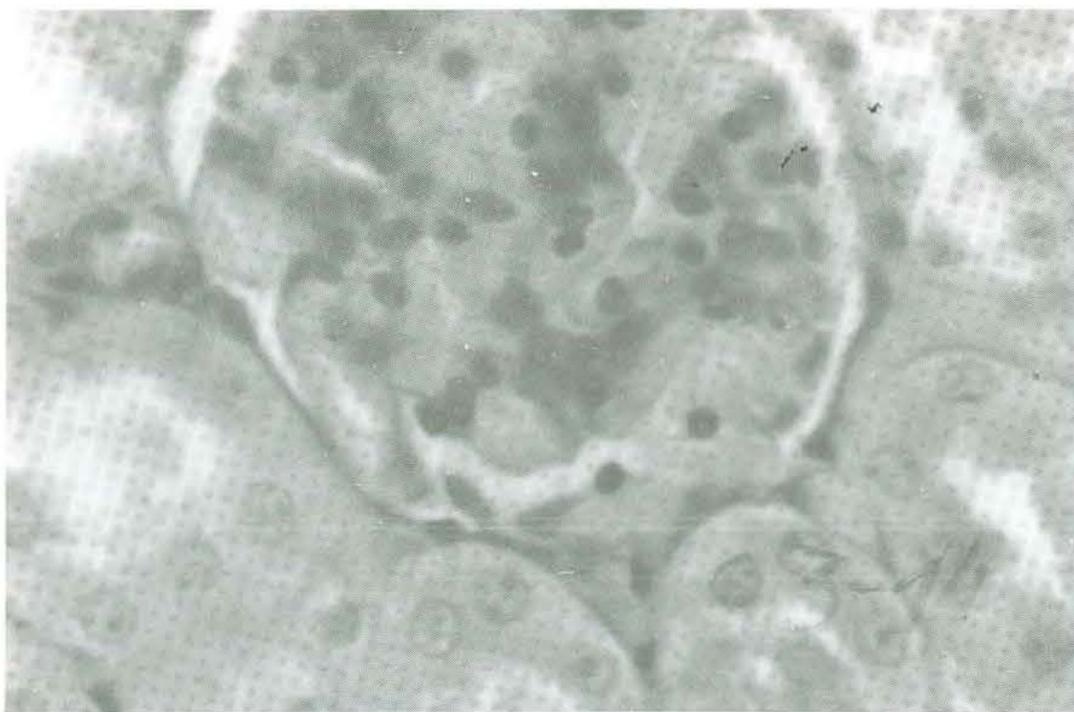
Microfotografía 3-11.



Microfotografía 3-12.



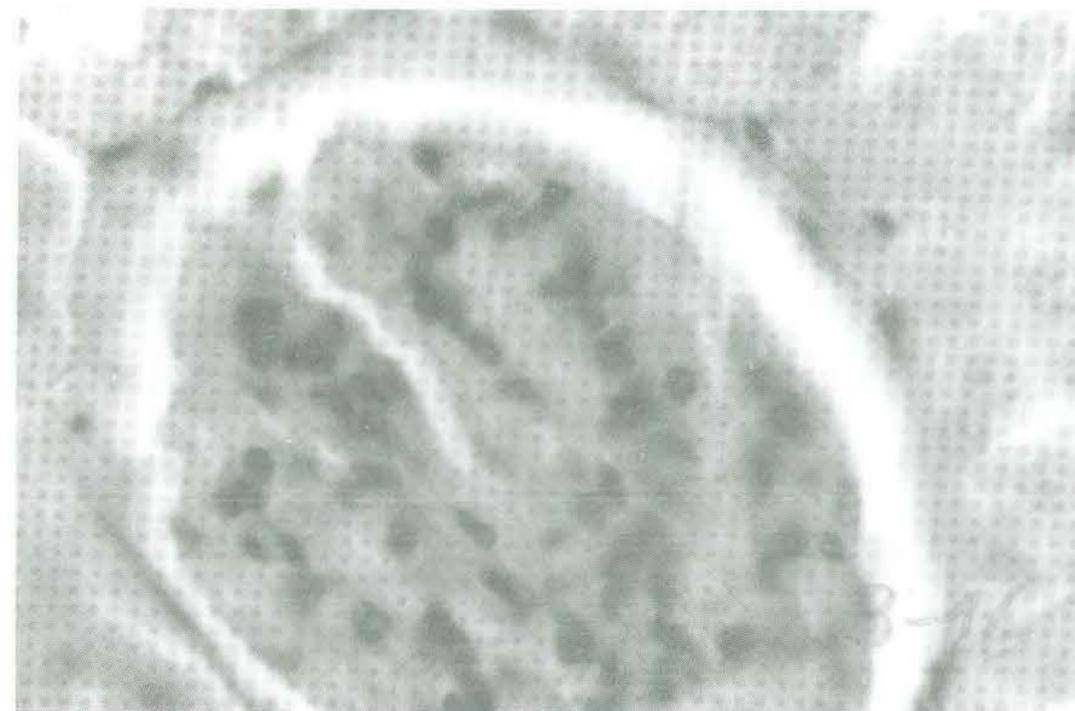
Microfotografía 3-13.



