



PCT ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

 Oficina Internacional

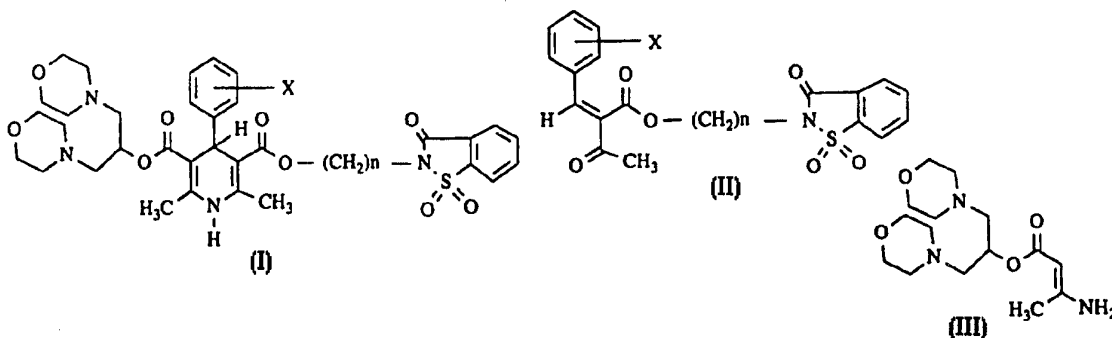
SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION

EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(51) Clasificación Internacional de Patentes ⁶ : C07D 417/12, A61K 31/445	A1	(11) Número de publicación internacional: WO 95/14018 (43) Fecha de publicación internacional: 26 de Mayo de 1995 (26.05.95)
(21) Solicitud internacional: PCT/ES94/00116 (22) Fecha de la presentación internacional: 11 de Noviembre de 1994 (11.11.94) (30) Datos relativos a la prioridad: P 9302422 19 de Noviembre de 1993 ES (19.11.93)		(74) Mandatario: UNGRIA LOPEZ, Javier; Ungria Patentes y Marcas, S.A., Avenida Ramón y Cajal, 78, E-28043 Madrid (ES). (81) Estados designados: JP, US, Patente europea (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publicada <i>Con informe de búsqueda internacional.</i>
(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): LABORATORIOS ALTER, S.A. [ES/ES]; Mateo Inurria, 30, E-28036 Madrid (ES). (72) Inventores; e (75) Inventores/solicitantes (sólo US): FAU DE CASA-JUANA MUÑOZ, Miguel [ES/ES]; Torquemada, 17, E-28043 Madrid (ES). SANTOS GIL, Luis Rafael [ES/ES]; Conde de Peñalver, 32, E-28006 Madrid (ES). SUNKEL LETELIER, Carlos [ES/ES]; Almarza, 47, E-28033 Madrid (ES). CILLERO CORRAL, Francisco Javier [ES/ES]; Francisco de Sales, 35, E-28003 Madrid (ES). GARCIA GARCIA, Antonio [ES/ES]; Calle Nogales, 141, E-28403 Madrid (ES). GONZALES MORALES, María Antonia [ES/ES]; Granada, 33, E-28007 Madrid (ES). PRIEGO FERNANDEZ DEL CAMPO, Jaime [ES/ES]; Avenida Moratalaz, 66, E-28030 Madrid (ES).		

(54) Title: NEW 1,4-DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND UTILIZATION AS THERAPEUTIC AGENTS

(54) Título: NUEVOS DERIVADOS DE 1,4-DIHIROPIDIRINA, PROCEDIMIENTO PARA SU FABRICACION Y USO COMO AGENTES TERAPEUTICOS



(57) Abstract

The 1,4-dihydropyridine derivatives have the formula (I) wherein X is 2-NO₂, 3-NO₂, 2-Cl, 2-CF₃ and 2,3-Cl₂ and n is 1, 2 or 3. The process comprises, inter alia, the reaction of the compound having the formula (II) with the compound having the formula (III) in which formulae X and n are as defined hereabove, said reaction being optionally followed by the formation of a pharmaceutically acceptable salt of the compound of formula (I) thus obtained. Said 1,4-dihydropyridine derivatives are useful for the preventive or curative treatment of heart or vascular diseases and for the treatment of spasmodic processes of non vascular smooth fibers.

(57) Resumen

Los derivados de 1,4-dihidropiridina tienen la fórmula (I) en la que X representa 2-NO₂, 3-NO₂, 2-Cl, 2-CF₃ y 2,3-Cl₂ y n es 1, 2 o 3. El procedimiento comprende, entre otros, la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) en las que X y n son los definidos anteriormente, seguida opcionalmente de la formación de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) así obtenido. Dichos derivados de 1,4-dihidropiridina tienen utilidad en el tratamiento preventivo o curativo de enfermedades del corazón o vasculares y en el tratamiento de procesos espasmódicos de la fibra lisa no vascular.

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AT	Austria	GB	Reino Unido	MR	Mauritania
AU	Australia	GE	Georgia	MW	Malawi
BB	Barbados	GN	Guinea	NE	Níger
BE	Bélgica	GR	Grecia	NL	Países Bajos
BF	Burkina Faso	HU	Hungría	NO	Noruega
BG	Bulgaria	IE	Irlanda	NZ	Nueva Zelanda
BJ	Benin	IT	Italia	PL	Polonia
BR	Brasil	JP	Japón	PT	Portugal
BY	Belarús	KE	Kenya	RO	Rumania
CA	Canadá	KG	Kirguistán	RU	Federación Rusa
CF	República Centroafricana	KP	República Popular Democrática de Corea	SD	Sudán
CG	Congo	KR	República de Corea	SE	Suecia
CH	Suiza	KZ	Kazajstán	SI	Eslovenia
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Eslovaquia
CM	Camerún	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburgo	TD	Chad
CS	Checoslovaquia	LV	Letonia	TG	Togo
CZ	República Checa	MC	Mónaco	TJ	Tayikistán
DE	Alemania	MD	República de Moldova	TT	Trinidad y Tabago
DK	Dinamarca	MG	Madagascar	UA	Ucrania
ES	España	ML	Mali	US	Estados Unidos de América
FI	Finlandia	MN	Mongolia	UZ	Uzbekistán
FR	Francia			VN	Viet Nam
GA	Gabón				

- 1 -

1

TITULO DE LA INVENCION

NUEVOS DERIVADOS DE 1,4-DIHIIDROPIRIDINA, PROCEDIMIENTO PARA SU FABRICACION Y USO COMO AGENTES TERAPEUTICOS.

CAMPO TECNICO DE LA INVENCION

5

La presente invención se encuadra dentro del campo técnico de las 1,4-dihidropiridinas con actividad farmacológica. De forma mas concreta esta invención se refiere a nuevos derivados de 1,4-dihidropiridina, o sus farmacéuticamente aceptables, al procedimiento para su preparación y a su empleo en composiciones farmacéuticas, en particular para regular la presión sanguínea y actuar sobre el flujo sanguíneo.

10

ESTADO DE LA TECNICA ANTERIOR A LA INVENCION

15

Ya es sabido que ciertos derivados de 1,4-dihidropiridina poseen propiedades farmacológicas interesantes, con un amplio espectro de utilidades terapéuticas (F. Bossert, W. Vater, Nature wissench. 58, 578 (1971)). Se trata de fármacos utilizados con éxito en el tratamiento de la hipertensión arterial, isquemia miocárdica, miocardiopatía hipertrófica y enfermedad de Raynaud entre otras, pero que sin embargo presentan una serie de efectos secundarios que contraindican su utilización en algún tipo de patología. Los efectos adversos más comunes asociados al tratamiento con estos compuestos lo constituyen la aparición de edemas maleolares, cefaleas y taquicardia refleja, esta última de gran importancia negativa en el caso de la terapéutica antianginosa.

20

25

30

35

La aparición de edema está asociada al efecto vasodilatador periférico que presentan estos compuestos, que conlleva un incremento en la presión hidrostática capilar (mecanismo compensador) y no depende de un efecto depresor sobre el miocardio, ya que las 1,4-dihidropiridinas se caracterizan por una mayor selectividad vascular "versus" cardíaca. (Katz, A.M. Pappano, A.J., Messineo, F.C., Smilowitz, H. and Nash-Adler, P., Calcium Channel Blocking Drugs), -

- 2 -

1 (The Heart and Cardiovascular System Ed. Fozzard, H.A.;
Haber, E., Jennings, R.B., Katz, A.M. and Morgan, H.E.;
Raven Press, New York, 2, (1986), 1597-611), (Nayler, W.G.;
Calcium Antagonist; Academic Press, (1988), 281-91).

5 De la misma forma, las cefaleas y el rubor facial
están asociados a la propia acción vasodilatadora y frecuente
temente desaparecen después de unos días de tratamiento -
(Nayler, W.G.; Calcium Antagonist; Academic Press, 281-91,
(1988)).

10 La taquicardia y las palpitaciones asociadas al
tratamiento con estos compuestos, son debidas a una acti-
vación simpática refleja (reflejo barorreceptor) como res-
puesta a la caída de las cifras tensionales. Dado que la -
frecuencia cardíaca es uno de los principales determinan-
15 tes del consumo y del aporte de oxígeno al miocardio, la
taquicardia refleja inducida por los calcio-antagonistas
produce un aumento en la demanda miocárdica de oxígeno y
una disminución del aporte de éste al miocardio, que re-
sulta deletéreo en situaciones de isquemia coronaria. La
20 asociación de calcio-antagonistas con beta-bloqueantes en
el tratamiento de la cardiopatía isquémica, evita este -
efecto y conlleva mayores efectos antianginosos. El desa-
rrollo de calcio-antagonistas que no produzcan aumentos -
de la frecuencia cardíaca es de una gran importancia, no
25 sólo en el campo de la enfermedad coronaria, sino también
en la hipertensión arterial, ya que ésta constituye uno de
los factores de riesgo coronario más importante, por lo -
que la asociación de ambas patologías no resulta nada ex-
cepcional.

30 En el caso de la miocardiopatía hipertrófica, en
la que también está indicado este tipo de compuestos, la -
angina es un síntoma frecuente, por lo que cualquier cir-
cunstancia que favorezca la aparición de este síntoma, tal
como un aumento de frecuencia cardíaca, tendrá efectos ne-
35 gativos para el paciente. Además, en el caso de la miocar-

- 3 -

1 diopatía hipertrófica obstructiva, la frecuencia cardíaca.
aumentada favorece la obstrucción a la salida de la sangre
a través del ventrículo izquierdo, empeorándose así la he-
modinamia del paciente y favoreciéndose la entrada en insu-
5 ficiencia ventricular izquierda.

Es por lo tanto necesario desarrollar nuevos com-
puestos con una mayor selectividad vascular frente a la -
cardíaca, que sean de lenta instauración y que no produz-
can aumento de la frecuencia cardíaca, edemas, cefaleas o
10 taquicardia refleja.

Sorprendentemente, los nuevos derivados de 1,4-
dihidropiridinas que se reivindican por los inventores en
la presente solicitud, poseen estas propiedades ventajosas.
Estas moléculas no producen aumentos de frecuencia cardíaca,
15 e incluso presentan ligeros efectos bradicardizantes,
a diferencia de lo que sucede por ejemplo con "Nifedipino".
La instauración de la hipotensión lenta y gradual puede -
ser la principal causa de la ausencia de taquicardia refle-
ja, ya que dicha instauración lenta favorece el acomodamien-
20 to de los sistemas de control de la presión arterial (ba-
rorreceptores, sistema Renina-Angiotensina, etc.) a una -
lenta reducción de las cifras tensionales sin la necesidad
de poner en marcha mecanismos compensadores que aseguren -
la buena perfusión tisular. Esto es lo contrario de lo que
25 ocurriría en casos de una caída brusca de la presión arte-
rial, tal como sucede en la inducida por "Nifedipino" -
(Burges, R.A.; Review of the Pharmacology of Amlodipine, J.
Cardiovasc. Pharmacol. 20 (Suppl. A):S1-S5; 1992).