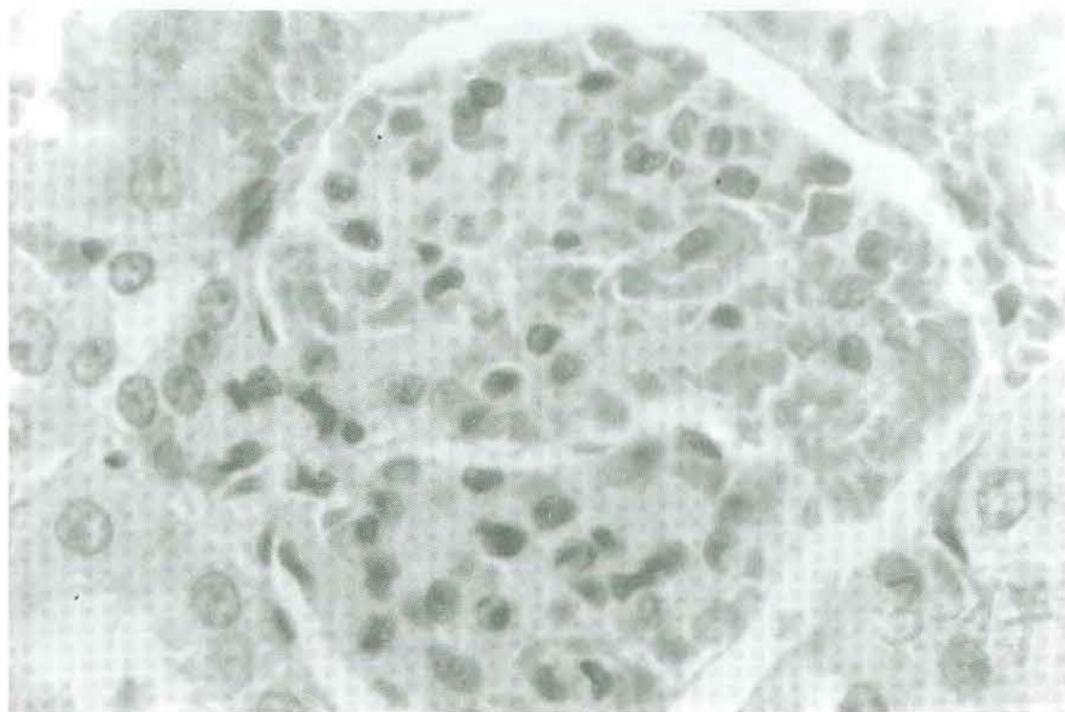
Microfotografía 3-14.



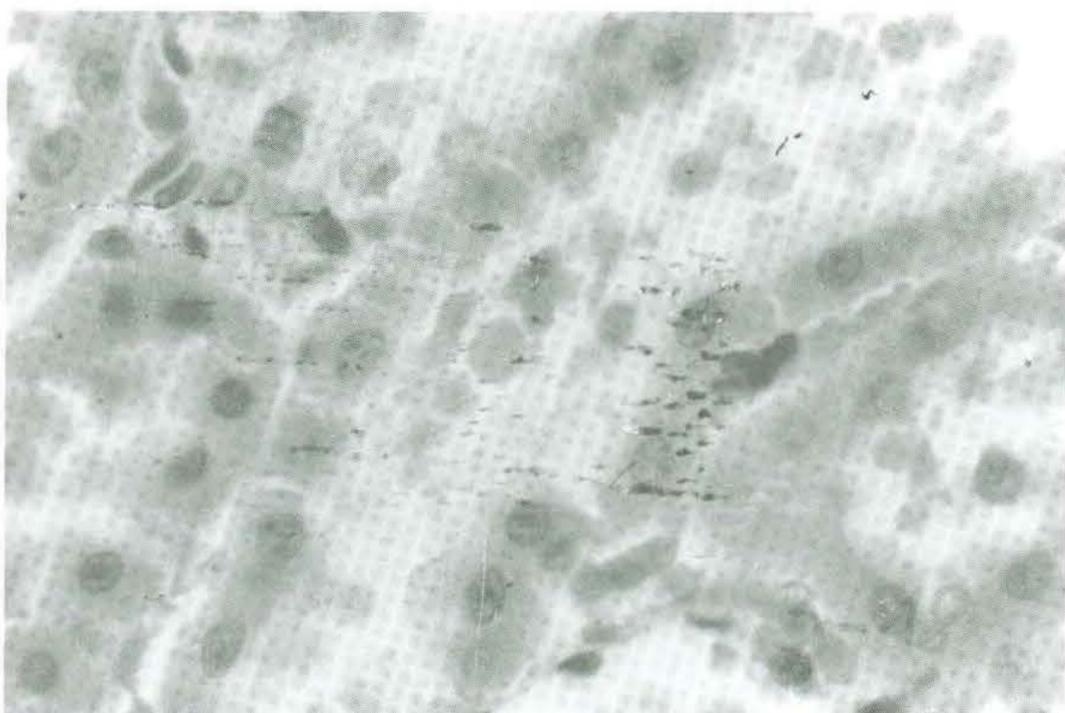
Microfotografía 3-15.



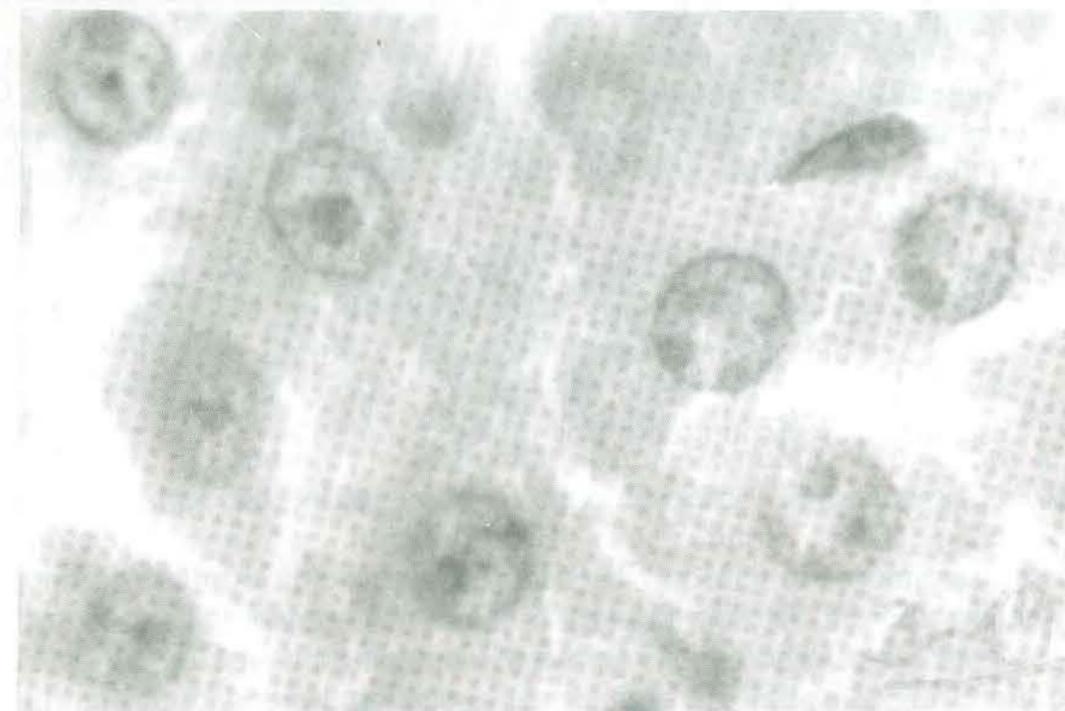
Microfotografía 3-16.