30 Por otra parte, la ausencia de taquicardia refle-
ja tras la administración de los nuevos compuestos reivin-
dicados, no impediría su uso en situaciones de isquemia -
miocárdica y en la miocardiopatía hipertrófica obstructi-
va, o bien evitaría el tenerlos que asociar a un beta-blo-
queante, además de favorecer su uso en el campo de la hi-
35 pertensión arterial (Morris, A.D. y Reid, J.L.; Cardiovas-

- 4 -

1 cular Selectivity and Clinical Applications, of Calcium Antagonists,
J. Cardiovasc. Pharmacol. 20 (Suppl. A):S25-S32; 1992).

Por último, las cefaleas, el rubor facial y los
edemas maleolares, se podrían también reducir con un compues-
to que ejerza sus efectos vasodilatadores de forma gradual,
tal como sucede con los compuestos de la presente solicitud.
De la misma forma que ocurre con la frecuencia cardíaca, los
mecanismos compensadores del mantenimiento del tono capilar
se irían adecuando a la lenta reducción de la tensión arte-
rial (Burges, R.A.; Review of the Pharmacology of Amlodipine,
10 J. Cardiovasc. Pharmacol. 20 (Suppl. A):S1-S5; 1992).

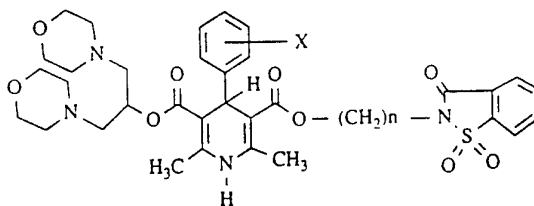
BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

Figura 1: Es una representación gráfica de la presión arte-
rial media (P.A.M.) en SHR conscientes. En abscisas se repre-
senta el tiempo en horas y en ordenadas se representa el % P.A.M.

15 Figura 2: Es una representación gráfica de la frecuencia -
cardíaca (F.C.) en SHR conscientes. En abscisas se repre-
senta el tiempo en horas y en ordenadas en % F.C.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

20 Los compuestos de la presente invención son nuevos
ésteres de 1,4-dihidropiridinas, de fórmula general (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, en la cual

X representa un grupo 2-NO₂, 3-NO₂, 2-Cl, 2-CF₃ y 2,3-Cl₂;
n es un número igual a 1, 2 ó 3.

30 Algunos ejemplos específicos de los compuestos de
la presente invención, sin por ello limitarla, son los si-
guientes:

35 2,6-Dimetil-5-[1,3-di(N-morfolinil)-2-propoxicar-
bonil]-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato

- 5 -

1 de 2-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]etilo .
(Diclorhidrato).

4-(2,3-Diclorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-
morfolinil)-2-propoxycarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-car-
5 boxilato de 2-[N-(1,2-benzisotiazolil-3-(2H)ona-1,1-dióxi-
do)]etilo (Diclorhidrato).

4-(2,3-Diclorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-
morfolinil)-2-propoxycarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-car-
boxilato de 3-[N-(1,2-benzisotiazolil-3-(2H)ona-1,1-dióxi
10 do)]propilo (Diclorhidrato).

2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxi-
carbonil]-4-(2-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridina-3-
carboxilato de 2-[N-(1,2-benzisotiazolil-3-(2H)ona-1,1-dió
xido)]etilo.

15 2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxi-
carbonil]-4-(2-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridina-3-
carboxilato de 3-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dió
xido)]propilo.

2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxi-
20 carbonil]-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxi-
lato de 2-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]
etilo.

4-(2-Clorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-morfo-
linil)-2-propoxycarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-carboxila-
25 to de 2-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]eti-
lo.

4-(2,3-Diclorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-
morfolinil)-2-propoxycarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-carbo-
xilato de [N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]
30 metilo.

2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxi-
carbonil]-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxi-
lato de 3-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]
35 propilo.

- 6 -

1 2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxycar-
bonil]-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato
de [N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]metilo.

5 4-(2-Clorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-morfoli-
nil)-2-propoxycarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato
de [N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]metilo.

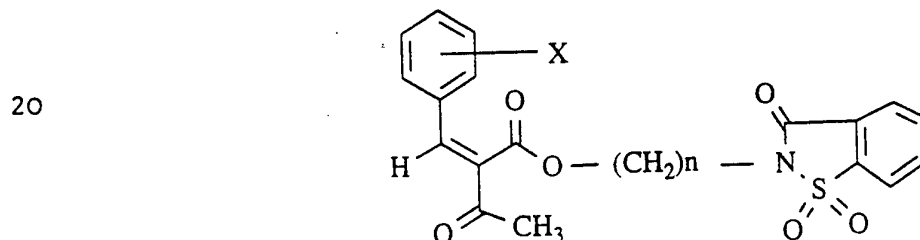
10 2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxi-
carbonil]-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxi-
lato de 3-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]
propilo.

4-(2-Clorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-morfoli
nil)-2-propoxycarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato
de 3-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]propilo.

15 Los nuevos compuestos se pueden obtener de acuer-
do con métodos ya descritos en la literatura.

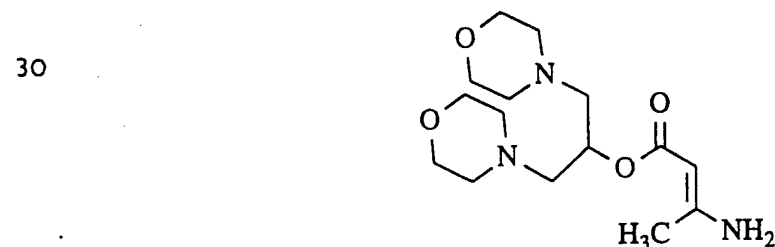
Así,

a) Un compuesto de fórmula (II)



(II)

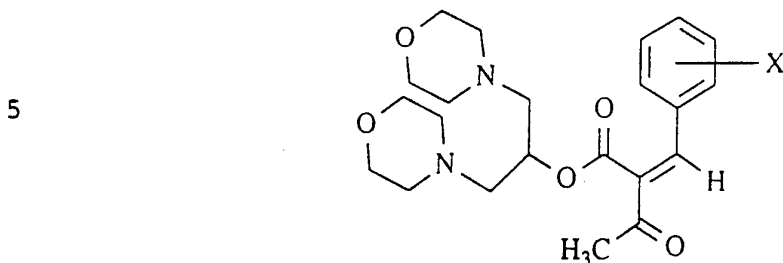
25 en la cual X y n están definidos anteriormente, se hace -
reaccionar con un compuesto de fórmula (III)



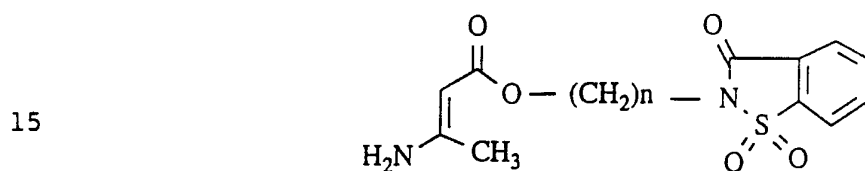
(III)

35

- 1 para dar un compuesto de fórmula (I); o
 b) Un compuesto de fórmula (IV)

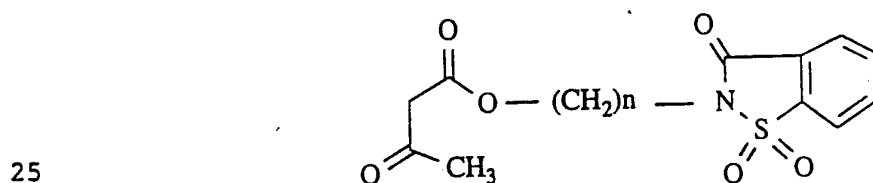


- 10 (IV)
 en la cual X está definida anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V)

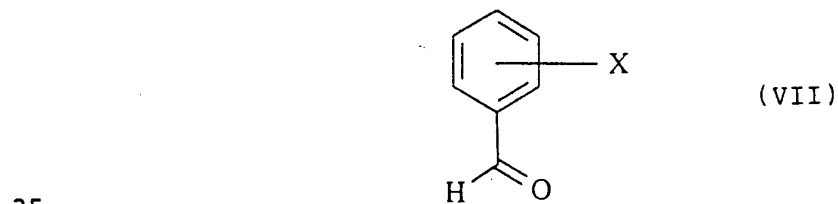


- (V)
 en la cual n ya está definido anteriormente, para dar un
 20 compuesto de fórmula (I); o

- c) Un compuesto de fórmula (VI)



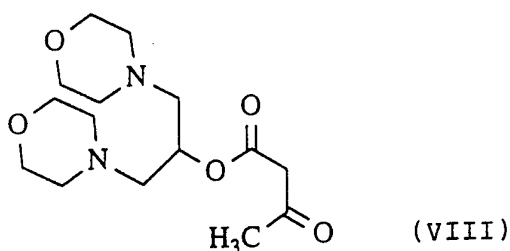
- (VI)
 en la cual n está definido anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (III) y un compuesto de
 30 fórmula (VII)



- 8 -

1 en la cual X se ha definido anteriormente, para dar un
compuesto de fórmula (I); o

d) Un compuesto de fórmula (VIII)



se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (V) en la
cual n está definida anteriormente, y un compuesto de fórm
ula (VII) en la cual X está definida anteriormente, para
dar un compuesto de fórmula (I); o

15 e) Un compuesto de fórmula (VI), en la cual n es-
tá anteriormente definido, se hace reaccionar con un com-
puesto de fórmula (VIII) y con un compuesto de fórmula -
(VII), en la cual X se ha definido anteriormente, en pre-
sencia de amoníaco, para dar un compuesto de fórmula (I).

20 Las condiciones de reacción empleadas en las va-
riantes (a) a (e), son las siguientes:

Se consideran como disolventes el agua y todos
los disolventes orgánicos inertes. Se emplean preferente -
mente alcoholes, como por ejemplo metanol, etanol, isopro-
panol y n-butanol; éteres, como por ejemplo éteres dialquí
licos inferiores tales como el éter etílico el terc-butil-
metiléter y el éter isopropílico o éteres cíclicos tales
como tetrahydrofurano y dioxano; ácidos carboxílicos ali-
fáticos inferiores tales como los ácidos acético y propió-
nico; dialquilformamidas inferiores tales como la dimetil-
formamida; alquilnitrilos inferiores tales como acetonilo; el dimetilsulfóxido; bases heteroaromáticas líquidas -
tales como piridina. También se pueden emplear mezclas de
estos disolventes, incluido el agua. En caso necesario, -
35 también se pueden hacer reaccionar los reactivos sin disol

1 vente.

 Las temperaturas de reacción pueden variar aproximadamente entre 20°C y 150°C, preferentemente entre 50°C y 100°C. Normalmente, la reacción se lleva a cabo a la temperatura de ebullición del disolvente utilizado.

5 La reacción se puede llevar a cabo a presión atmosférica y también bajo presión elevada. Generalmente se trabaja a la presión atmosférica.

10 Los agentes reaccionantes se utilizan preferentemente en cantidades equimoleculares aproximadamente. El amoníaco utilizado se añade en un exceso de 1 a 2 moles preferentemente para obtener resultados ventajosos. Las relaciones molares pueden variar entre grandes límites, sin perjudicar al resultado.

15 El tiempo de reacción oscila entre 2 y 20 horas. De acuerdo con la invención, el producto formado en el curso de la reacción se separa y se aísla mediante técnicas que se utilizan expresamente para este fin y se puede someter a una purificación clásica tal como, por ejemplo, recristalización en un disolvente apropiado o en una mezcla de tales disolventes, destilación o cromatografía.

20 La caracterización de las estructuras de los diferentes compuestos de fórmula general (I), se realiza mediante los análisis elementales cuantitativos y los espectros IR, ¹H-RMN y ¹³C-RMN.

25 Los compuestos de partida son conocidos o, en caso de ser nuevos, se pueden obtener de acuerdo con métodos estándar descritos en la bibliografía.

30 La invención se refiere también a aquellas formas de realización del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto obtenible como intermedio en cualquier etapa del procedimiento y se realizan las etapas del proceso que falten, o el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, o en las cuales un producto de parti-

35

- 10 -

1 da se forma bajo las condiciones de reacción o en las
cuales un componente de reacción se presenta en forma de
sus sales.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de adición con ácidos de los compuestos (I) se preparan de forma convencional, mediante tratamiento de una solución o -
suspensión de la base libre I con un equivalente químico o
dos de un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente -
10 aceptable. Ejemplos de ácidos son clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, láctico, p-toluensulfónico, glucónico, fumarico, succínico, ascórbico, maléico, metanosulfónico y bencenosulfónico. Las sales de adición dobles con ácidos
15 pueden presentar ventajas, merced a alguna de sus propiedades físicas tales como la alta solubilidad en disolventes polares como por ejemplo el agua. Esto facilitaría la obtención de formas galénicas que incluyesen la administración del producto disuelto en agua, como por ejemplo en
20 ampollas para administración oral o intravenosa en pacientes con venoclisis o ingresados en unidades de cuidados intensivos.

Las mezclas de diastereoisómeros o enantiómeros
obtenidas, se pueden separar merced a las diferentes propie-
25 dades fisicoquímicas de los componentes por medio de métodos conocidos, como por ejemplo recristalización fraccionada y/o cromatografía, por reacciones de inducción asimétrica o mediante el empleo de microorganismos.

Los compuestos de la presente invención pueden
30 ser administrados solos, pero generalmente serán administrados mezclados con un vehículo farmacéutico seleccionado de acuerdo con la vía de administración y la práctica farmacéutica estandar. Por ejemplo, pueden ser administrados oralmente bien en forma de comprimidos que contengan excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas bien
35 solos o mezclados con excipientes, o en forma de jarabes o

- 11 -

1 suspensiones que contengan agentes colorantes o aromati-
zantes. También pueden ser inyectados vía parenteral, como
por ejemplo intramuscularmente, intravenosamente o subcu-
táneamente. En la administración parenteral, pueden ser -
5 empleados preferentemente en forma de solución acuosa esté-
ril que puede contener otros solutos, como por ejemplo cual-
quier sal o glucosa para hacer isotónica la solución.

Las composiciones farmacéuticas podrán contener
una cantidad de alguno de los compuestos de fórmula gene-
10 ral (I), de forma tal que el nivel de dosis administrado
esté comprendido entre 0,001-10 mg/kg. La cantidad de prin-
cipio activo que podrán contener cada una de las formas de
dosis podrá estar comprendida aproximadamente entre 0,05-1
15 mg o entre 0,1 y 99% en peso de la preparación, preferente-
mente entre 2 y 50% en peso en preparaciones orales. La do-
sis diaria de la sustancia activa depende del tipo de ad-
ministración. En general, se administran oralmente de 50 a
100 mg/día.

Mientras que la administración intramuscular
20 puede ser dada en una sola dosis o dividida hasta en 3 do-
sis, la administración intravenosa puede incluir un gotero
para su dosificación en continuo. Necesariamente, tendrán
lugar variaciones que dependerán del peso y condiciones del
sujeto a ser tratado y de la vía particular de administra-
25 ción elegida.

Las actividades farmacológicas de los nuevos
compuestos de fórmula (I) han sido comprobadas mediante -
los siguientes tests biológicos:

30 1- Inhibición de la contracción producida por
despolarización con K^+ en aorta de conejo.

2- Presión arterial y frecuencia cardíaca en
SHR anestesiada.

3- Presión arterial y frecuencia cardíaca en
35 SHR consciente.

- 12 -

1 Tal como puede deducirse de los resultados de
 los diferentes tests farmacológicos, los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención exhiben una marcada acción hipotensora y relajante de la fibra lisa vascular,
 5 pudiendo ser empleados en la terapia o prevención de enfermedades del sistema cardiovascular. Su administración no va acompañada de un aumento de la frecuencia cardíaca o taquicardia refleja, lo cual les hace especialmente interesantes. Entre las enfermedades en las que están indicados
 10 se incluyen por ejemplo la hipertensión arterial, la isquemia miocárdica y la miocardiopatía hipertrófica obstructiva entre otras. Otra propiedad importante de estos compuestos, ya mencionada anteriormente, la constituye la posibilidad de obtener sales con una elevada solubilidad acuosa
 15 (10-20%), lo cual podría ser una herramienta estratégica básica para el tratamiento de pacientes con venoclisis o ingresados en unidades de cuidados intensivos.

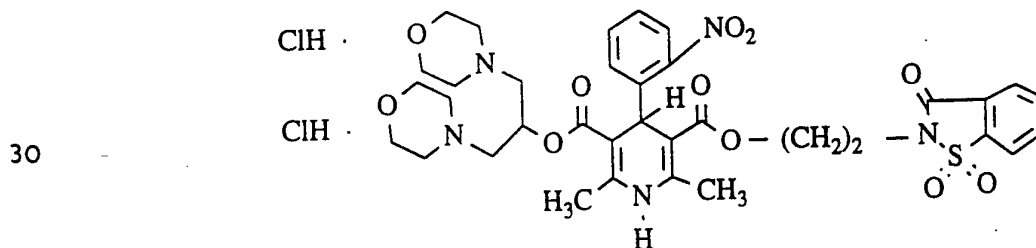
MODOS DE REALIZACION DE LA INVENCION

20 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin, por ello, limitarla:

EJEMPLO 1

2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxycarbonil]-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]etilo (Diclorhidrato).

25



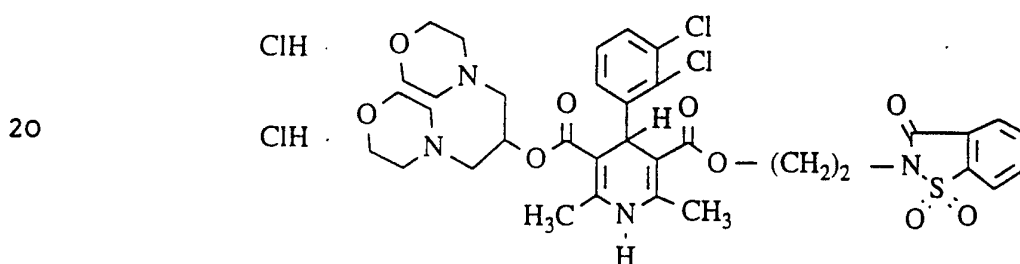
35 Una solución constituida por 90 g (0,2 mol) del 2-(2-nitrobenzilidén) acetilacetato de 2-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]etilo y 63,47 g (0,2 mol) del

- 13 -

1 3-aminocrotonato de 1,3-di-(N-morfolinil)-2-propilo en 240
 mL de isopropanol anhidro, se calienta a reflujo con agita
 ción durante 18 horas. Al cabo de dicho tiempo, se enfría
 la mezcla de reacción a -10°C, se decanta el disolvente y
 5 el aceite residual se cristaliza en 50mL de acetato de eti
 lo. La base libre así obtenida se transforma en el corres
 pondiente diclorhidrato mediante disolución de la misma en
 etanol absoluto y adición de otra solución de éter previa
 mente saturada de ácido clorhídrico gas. De esta forma re
 10 sulta finalmente un sólido amarillo de P.Fus.: 221-4°C (re
 cristalizado en etanol), con un rendimiento del 82%.

EJEMPLO 2

4-(2,3-Diclorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-
 2-propoxycarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-
 15 [N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]etilo(Diclor
 hidrato).



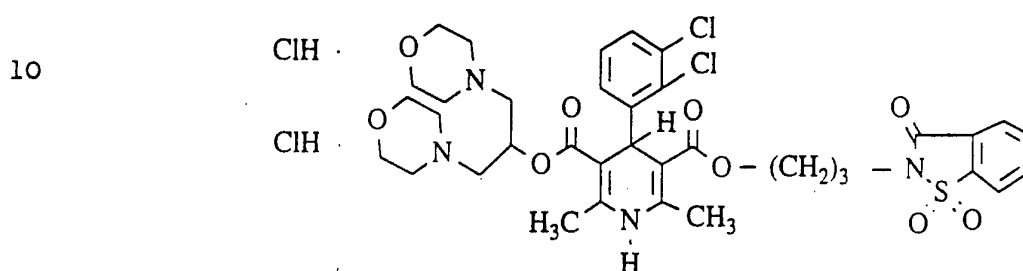
25 Una solución constituida por 60 g (0,13 mol) del
 2-(2,3-diclorobencilidén)acetilacetato de 2-[N-(1,2-benzi
 sotiazolil-3 (2H)ona-1,1-dióxido)]etilo y 40,15 g (0,13 mol)
 del 3-aminocrotonato de 1,3-di-(N-morfolinil)-2-propilo en
 140 mL de isopropanol anhidro, se calienta a reflujo con -
 30 agitación durante 16 horas. Al cabo de dicho tiempo, se en
 fría la mezcla de reacción a -10°C, se decanta el disolven
 te y el aceite residual se cristaliza en 50 mL de acetato
 de etilo. La base libre así obtenida se transforma en el
 correspondiente diclorhidrato mediante disolución de la -
 35 misma en etanol absoluto y adición de otra solución de éter
 previamente saturada de ácido clorhídrico gas. De esta for-

- 14 -

1 ma resulta finalmente un sólido amarillo de O.Fus.:
219-230°C con descomposición, con un rendimiento del 61%.

EJEMPLO 3

5 4-(2,3-Diclorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-
2-propoxicarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 3-
[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]propilo(Di-
clorhidrato).



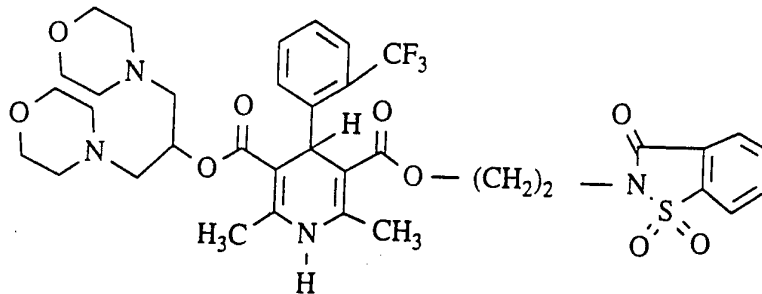
Una solución constituida por 15 g (0,03 mol) del
2-(2,3-diclorobencilidén)acetilacetato de 3-[N-(1,2-benzi-
sotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]propilo y 9,75 g (0,03
mol) del 3-aminocrotonato de 1,3-di-(N-morfolinil)-2-pro-
pilo en 40 mL de isopropanol anhidro, se calienta a refluj
20 jo con agitación durante 16 horas. Al cabo de dicho tiem-
po, se enfría la mezcla de reacción a -10°C, se decanta el
disolvente y el aceite residual se cristaliza en 15 mL de
acetato de etilo. La base libre así obtenida se purifica
25 mediante recristalización en metanol y se transforma en el
correspondiente diclorhidrato mediante disolución de la
misma en etanol absoluto y adición de otra solución de éter
previamente saturada de ácido clorhídrico gas. De esta for-
ma resulta finalmente un sólido amarillo de P.Fus.: 195-90°C
30 con descomposición, con un rendimiento del 51%.