Microfotografía 3-17.



Microfotografía 3-18.



Microfotografía 3-19.

nación de los ligandos (L) hacia el catión Ru(III), a través de su átomo N terciario. Estas vibraciones $\nu_{C=N}$ están desplazadas hacia menores frecuencias I.R., respecto a su posición en los espectros I.R. de los ligandos (L) puros (desplazamientos del orden de $10-25\text{ cm}^{-1}$).

Estos estudios preliminares I.R., así como el resultado de los análisis químicos, indican que las estructuras propuestas para estos complejos iónicos del Os(IV) y del Ru(III), es decir en forma de sales complejas $(\text{Os}^{\text{IV}}\text{X}_6)(\text{LH})_2$ y $(\text{Ru}^{\text{III}}\text{Cl}_4(\text{L})_2)^-(\text{LH})^+$ parecen ser correctos (L = derivados de tiazol, X = Cl^- , Br^-). Estamos también realizando un estudio detallado I.R., NMR y de difractogramas de rayos X de algunos de estos complejos, que se publicará próximamente.

En cuanto a las actividades antitripanosómicos in vivo -véase la Tabla I- podríamos sacar las siguientes observaciones generales:

1. Los complejos del Ru(III) son más activos que los complejos del Os(IV).
2. Los parásitos *T. rhodesiense* son los más sensibles a la actuación de los complejos del Os(IV) y del Ru(III), seguidos por los parásitos *T. evansi* (venezueliense).

3. Los parásitos *T. evansi* (India) y *T. congolense* son extremadamente resistentes.
4. El complejo más activo (frente a *T. rhodesiense*) es $\text{Ru}^{\text{III}} \text{Cl}_4 (\text{L})_2^- (\text{LH})^+$, donde L = 2-Bromotiazol, ya que para dosis elevadas, del orden 200-400 mg/Kg, presentan buena actividad ($2T + 8$).
5. Los hexafluoroosmatos (IV) $-(\text{Os}^{\text{IV}} \text{Cl}_6) (\text{LH})_2^-$ son menos activos que los hexabromoosmatos (IV) $-(\text{Os}^{\text{IV}} \text{Br}_6) (\text{LH})_2^-$ frente a todas las cepas de tripanosomas ensayadas, y donde luego menos activos que otros complejos del Os(III) y del Os(IV) o bien Os(OO) estudiados recientemente por nosotros (8, 9).
6. Ni siquiera el "mejor" complejo discutido, es decir $(\text{Ru}^{\text{III}} \text{Cl}_4 (\text{L})_2^- (\text{LH})^+)$, donde L = 2-Bromo tiazol, es tan activo como el complejo (también del Ru(III) y de carácter aniónico) de naturaleza dímera $(\text{Ru}^{\text{III}}_2 \text{Cl}_8 (\text{L}))^{2-} (\text{LH}_2)^{2+}$, sintetizado por nosotros, donde L = "Berenile", frente a las cepas muy patógenas para el ser humano, del *T. rhodesiense* (agente patógeno de la "enfermedad del sueño") (10).
7. No obstante lo anteriormente mencionado, estamos actualmente valorando la actividad *in vivo/in vitro* del complejo $(\text{Ru}^{\text{III}} \text{Cl}_4 (\text{L})_2^- (\text{LH})^+)$, donde L = 2-Bromo tiazol, frente a otros tripanosomas patógenos para el hombre (*T. gambiense*).

Respecto a las actividades antitumorales *in vivo* desplegadas por los nuevos complejos del Os(IV) y del Ru(III) –véase la Tabla II– podríamos poner de relieve los siguientes aspectos generales:

- a) Los complejos del Ru(III) son más activos que los complejos del Os(IV) frente a las tres líneas tumorales.
- b) El complejo más activo es el $(\text{Ru}^{\text{III}} \text{Cl}_4 (\text{L})_2^- (\text{LH})^+)$ donde L = 2-Bromotiazol.
- c) Los tumores más sensibles a la actuación de los nuevos complejos del Os(IV) y del Ru(III) son los tumores ascíticos de Ehrlich seguidos de los tumores ascíticos S-180.
- d) Los tumores más resistentes son los tumores leucémicos P-388.
- e) Hay por lo tanto una evidente relación farmacológica dual *in vivo* (antitripanosómica y antitumoral) –véase también la Tabla I– por cuanto los complejos que mayores efectos antitumorales poseen, también mejores actividades antitripanosómicas *in vivo* manifiestan (complejos del Ru(III)).