EJEMPLO 4

2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxicarbonil]-4-
35 (2-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato -
de 2-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]etilo.

1

5



10

Una solución constituida por 15 g (0,03 mol) del 2-(2-trifluormetilbencilidén)acetilacetato de 2-[N-(1,2-benzisotiazolil-3-(2H)ona-1,1-dióxido)]etilo y 10,06 g (0,03 mol) del 3-aminocrotonato de 1,3-di-(N-morfolinil)-2-propilo en 35 mL de isopropanol anhidro, se calienta a reflujo con agitación durante 18 horas. Al cabo de dicho tiempo, se evaporan a presión reducida 15 ml del disolvente y la solución resultante se enfría a -10°C, con lo que resulta un producto que se purifica mediante cromatografía en columna de Silicagel (eluyente: cloruro de metileno/metanol. (10:0,5). De esta forma se obtiene un sólido amarillo de P.Fus.: 101-3°C, con un rendimiento del 43%.

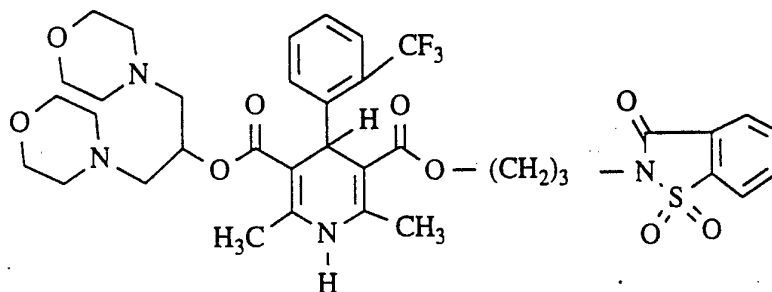
20

EJEMPLO 5

2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxycarbonil]-4-(2-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 3-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]propilo.

25

30



35

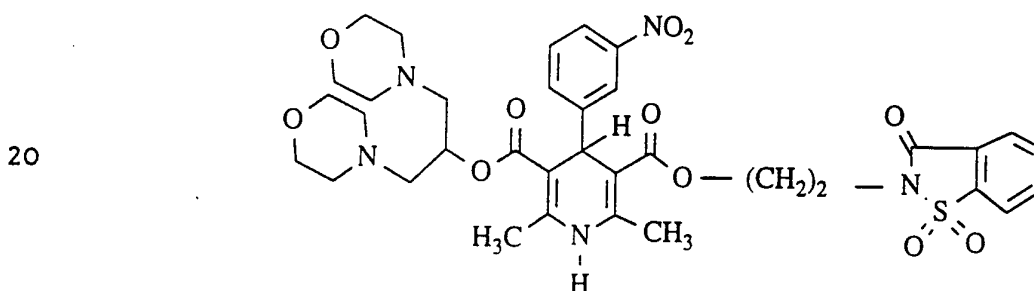
Una solución constituida por 15 g (0,03 mol)

- 16 -

1 del 2-(2-trifluormetilbencilidén)acetilacetato de 3-[N-
 (1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]propilo y 9,77
 g (0,03 mol) del 3-aminocrotonato de 1,3-di-(N-morfolinil)
 -2-propilo en 35 mL de isopropanol anhidro, se calienta a
 5 reflujo con agitación durante 16 horas. Al cabo de dicho
 tiempo, se evaporan a presión reducida 15 ml del disolven-
 te y la solución resultante se enfría a -10°C, con lo que
 resulta un producto que se purifica mediante cromatografía
 en columna de Silicagel (eluyente: cloruro de metileno/me-
 10 tanol (10:0,5). De esta forma se obtiene un sólido amari-
 llo de P.Fus.: 82-40°C, con un rendimiento del 45%.

EJEMPLO 6

2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxicarbonil]-4-
 (3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-[N-
 15 (1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]etilo.

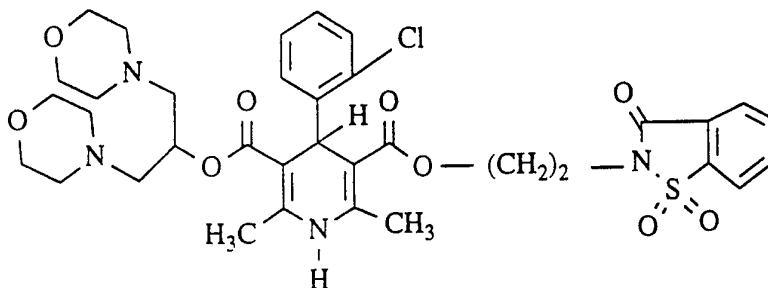


25 Una solución constituida por 15 g (0,03 mol) del
 2-(3-nitrobencilidén)acetilacetato de 2-[N-(1,2-benzisotia-
 zolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]etilo y 10,58 g (0,03 mol) del
 3-aminocrotonato de 1,3-di-(N-morfolinil)-2-propilo en 35
 mL de isopropanol anhidro, se calienta a reflujo con agi-
 30 tación durante 14 horas. Al cabo de dicho tiempo, se eva-
 poran a presión reducida 15 ml del disolvente y la solu-
 ción resultante se enfría a -10°C, con lo que resulta un
 producto que se purifica mediante cromatografía en colum-
 na de Silicagel (eluyente: cloruro de metileno/metanol -
 (10:0,5). De esta forma se obtiene un sólido amarillo de
 35 P.Fus.: 92-50°C, con un rendimiento del 40%.

- 17 -

EJEMPLO 7

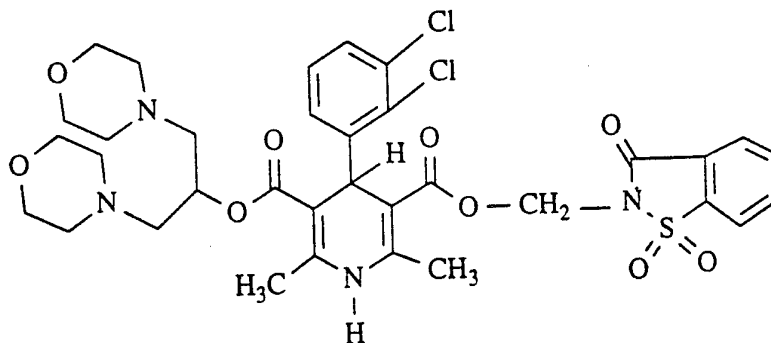
4-(2-Clorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxycarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]etilo.



Una solución constituida por 15 g (0,03 mol) del 2-(2-clorobencilidén)acetilacetato de 2-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]etilo y 10,48 g (0,03 mol) del 3-aminocrotonato de 1,3-di-(N-morfolinil)-2-propilo en 40 mL de isopropanol anhidro, se calienta a reflujo con agitación durante 18 horas. Al cabo de dicho tiempo, se evaporan a presión reducida 15 ml del disolvente y la solución resultante se enfría a -10°C , con lo que resulta un producto que se purifica mediante cromatografía en columna de Silicagel (eluyente: cloruro de metileno/metanol - (10:0,5). De esta forma se obtiene un sólido amarillo de P.Fus.: $100-30^{\circ}\text{C}$, con un rendimiento del 44%.

EJEMPLO 8

4-(2,3-Diclorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxycarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de [N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]metilo.



- 18 -

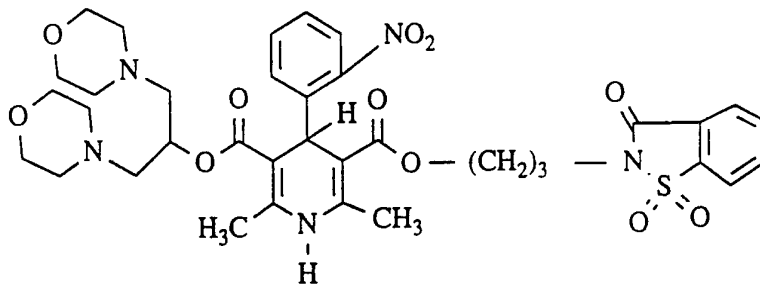
1 Una solución constituida por 3 g (7 mmol) del
 2-(2,3-diclorobencilidén)acetilacetato de $\left[\text{N}-(1,2\text{-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido}) \right]$ metilo y 2,2 g (7 mmol)
 5 del 3-aminocrotonato de 1,3-di-(N-morfolinil)-2-propilo en
 10 mL de etanol absoluto, se calienta a reflujo con agita-
 ción durante 16 horas. Al cabo de dicho tiempo, se enfría
 la mezcla de reacción -10°C , se filtra el sólido resultan-
 te y se purifica mediante recristalización en metanol. De
 esta forma resulta finalmente un sólido amarillo de P.Fus.:
 10 252-30°C, con un rendimiento del 60%.

EJEMPLO 9

15 2,6-Dimetil-5- $\left[1,3\text{-di-(N-morfolinil)-2-propoxicarbonil} \right]$ -4-
 (2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 3- $\left[\text{N}-(1,2\text{-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido}) \right]$ propilo.

15

20



25 Una solución constituida por 4,5 g (0,01 mol)
 del 2-(2-nitrobencilidén)acetilacetato de 3- $\left[\text{N}-(1,2\text{-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido}) \right]$ propilo y 3,1 g (0,01 mol)
 del 3-aminocrotonato de 1,3-di-(N-morfolinil)-2-propilo en
 10 mL de etanol absoluto, se calienta a reflujo con agita-
 ción durante 12 horas. Al cabo de dicho tiempo, se evapora
 30 el disolvente a presión reducida y el residuo se cristali-
 za en 5 mL de acetato de etilo. De esta forma se obtiene
 un sólido amarillo de P.Fus.: $105-7^{\circ}\text{C}$, con un rendimiento
 del 69%.

35

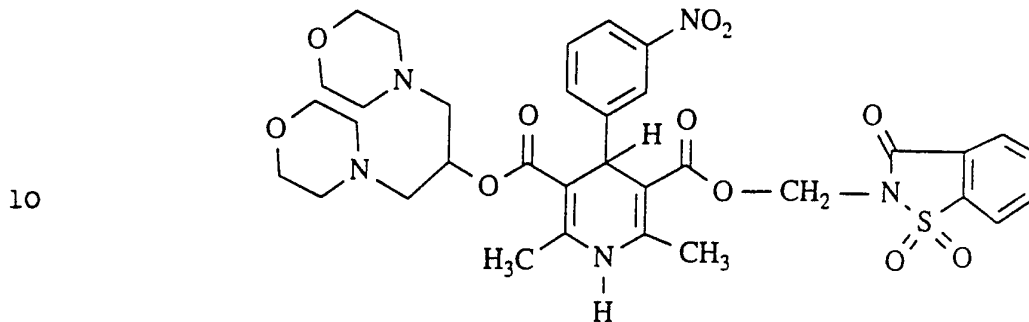
- 19 -

1

EJEMPLO 10

2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxicarbonil]-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de [N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]metilo.

5



15

Una solución constituida por 3,2 g (7,5 mmol) del 2-(3-nitrobenzilidén)acetilacetato de [N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]metilo y 2,3 g (7,5 mmol) del 3-aminocrotonato de 1,3-di-(N-morfolinil)-2-propilo en 10 mL de etanolabsoluto, se calienta a reflujo con agi-

20

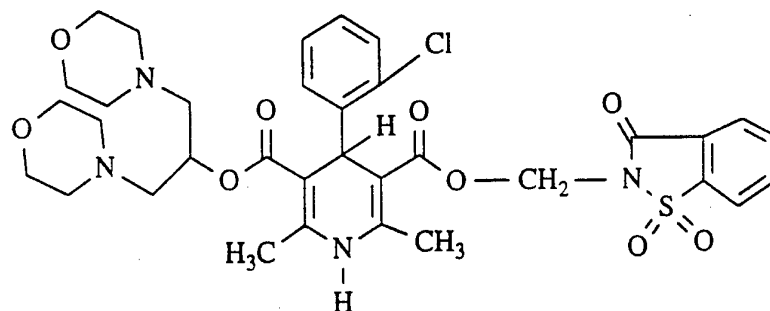
tación durante 4 horas. Al cabo de dicho tiempo, se enfría la mezcla de reacción a -10°C, se filtra el sólido resultante y se purifica mediante recristalización en etanol. De esta forma resulta finalmente un sólido amarillo de P.Fus.: 190-20°C, con un rendimiento del 76%.