En cuanto a los efectos anti-VIH (anti-SIDA) *in vitro* –véase la Tabla IV– podemos observar el hecho de que también algunos complejos del Ru(III) poseen cierta actividad (20-44 % inhibición del VIH para dosis comprendidas entre 1-400 $\mu\text{g/ml}$), en tanto que los complejos del Os(IV) son bastante inactivos (no producen inhibiciones del VIH superiores al 15%) –véase la Tabla IV–.

Los ensayos anti-HIV (*in vitro*) se han realizado partiendo de la hipótesis de que, si estos complejos metálicos poseen propiedades antitumorales y antitripanosómicas (es decir, actúan sobre estructuras biológicas de rápido crecimiento y de "bioquímica" parecida como los de los tumores y los tripanosomas), posiblemente también podrían tener efectos antivirales.

Efectivamente entre los complejos del Ru(III) –que presentan la mayor actividad antitumoral y antitripanosómica– pudimos detectar algún complejo del Ru(III) de moderada actividad anti-VIH *in vitro* –véase la Tabla IV–.

Según los datos que aparecen en la Tabla III, es obvio que el factor limitante (toxicidad limitante) de los nuevos complejos iónicos del Ru(III) y del Os(IV) es la nefrotoxicidad. Por cuanto los incrementos % mg urea, % mg creatinina sobrepasan a los "Controles" en 30-60 %. En cambio no se manifiestan efectos hepatotóxicos y hematotóxicos importantes, por cuanto los niveles enzimáticos "GOT" y "SGOT" no suben respecto a los "Controles" en más de un 10-17%, y el cociente L/N (L = Linfocitos, N = Neutrófilos) disminuye (respecto a los controles) en 5-7%, aproximadamente –véase la Tabla III–.

En la Figura I (que comprende las microfotografías de microscopía óptica 3-11 hasta 3-19) se detallan los cortes semifinos de los riñones de las ratas de la cepa "Swiss white mice" (a las 192 horas), que recibieron por vía i.p. $\frac{1}{2}$ LD50 del complejo más activo, es decir $(\text{Ru}^{\text{III}} \text{Cl}_4 (\text{L})_2^- (\text{LH})^+)$, donde L = 2-Bromo tiazol (cuyo LD50 = 440 mg/Kg); comprobándose así el elevado potencial nefrotóxico de dichos complejos.

En la Figura I (que comprende las microfotografía 3-11; 3-12; 3-13 y 3-14), de gran aumento (x 200), se observan las estructuras glomerulares evidenciando la disminución del espacio de Bowman y un engrosamiento de contenido vacuolar y celular mesangial; así como algunas células libres en el espacio capsular.

Se observa también una infiltración ligera polimorfonuclear y/o la existencia de un ligero edema celular (Figura I, microfotografías 3-15 hasta 3-19).

IV. AGRADECIMIENTOS

El profesor D. G. Craciunescu agradece a las casas "Johnson Matthey Ltd" (Inglaterra) y "Platinum Rustenburg Mines" (Sur Africa) por las sales $\text{K}_3 (\text{Os}^{\text{IV}} \text{Cl}_6)$ y $\text{RuCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ recibidas gratuitamente.