25

EJEMPLO 11

4-(2-Clorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxicarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de [N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]metilo.

30

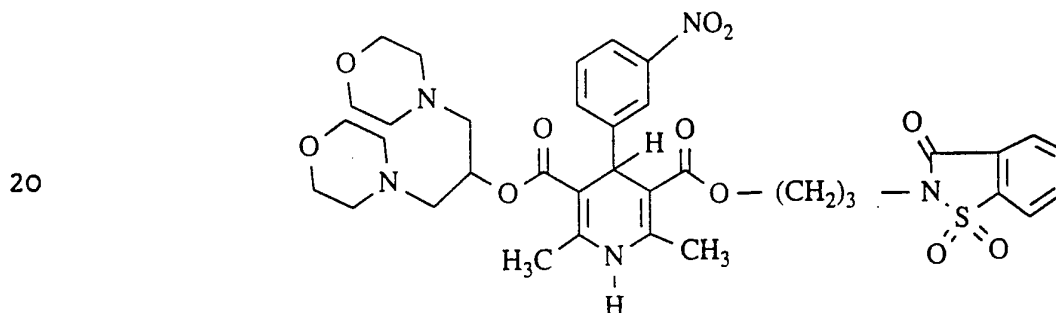


- 20 -

1 Una solución constituida por 3,5 g (0,025 mol) .
 de 2-clorobenzaldehído, 7,4 g (0,025 mol) de acetilaceta-
 to de [N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]metilo
 y 7,8 g (0,025 mol) del 3-aminocrotonato de 1,3-di-(N-mor-
 5 folinil)-2-propilo en 25 mL de etanol absoluto, se calien-
 ta a reflujo con agitación durante 4 horas. Al cabo de di-
 cho tiempo, se enfría la mezcla de reacción a -10°C, se
 filtra el sólido resultante y se purifica mediante recris-
 talización en metanol. De esta forma resulta finalmente un
 10 sólido amarillo de P. Fus.: 230-2°C, con un rendimiento
 del 66%.

EJEMPLO 12

2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxicarbonil]-4-
 (3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 3-[N-
 15 (1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]propilo.



25 Una solución constituida por 2,8 g (6 mmol) del
 2-(3-nitrobenzilidén)acetilacetato de 3-[N-(1,2-benzisotia-
 zolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]propilo y 1,9 g (6 mmol) del -
 3-aminocrotonato de 1,3-di-(N-morfolinil)-2-propilo en 10
 mL de etanol absoluto, se calienta a reflujo con agitación
 30 durante 4 horas. Al cabo de dicho tiempo, se enfría la mez-
 cla de reacción a -10°C, se decanta el disolvente y el re-
 siduo obtenido se cristaliza en 10 mL de acetato de etilo
 y después se purifica mediante cromatografía en columna de
 Silicagel (eluyente: cloruro de metileno/metanol (10:0,5)).
 35 De esta forma se obtiene un sólido de P.Fus.: 155-6°C, con
 un rendimiento del 49%.

- 21-

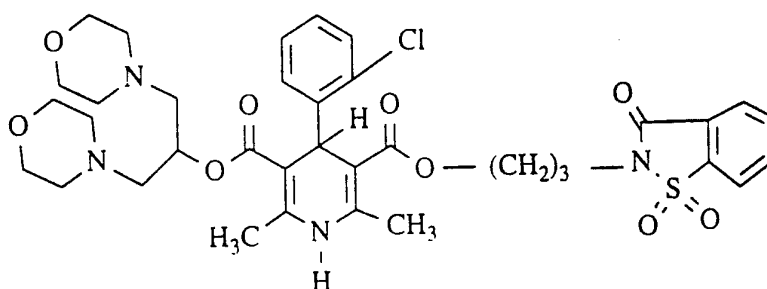
1

EJEMPLO 13

4-(2-Clorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxycarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 3-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]propilo

5

10



15

Una solución constituida por 15 g (0,03 mol) del 2-(2-clorobencilidén)acetilacetato de 3-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]propilo y 10,5 g (0,03 mol) del 3-aminocrotonato de 1,3-di-(N-morfolinil)-2-propilo en 40 mL de isopropanol anhidro, se calienta a reflujo con agitación durante 20 horas. Al cabo de dicho tiempo, se enfría la mezcla de reacción a -10°C , se decanta el disolvente y el residuo obtenido se cristaliza en 15 mL de acetato de etilo. Por último, el producto así obtenido se purifica mediante recristalización en etanol, con lo que resulta un sólido amarillo de P.Fus.: $162-4^{\circ}\text{C}$, con un rendimiento del 70%.

25

ESTUDIOS BIOLÓGICOS1.- Aorta aislada de Conejo

Se han utilizado conejos machos albinos NZ con un peso medio de 2,5 kg.

30

Tras disección de la aorta torácica, se corta en espirales de 15 mm que se montan en un baño de 40 ml, con una tensión inicial de 1 gramo. El líquido nutricio utilizado ha sido Krebs-Henseleit con una concentración de Ca^{2+} de 1,5 mM y burbujeado con Carbógeno.

35

Tras la estabilización de la preparación se provo

- 22 -

1 ca la contracción de la aorta con un pulso depolarizante .
de K^+ 35 mM. La contracción se mantiene durante 2-3 horas
y posteriormente se añade al baño el producto a estudiar
registrándose el efecto durante 4 horas o hasta alcanzar
5 el estado estable.

Se ensayaron las concentraciones de los produc-
tos y el estándar (nifedipino) en el rango molar de 10^{-9}
a 10^{-7} .

10 Excepto los productos que constituyen los Ejemplos
1 y 2, que son solubles en agua, el resto de los productos
fueron disueltos en DMSO con una concentración final en el
baño de 40 μ l/40 ml.

15 2.- Registros de Presión arterial y Frecuencia Cardiaca en SHR Anestesia.

Se han utilizado ratas espontáneamente hipertensas
(SHR) machos de pesos comprendidos entre 285-320 gr.

20 Previa anestesia con Pentobarbital sódico (70 mg/kg
i.p. en un volumen de 1ml/kg) se canula la tráquea y la -
arteria femoral izquierda para el registro de la Presión -
arterial y la vena femoral derecha para la administración
intravenosa de los productos.

El electrocardiograma periférico, derivación D_{11} ,
se obtuvo mediante electrodos subcutáneos localizados en
la raíz de las extremidades.

25 Los parámetros estudiados fueron: Presión arterial
media (P.A.M.) y frecuencia cardiaca (F.C.).

30 Todas las señales se registraron en un polígrafo
PH 7758 B y se almacenaron en un sistema computarizado -
Scroll-Monitor (Buxco) del que se obtienen los valores de
cada parámetro cada 20 segundos.

Una vez estabilizado el animal, se obtiene el va
lor control y se comienza la administración intravenosa del
compuesto a estudiar, mediante bomba de infusión, en un -
tiempo de 1 minuto.

35 Los productos que constituyen los Ejemplos 1 y 2

- 23

1 fueron disueltos en suero salino fisiológico, mientras que el resto de los compuestos se disolvieron en PEG-400. El volumen de administración fue de 0,1 ml/animal.

5 Se registraron los efectos para cada una de las dosis a los 5, 15, 30, 60 y 120 minutos tras infusión, utilizándose 1 animal por dosis.

3.- Registro de Presión Arterial y Frecuencia Cardíaca en SHR consciente.

10 Se han utilizado SHR machos de pesos comprendidos entre 290-350 gr.

15 Previa anestesia con Pentobarbital sódico (40 mg/kg i.p. en 1ml/kg) se canula la aorta abdominal a través de la arteria femoral izquierda con un catéter de poliuretano que posteriormente se exterioriza a través de la nuca del animal y se fija a un muelle convencional a la tapa de la jaula de tal manera que por deslizamiento permite el movimiento del animal en todas las direcciones.

20 Los catéteres deben lavarse diariamente introduciendo 0,2 ml. de solución salina fisiológica heparinizada.

25 Después de 48 horas del procedimiento quirúrgico se conecta el animal a un transductor de presión HP conectado a un polígrafo HP 7758 B y a un sistema computarizado Scroll-Monitor (Buxco) del que se obtienen los valores de cada parámetro cada 20 segundos.

Los parámetros estudiados fueron: Presión arterial media y frecuencia cardíaca, calculada a través de la onda de presión arterial.

30 Tras estabilizar el animal durante 1 hora, se obtiene el valor control y se administra vía oral el compuesto a estudiar mediante sonda esofágica.

35 Los productos que constituyen los Ejemplos 1 y 2 fueron disueltos en suero salino fisiológico, mientras que el resto de los compuestos se disolvieron en una mezcla de Tween 80 y Metilcelulosa al 0,5%. El volumen de administración fue de 10 ml/Kg.

1 Se registraron los efectos para cada una de las
dosis a los 15, 30, 60, 120, 180 y 240 minutos tras admi-
nistración, utilizándose 1 animal por dosis.

5 TABLA 1.- Efecto relajante de los distintos compuestos de
la serie versus nifedipino en espirales de aorta de cone-
jo contraída con 35 mM de K⁺. La dosis elegida de cada uno
de los compuestos fue la más próxima a su CI₅₀.

COMPUESTO	DOSIS nM	% INHIBICION 1 Hora	% INHIBICION 4 Horas
Ejemplo 1	30	-11.9±0.89*	-53.9±2.00*
Ejemplo 2	30	-27.5±2.2*	-63.5±2.71
Ejemplo 3	30	-19.3±2.13*	-47.5±2.46*
Ejemplo 4	3	-8.5±1.45*	-73.9±4.79*
Ejemplo 5	>100		
Ejemplo 6	10	-17.0±3.41*	-44.3±3.25*
Ejemplo 7	10	-25.33±2.63*	-59.6±2.45
Ejemplo 8	30	-21.9±2.79*	-37.2±4.56*
Ejemplo 9	100	-27.3±2.62	-68.1±1.55
Ejemplo 10	>100		
Ejemplo 11	>100		
Ejemplo 12	>100		
nifedipino	10	-53.1±4.03	-63.9±1.90

25 * p<0.05 referido a Nifedipino.

30 Como puede observarse en la tabla 1, todos los
compuestos de la serie, excepto los Ejemplos 5, 10, 11 y
12 presentan una lenta instauración de acción, existien-
do grandes diferencias entre el efecto relajante obteni-
do tras 1 hora de incubación con el obtenido después de
4 horas. Por el contrario, el efecto de nifedipino resul-
ta de rápida instauración, obteniéndose el efecto máximo
en la primera hora de incubación y manteniéndose este des-
pués de 4 horas.

35

- 25 -

1 Los compuestos de la serie con mayor actividad
a la vez que con una más lenta instauración del efecto son
los constituidos por los Ejemplos 1, 2, 3, 4 y 7.

5 TABLA 2.- Dosis que produce el 50% de inhibición de la
contracción (CI_{50}) inducida por 35 mM de K^+ en aorta ais-
lada de conejo, después de 4 horas de incubación.

10

COMPUESTO	CI_{50} nM	Limites Confianza	
nifedipino	7.3	6.1	8.8
Ejemplo 1	30.5	27	34.4
Ejemplo 2	22.6	18.9	27.2
15 Ejemplo 3	41.6	33.9	51
Ejemplo 4	6.2	4.4	8.8
Ejemplo 5	>100		
Ejemplo 6	19.1	15.1	24
20 Ejemplo 7	17.3	14.4	20.7
Ejemplo 8	28.8	21.5	38.5
Ejemplo 9	65.3	59.5	71.7
Ejemplo 10	>100		
25 Ejemplo 11	>100		
Ejemplo 12	>100		

30

35

HOJA SUSTITUIDA

1 TABLA 3.- Porcentaje de cambio en los valores de Presión Arterial Media (PAM), normalizados para el valor 100%, de los compuestos de la serie, durante 120 minutos postinfusión intravenosa, en bolus, en SHR anestesiada.

5 Media \pm error standard (n = 6-12).

COMPUESTO	TIEMPO POSTINFUSION (min)				
	5	15	30	60	120
<u>Ejemplo 1</u>					
100 μ g/kg	-9.1 \pm 1.30	-10.2 \pm 1.78	-11.4 \pm 1.99	-13.1 \pm 2.27	-9.1 \pm 1.44
300 μ g/kg	-15.2 \pm 1.95	-18.4 \pm 1.60	-20.9 \pm 1.95	-18.3 \pm 2.44	-16.3 \pm 1.54
600 μ g/kg	-36.8 \pm 2.28	-44.5 \pm 4.41	-40.7 \pm 1.56	-35.0 \pm 2.12	-26.0 \pm 1.69
1000 μ g/kg	-42.4 \pm 3.28	-51.1 \pm 4.85	-45.9 \pm 2.32	-39.9 \pm 2.71	-29.3 \pm 1.53
<u>Ejemplo 2</u>					
100 μ g/kg	-13.4 \pm 3.21	-14.3 \pm 3.21	-13.8 \pm 1.55	-13.0 \pm 3.57	-9.6 \pm 3.02
300 μ g/kg	-40.1 \pm 2.00	-43.4 \pm 1.87	-44.5 \pm 1.87	-39.6 \pm 0.58	-31.2 \pm 2.94
<u>Ejemplo 3</u>					
100 μ g/kg	-11.3 \pm 2.01	-9.4 \pm 1.76	-5.4 \pm 1.17	-12.2 \pm 1.12	-8.3 \pm 1.85
300 μ g/kg	-24.9 \pm 3.10	-16.7 \pm 2.15	-15.1 \pm 2.87	-10.1 \pm 2.48	-7.7 \pm 1.80
<u>Ejemplo 4</u>					
100 μ g/kg	-30.2 \pm 3.23	-28.4 \pm 3.31	-25.3 \pm 3.54	-24.4 \pm 3.98	-18.8 \pm 2.38
<u>Ejemplo 5</u>					
100 μ g/kg	-5.4 \pm 0.78	-1.3 \pm 0.52	-1.8 \pm 0.99	-0.3 \pm 0.83	+0.5 \pm 0.47
300 μ g/kg	-15.2 \pm 2.44	-8.3 \pm 1.13	-5.0 \pm 2.01	-7.6 \pm 2.17	+0.7 \pm 0.30
<u>Ejemplo 6</u>					
100 μ g/kg	-17.1 \pm 2.29	-18.1 \pm 2.34	-15.9 \pm 1.63	-11.2 \pm 3.63	-9.8 \pm 2.40
300 μ g/kg	-36.8 \pm 2.15	-36.7 \pm 1.74	-32.9 \pm 1.11	-23.4 \pm 1.44	13.2 \pm 1.75
<u>Ejemplo 7</u>					
100 μ g/kg	-24.9 \pm 3.63	-25.6 \pm 1.67	-27.2 \pm 2.09	-25.2 \pm 3.00	-15.7 \pm 1.55
300 μ g/kg	-58.2 \pm 6.17	-49.1 \pm 2.73	-46.2 \pm 2.90	-36.2 \pm 2.16	-26.5 \pm 1.77
<u>Ejemplo 8</u>					
300 μ g/kg	-3.9 \pm 1.21	-3.4 \pm 1.15	-3.9 \pm 3.13	-1.4 \pm 0.52	--
600 μ g/kg	5.2 \pm 1.41	-3.4 \pm 1.50	-2.6 \pm 1.57	-1.3 \pm 1.04	--
<u>Ejemplo 9</u>					
300 μ g/kg	-22.7 \pm 3.46	-11.2 \pm 1.84	-6.1 \pm 2.43	+2.9 \pm 1.51	--
600 μ g/kg	-27.3 \pm 1.14	-15.9 \pm 1.20	-11.1 \pm 1.99	-9.5 \pm 3.24	--
<u>Ejemplo 10</u>					
300 μ g/kg	-17.6 \pm 3.84	-12.6 \pm 2.29	-7.9 \pm 2.66	-7.1 \pm 2.85	-7.8 \pm 3.03
<u>nifedipino</u>					
30 μ g/kg	-17.4 \pm 2.04	-12.8 \pm 2.22	-2.9 \pm 0.87	-2.9 \pm 0.87	--
100 μ g/kg	-31.8 \pm 1.82	-20.7 \pm 1.16	-12.9 \pm 0.88	-6.6 \pm 1.35	-1.9 \pm 2.39

1 TABLA 4.- Porcentaje de cambio en los valores de Frecuen-
 2 cia cardíaca (FC), normalizados para el valor 100%, de los
 3 compuestos de la serie, durante 120 minutos postinfusión -
 4 intravenosa, en bolus, en SHR anestesiada.

5 Media \pm error standard (n = 6-12).

COMPUUESTO	TIEMPO POSTINFUSION (min)				
	5	15	30	60	120
<u>Ejemplo 1</u>					
100 μ g/kg	-5.6 \pm 0.58	-7.4 \pm 0.88	-6.7 \pm 0.90	-5.5 \pm 1.09	-4.3 \pm 1.55
300 μ g/kg	-9.2 \pm 1.46	-12.6 \pm 1.52	-12.3 \pm 1.31	-10.2 \pm 1.97	-9.4 \pm 1.93
600 μ g/kg	-6.4 \pm 1.96	-11.6 \pm 2.62	-6.7 \pm 1.96	-5.3 \pm 1.06	-4.4 \pm 1.52
1000 μ g/kg	-9.4 \pm 1.92	-21.5 \pm 2.03	-15.6 \pm 1.82	-17.2 \pm 3.64	-4.7 \pm 2.03
<u>Ejemplo 2</u>					
100 μ g/kg	-6.6 \pm 0.94	-8.9 \pm 1.08	-4.9 \pm 1.55	-2.9 \pm 0.88	-0.7 \pm 0.66
300 μ g/kg	-12.5 \pm 3.96	-18.1 \pm 2.21	-12.1 \pm 1.92	-8.1 \pm 3.47	-5.9 \pm 1.54
<u>Ejemplo 3</u>					
100 μ g/kg	-2.8 \pm 0.34	-3.4 \pm 2.59	-1.4 \pm 2.55	+2.4 \pm 2.6	+2.4 \pm 3.00
300 μ g/kg	-2.8 \pm 0.73	-1.6 \pm 0.61	-2.4 \pm 1.21	-2.8 \pm 1.06	+0.5 \pm 1.20
<u>Ejemplo 4</u>					
100 μ g/kg	-10.2 \pm 1.31	-10.0 \pm 1.10	-5.8 \pm 1.67	-2.1 \pm 1.85	+1.8 \pm 1.96
<u>Ejemplo 5</u>					
100 μ g/kg	-2.8 \pm 0.78	-1.1 \pm 0.60	-2.3 \pm 0.69	-0.9 \pm 0.63	+0.1 \pm 0.47
300 μ g/kg	-4.5 \pm 1.34	-4.6 \pm 1.61	-3.8 \pm 1.99	-3.8 \pm 2.02	-0.7 \pm 0.70
<u>Ejemplo 6</u>					
100 μ g/kg	-10 \pm 2.14	-8.1 \pm 1.35	-5.1 \pm 0.98	-3.8 \pm 2.67	-2.8 \pm 2.61
300 μ g/kg	-20 \pm 2.99	-16.1 \pm 2.22	-9.7 \pm 2.27	-0.5 \pm 2.99	+2.7 \pm 2.27
<u>Ejemplo 7</u>					
100 μ g/kg	-7.2 \pm 2.57	-6.6 \pm 1.73	-6.9 \pm 0.75	-4.3 \pm 2.11	-2.8 \pm 1.71
300 μ g/kg	-14 \pm 2.46	-14.3 \pm 2.69	-12.7 \pm 2.70	-10.6 \pm 2.46	-2.7 \pm 1.35
<u>Ejemplo 8</u>					
300 μ g/kg	-7.9 \pm 0.65	-5.3 \pm 0.63	-3.4 \pm 1.29	+0.4 \pm 0.52	--
600 μ g/kg	-3.4 \pm 0.46	-2.0 \pm 0.49	-0.9 \pm 1.71	-1.8 \pm 1.80	--
<u>Ejemplo 9</u>					
300 μ g/kg	-1.2 \pm 1.00	-1.3 \pm 1.03	-1.3 \pm 1.18	+1.9 \pm 0.84	--
600 μ g/kg	-4.3 \pm 1.48	-3.3 \pm 1.89	-1.7 \pm 1.80	-0.7 \pm 1.98	--
<u>Ejemplo 10</u>					
300 μ g/kg	-1.6 \pm 1.16	-0.3 \pm 1.09	-0.7 \pm 1.05	-1.9 \pm 3.33	-1.4 \pm 2.00
<u>nifedipino</u>					
30 μ g/kg	-0.7 \pm 0.76	0	0	-0.1 \pm 1.26	--
100 μ g/kg	-1.3 \pm 0.68	-0.2 \pm 1.37	+1.6 \pm 1.87	+1.2 \pm 1.56	-0.3 \pm 2.21

- 28 -

1 Los efectos, de los compuestos estudiados, sobre la PAM y FC se muestran en las tablas 3 y 4, respectivamente.

5 Todos los productos ensayados disminuyeron los valores de PAM y FC de forma dosis-dependiente con una duración de acción superior a nifedipino.

10 De los 10 compuestos estudiados, 6 resultaron más activos que nifedipino en el efecto hipotensor y sobre la frecuencia cardíaca con una duración de acción del efecto máximo de 30-60 minutos. Estos 6 productos fueron, en orden decreciente de actividad: Ejemplo 7 \geq Ejemplo 4 $>$ Ejemplo 2 $>$ Ejemplo 3 \geq Ejemplo 1 $>$ Ejemplo 9.

15 La cinética de instauración del efecto hipotensor resultó muy diferente entre estos compuestos y Nifedipino así, mientras esta ultima reduce los valores tensionales de forma muy acusada durante los 5 primeros minutos postinfusión para posteriormente comenzar a revertir, nuestros compuestos disminuyen la presión arterial y frecuencia cardíaca de forma lenta y paulatina alcanzándose el efecto máximo, en la mayoría de los casos, entre los 15-30 y entre los 30-60 minutos postinfusión para los compuestos Ejemplos 1 y 2.

20 Sobre la frecuencia cardíaca, nifedipino no modifica ó incrementa este parámetro mientras que la mayoría de nuestros compuestos presentan un efecto bradicardizante que resulta claramente dosisdependiente.

25 Corroborando el efecto hipotensor de instalación lenta y mantenida junto a la ausencia de taquicardia refleja, en las Figuras 1 y 2 se representan los efectos hipotensores y sobre frecuencia cardíaca del Ejemplo 1 (elegido de la serie) versus nifedipino en ratas espontáneamente hipertensas conscientes, tras administración oral. Como se observa en ambas figuras, el Ejemplo 1 (10 mg/kg) presenta un efecto hipotensor semejante a nifedipino (1 mg/kg), pero que a diferencia de este no produce aumento de la fre-

30

35

- 29 -

1 frecuencia cardíaca.