BIBLIOGRAFIA

- (1) FARRELL, N. y col. (1984). *J. Biochem. Pharm.*, 33, 961-982.
- (2) FARRELL, N. y col. (1983). Comunicación al "Congreso Int. de Quimioterapia del cáncer con complejos del Pt", Burlington, USA, Junio.
- (3) FARRELL, N. y col. (1978). *Antimicrob. Agents. Chemoter.*, 13, 735-746.
- (4) FARRELL, N. y col. (1987). Comunicación privada al Prof. Dr. D. G. Craciunescu.
- (5) FARRELL, N. y col. (1987). Comunicación al "Congreso Int. sobre complejos del Rutenio", Padova, Italia, Julio.
- (6) FARRELL, N. y col. (1989). Comunicación al "Congreso Int. sobre complejos del Rutenio en la Quimioterapia del cáncer", Trieste, Italia, Agosto.
- (7) CRACIUNESCU, D. G. y col. (1989). *An. Real Acad. Farm.*, 55, 213-236.
- (8) CRACIUNESCU, D. G. y col. (1988). *An. Real Acad. Farm.*, 54, 16-45.
- (9) CRACIUNESCU, D. G. y col. (1989). *An. Real Acad. Farm.*, 54, 46-49.
- (10) CRACIUNESCU, D. G. y col. (1991). *An. Real Acad. Farm.*, en imprenta.
- (11) CRACIUNESCU, D. G. y col. (1990). *Drug Research.*, 40, 1008-1010.
- (12) CRACIUNESCU, D. G. y col. (1990). *Anticancer Res.* 10, 1281-1385.
- (13) CRACIUNESCU, D. G. y col. (1989). *Anticancer Res.* 9, 781-786.
- (14) CRACIUNESCU, D. G. y col. (1983). Comunicación al "Congreso Int. de Quimioterapia", Pamplona, España, Septiembre.
- (15) CRACIUNESCU, D. G. y col. (1988). Comunicación al "Congreso Int. de Química Terapéutica", Santiago de Compostela, Septiembre.
- (16) RIVERA, P., SCORZA, J. V., CRACIUNESCU, D. G. DOADRIO LOPEZ, A. (1988). *Archivos de Malariología. (Venezuela)*. 28 (1), 13-17.
- (17) CLARKE, F.J. y col. (1982). *Anal Biochem.*, 100, 2767-2784.
- (18) CLARKE, M. J. y col. (1984). *Inorganica Chim.*, Acta 80, L-69-71.
- (19a) KEPPLER, B. K. (1987). Comunicación al "Congreso Int. sobre complejos del Pt en la quimioterapia", Padova, Italia, Julio.
- (19b) KEPPLER, B. K. y col. (1987). *Inorg. Chem.*, 26, 4366-4372.
- (20) CRACIUNESCU, D. G. y col. (1991). Trabajo en imprenta *An. Real Acad. Farmacia*.
- (21) OSUNA, A. y col. (1983). Comunicación al "Congreso Int. de Química Terapéutica", Pamplona, España, Septiembre.

Recibido: 14 diciembre 1990

**Derivados de (±) 2-S*, 11b-S*-9, 10-Dimetoxi-1, 3, 4, 6, 7,
11b-Hexahidroespiro[benzo[a]quinolizín-2,
3'-pirrolidina]-2',4'-diona: un nuevo método de síntesis y
estudio de su actividad anticonvulsivante y antihipertensiva***

J. C. MENENDEZ, M. M. SÖLLHUBER**

*Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica
Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid*

C. BELLVER

*Sección de Farmacología. Laboratorios Morrith, S.A.
Miguel Yuste, 45, 28037 Madrid*

M. P. DIAZ, J. M. VIVAS

*Departamento de Farmacología. Facultad de Farmacia
Universidad Complutense de Madrid*

RESUMEN

Se describe un método para la obtención de derivados N-sustituídos del sistema de 9, 10-dimetoxi-1, 3, 4, 6, 7, 11b-hexahidroespiro[benzo[a]quinolizín-2, 3'-pirrolidina]-2'-5'-diona, basado en la alquilación del sistema no sustituido en condiciones de transferencia de fase. Se estudia la actividad de tres derivados frente a convulsiones inducidas químicamente (cardizol, cafeína y estriquina). Los resultados obtenidos indican una buena actividad frente a convulsiones de origen cortical, especialmente para los derivados N-sustituídos, que superan en algunos de los parámetros controlados la actividad de la difenilhidantoína. Un estudio de actividad sobre presión arterial revela una buena actividad antihipertensiva para el sistema no sustituido.

Palabras clave: Benzo[a]quinolizidina.- Succinimida.- Acción anticonvulsivante.- Acción antihipertensiva.

* Este trabajo ha sido posible gracias a la financiación de la Dirección General de Investigación Científica y Técnica (proyecto PA 86-0317)

** Autor al que debe dirigirse la correspondencia relativa a este trabajo.