La cinética del efecto hipotensor es muy diferente entre ambos compuestos, mientras que nifedipino disminuye las cifras tensionales de forma rápida y muy acusada durante la primera hora de la administración para después comenzar a revertir, el Ejemplo 1 mantiene su efecto hipotensor después de 4 horas postadministración.

10

15

20

25

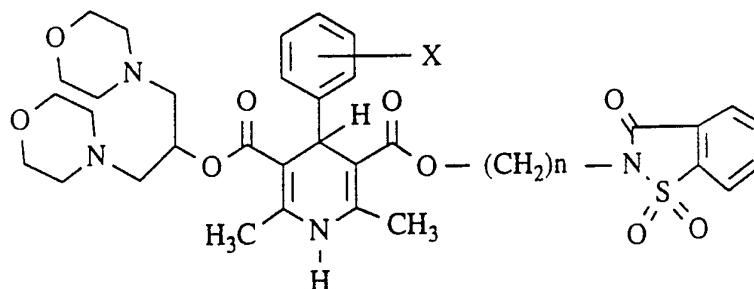
30

35

- 30 -

REIVINDICACIONES

1.- Nuevos derivados de 1,4-dihidropiridina de fórmula general (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la cual

X representa un grupo 2-NO₂, 3-NO₂, 2-Cl, 2-CF₃ y 2,3-Cl₂;

n es un número igual a 1, 2 ó 3.

2.- Un compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque está seleccionado entre los siguientes:

2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxycarbonil]-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]etilo (Diclorhidrato);

4-(2,3-Diclorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxicarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]etilo (Diclorhidrato);

4-(2,3-Diclorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxicarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 3-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]propilo (Diclorhidrato);

2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxicarbonil]-4-(2-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridina-3-carbo

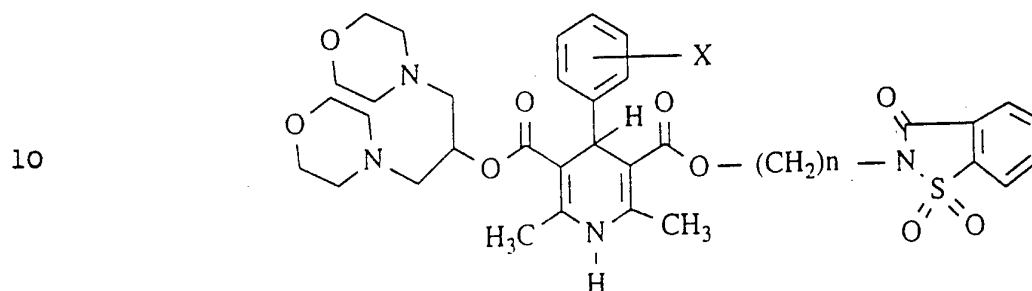
- 31 -

- 1 xilato de 2-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]
etilo;
- 2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxi-
carbonil]-4-(2-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridina-3-
5 carboxilato de 3-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]propilo;
- 2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxi-
carbonil]-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxila
10 to de 2-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]
etilo;
- 4-(2-Clorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-morfo-
linil)-2-propoxycarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-carboxila
to de 2-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]
15 etilo;
- 4-(2,3-Diclorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-
morfolinil)-2-propoxycarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-car-
boxilato de [N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]
20 metilo;
- 2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxi-
carbonil]-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxi-
lato de 3-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]
propilo;
- 2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxi-
carbonil]-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxi-
25 lato de [N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]me-
tilo;
- 4-(2-Clorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-morfo-
linil)-2-propoxycarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-carboxila
to de [N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]meti-
30 lo;
- 2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxi-
carbonil]-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxi-
lato de 3-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]
35 propilo;

- 32 -

1 4-(2-Clorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-mor-
folinil)-2-propoxicarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-carboxi-
lato de 3-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]
propilo;

5 3.- Un procedimiento para la preparación de -
compuestos de fórmula (I):



(I)

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en
la cual

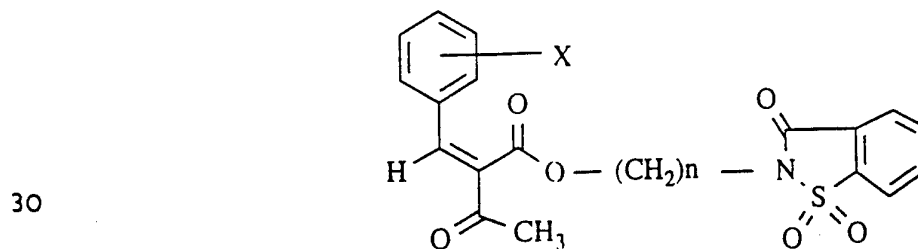
X representa un grupo 2-NO₂, 3-NO₂, 2-Cl,
2-CF₃ y 2,3-Cl₂;

n es un número igual a 1, 2 ó 3;

20 cuyo procedimiento se caracteriza por estar seleccionado
entre los siguientes:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II):

25



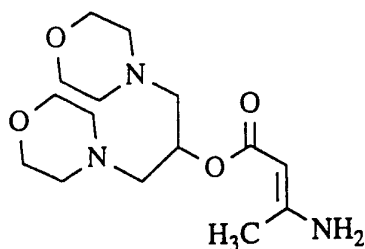
(II)

35 en la cual X y n son los definidos anteriormente, con un
compuesto de fórmula (III)

- 33 -

1

5



(III)

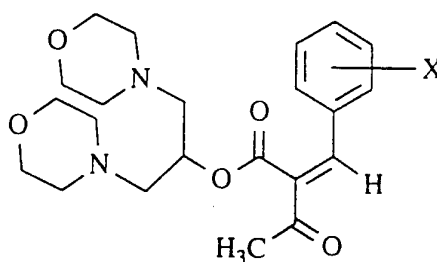
10

para dar un compuesto de fórmula (I); o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IV)

15

20

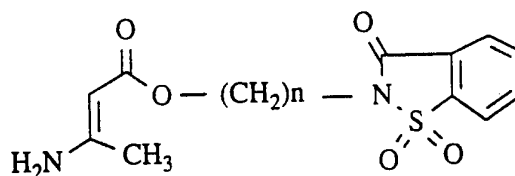


(IV)

25

en la cual X es la definida anteriormente, con un compuesto de fórmula (V)

30



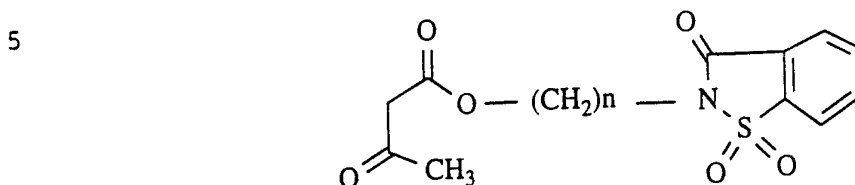
(V)

35

en la cual n es el definido anteriormente, para dar un

- 34 -

- 1 compuesto de fórmula (I); o
 c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI)

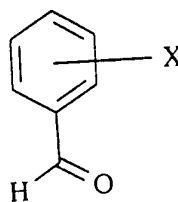


(VI)

10

en la cual n es el definido anteriormente, con un compuesto de fórmula (III) y un compuesto de fórmula (VII)

15



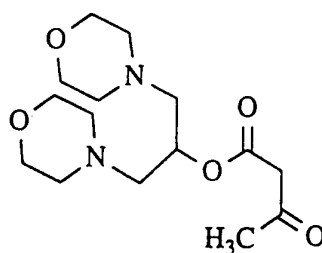
(VII)

20

en la cual X es el definido anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (I); o

- d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)

25



30

(VIII)

35

con un compuesto de fórmula (V) en la cual n es la definida anteriormente, y un compuesto de fórmula (VII) en la cual X es la definida anteriormente, para dar un com-

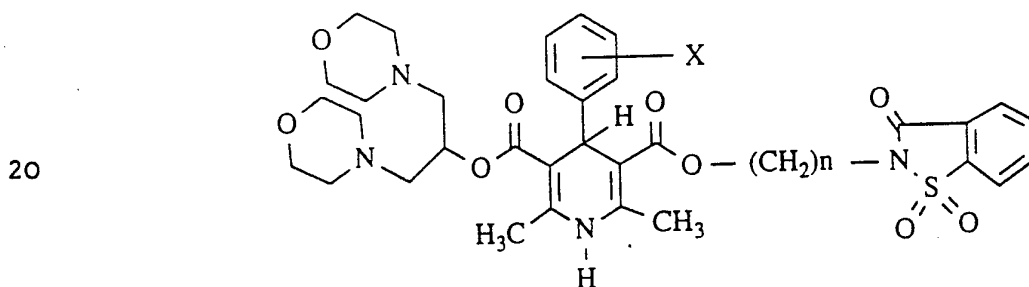
-35 -

1 compuesto de fórmula (I); o

5 e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI), en la cual n es la definida anteriormente, con un compuesto de fórmula (VIII) y con un compuesto de fórmula (VII), en la cual X es la definida anteriormente, en presencia de amoníaco, para dar un compuesto de fórmula (I); y opcionalmente, después de cualquiera de los procedimientos (a) a (e) anteriores, formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) obtenido.

10 4.- Medicamentos destinados al tratamiento preventivo o curativo de enfermedades del corazón o vasculares y al tratamiento de procesos espasmódicos de la fibra lisa no vascular, caracterizados porque contienen como componente activo al menos un compuesto de fórmula (I):

15



(I)

25

o una sal farmacéuticamente aceptable, en la cual

X representa un grupo 2-NO₂, 3-NO₂, 2-Cl, 2-CF₃ y 2,3-Cl₂;

n es un número igual a 1, 2 ó 3.

30

5.- Medicamentos según la reivindicación 4, caracterizados porque el componente activo está seleccionado entre los siguientes compuestos:

35 2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxi-carbonil]-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]

- 1 etilo (Diclorhidrato);
4-(2,3-Diclorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxycarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]etilo (Diclorhidrato);
- 5 4-(2,3-Diclorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxycarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 3-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]propilo (Diclorhidrato);
- 10 2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxycarbonil]-4-(2-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]etilo;
- 15 2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxycarbonil]-4-(2-trifluormetilfenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 3-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]propilo;
- 20 2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxycarbonil]-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]etilo;
- 25 4-(2-Clorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxycarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 2-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]etilo;
- 30 4-(2,3-Diclorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxycarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de [N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]metilo;
- 35 2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxycarbonil]-4-(2-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato de 3-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]propilo;
- 2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxycarbonil]-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxilato

- 37 -

1 to de [N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]meti-
lo;

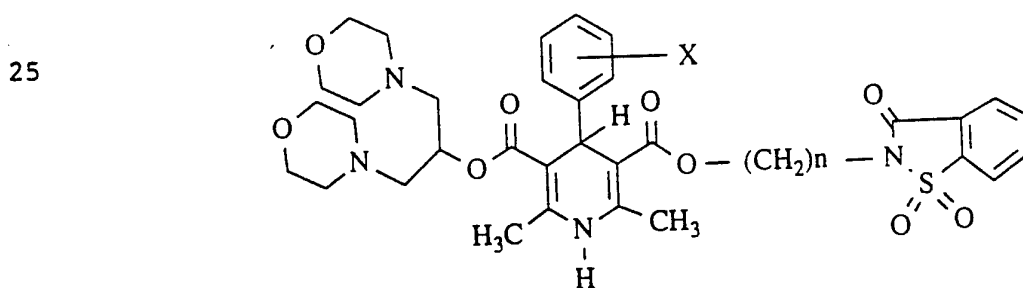
4-(2-Clorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-morfo-
linil)-2-propoxicarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-carboxila-
5 to de [N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]meti-
lo;

2,6-Dimetil-5-[1,3-di-(N-morfolinil)-2-propoxi-
carbonil]-4-(3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridina-3-carboxi-
lato de 3-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]
10 propilo;

4-(2-Clorofenil)-2,6-dimetil-5-[1,3-di-(N-morfo-
linil)-2-propoxicarbonil]-1,4-dihidropiridina-3-carboxila-
to de 3-[N-(1,2-benzisotiazolil-3(2H)ona-1,1-dióxido)]
15 propilo.

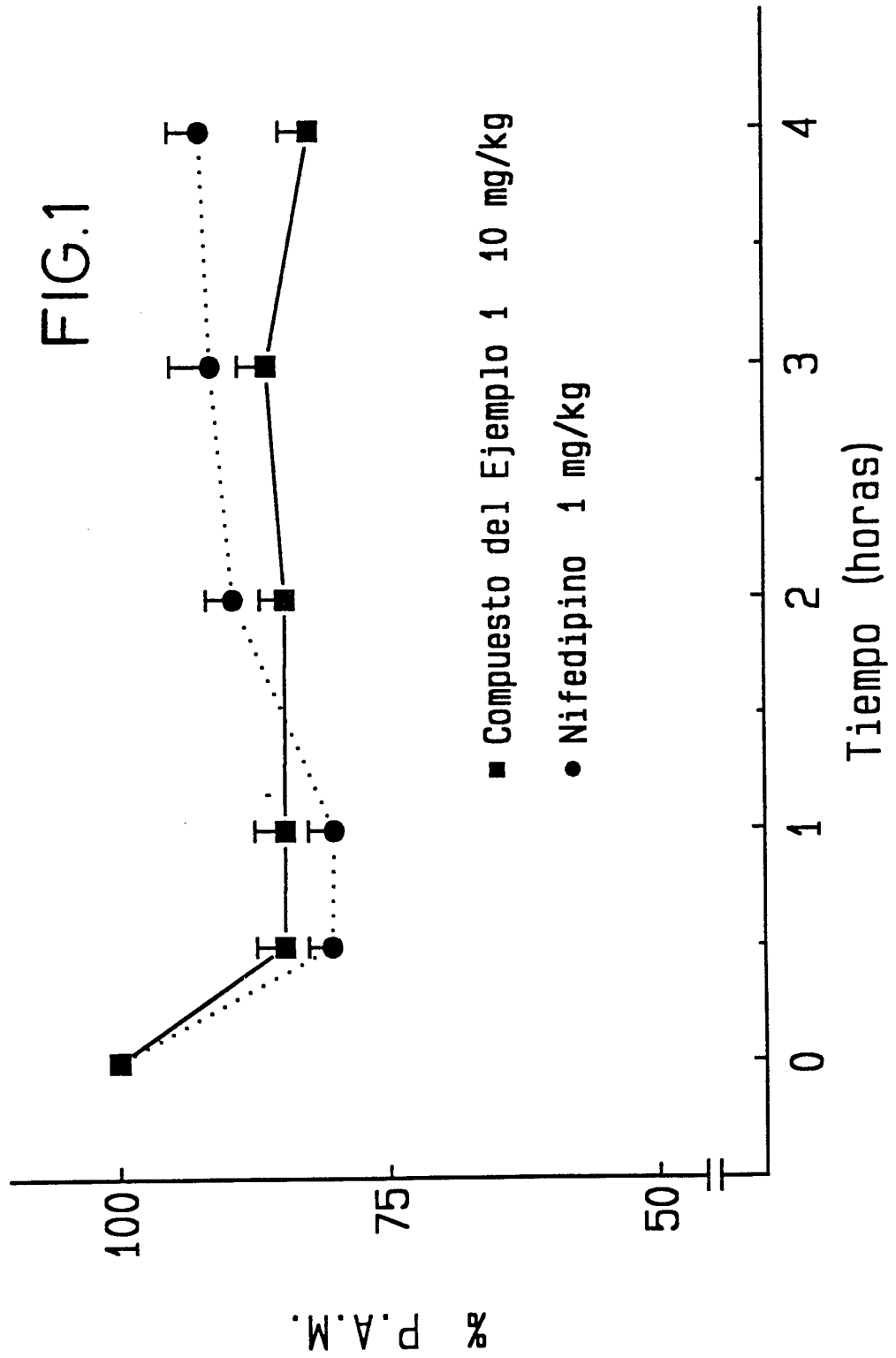
6.- Medicamentos según las reivindicaciones 4 y
5, caracterizados porque, además del componente activo,
contienen excipientes farmacéuticamente aceptables.

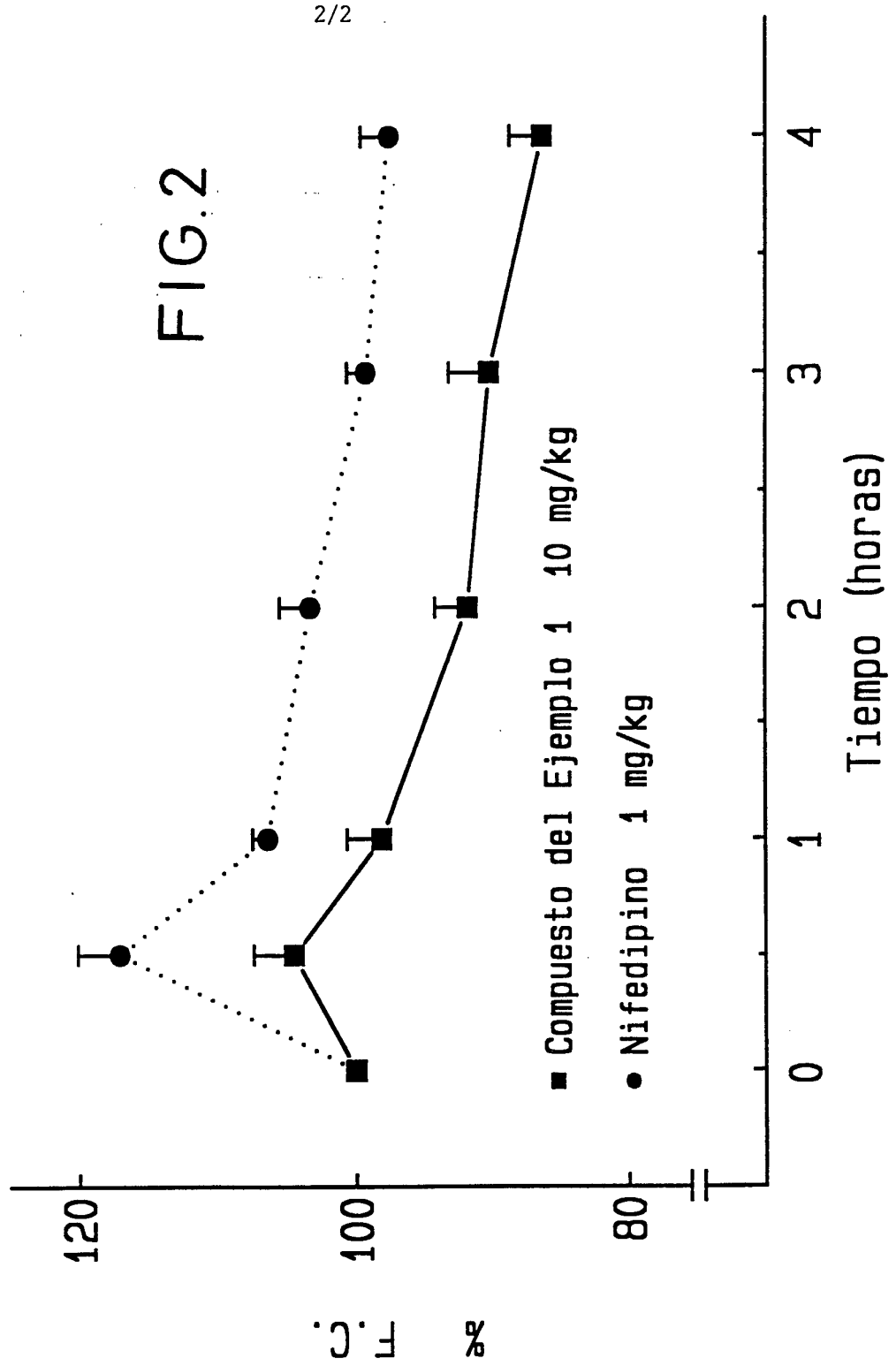
7.- Aplicación en el tratamiento preventivo o -
curativo de enfermedades del corazón o vasculares y en el
20 tratamiento de procesos espasmódicos de la fibra lisa no
vascular, de compuestos representados por la siguiente -
fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable, en la cual
X representa un grupo 2-NO₂, 3-NO₂, 2-Cl,
35 2-CF₃ y 2,3-Cl₂;
n es un número igual a 1, 2 ó 3.





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/ES 94/00116

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 6 C07D417/12 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 441 736 (ALTER) 14 August 1991 see the whole document -----	1-7
A	EP,A,0 253 092 (ALTER) 20 January 1988 see the whole document -----	1-7

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 March 1995

Date of mailing of the international search report

- 9. 03. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Kissler, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 94/00116

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-441736	14-08-91	DE-C- 4003541	08-08-91
		CA-A- 2035704	07-08-91
		JP-A- 4211080	03-08-92

EP-A-253092	20-01-88	DE-A- 3617976	14-01-88
		AT-B- 395011	25-08-92
		JP-C- 1725613	19-01-93
		JP-B- 4011547	28-02-92
		JP-A- 62289578	16-12-87
		US-A- 4782069	01-11-88
		ZA-A- 8703778	20-11-87

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solic internacional N°

PCT/ES 94/00116

A. CLASIFICACION DE LA INVENCIÓN
CIP 6 C07D417/12 A61K31/445

Según la clasificación internacional de patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BUSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
CIP 6 C07D

Otra documentación consultada además de la documentación mínima en la medida en que tales documentos forman parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, y cuando sea aplicable, términos de búsqueda utilizados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES

Categoría*	Identificación del documento, con indicación, cuando se adecuado, de los pasajes pertinentes	N° de las reivindicaciones pertinentes
A	EP,A,0 441 736 (ALTER) 14 Agosto 1991 ver el documento completo ----	1-7
A	EP,A,0 253 092 (ALTER) 20 Enero 1988 ver el documento completo -----	1-7

En la continuación del Recuadro C se relacionan documentos adicionales

Véase el Anexo de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

- | | |
|--|--|
| <p>"A" documento que define el estado general de la técnica, no considerado como particularmente pertinente</p> <p>"E" documento anterior, publicado ya sea en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a la misma</p> <p>"L" documento que puede plantear dudas sobre reivindicación(es) de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la especificada)</p> <p>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a un empleo, a una exposición o a cualquier otro tipo de medio</p> <p>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada</p> | <p>"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud, pero que se cita para comprender el principio o la teoría que constituye la base de la invención</p> <p>"X" documento de particular importancia; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implique actividad inventiva cuando se considera el documento aisladamente</p> <p>"Y" documento de especial importancia; no puede considerarse que la invención reivindicada implique actividad inventiva cuando el documento esté combinado con otro u otros documentos, cuya combinación sea evidente para un experto en la materia</p> <p>"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes</p> |
|--|--|

Fecha en la que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional
3 Marzo 1995

Fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional
- 9. 03. 95

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Funcionario autorizado
Kissler, B

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional N°

PCT/ES 94/00116

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP-A-441736	14-08-91	DE-C- 4003541	08-08-91
		CA-A- 2035704	07-08-91
		JP-A- 4211080	03-08-92

EP-A-253092	20-01-88	DE-A- 3617976	14-01-88
		AT-B- 395011	25-08-92
		JP-C- 1725613	19-01-93
		JP-B- 4011547	28-02-92
		JP-A- 62289578	16-12-87
		US-A- 4782069	01-11-88
		ZA-A- 8703778	20-11-87
