

ESPAÑA

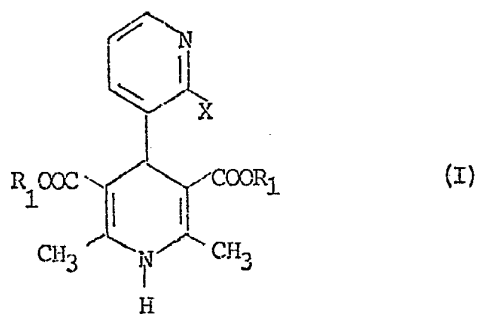
(19) ES	(11) NÚMERO 430302	(10) AI
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 9 agosto- 76	

PATENTE DE INVENCION

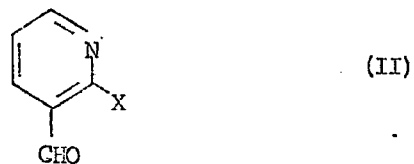
(30) PRIORIDADES:		
(31) NÚMERO 33501 45188	(32) FECHA 12 agosto 1.975 31 octubre 1.975	(33) PAIS Gran Bretaña Gran Bretaña
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(34) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D	(35) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
(52) TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 1,4-DIHDROPIRIDINAS		
(71) SOLICITANTE (S) HEXACHIMIE		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 128, rue Danbn, 92504 Rueil-Malmaison, Francia.		
(72) INVENTOR (ES) Jean-Marie Teulon; Bernard Schewisguth y Jean-Claude Cognacq Todos ellos de nacionalidad francesa, los cuales han cedido sus derechos a la entidad solicitante.		
(73) TITULAR (ES)		
(74) REPRESENTANTE D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1 Esta invención se refiere a un procedimiento de pre-
paración de 1,4-dihidropiridinas utilizables principalmente como
medicamentos anti-hipertensores y ansiolíticos.

5 Esta invención se refiere en efecto a un procedi-
miento de preparación de 1,4-dihidropiridinas de fórmula:



15 donde R_1 está seleccionado entre los radicales metilo y eti-
lo y X está seleccionado entre un átomo de cloro y el radical
SCH₃, caracterizándose dicho procedimiento por hacer reaccio-
nar un aldehído orto-sustituído de fórmula:



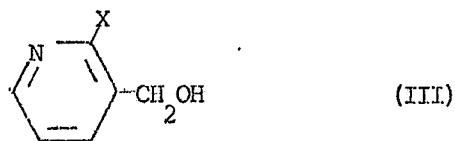
 con un acetilacetato de alquilo de fórmula CH₃-CO-CH₂-COOR₁,
siendo X y R₁ los definidos anteriormente, en un medio amonia
cal alcohólico o hidroalcohólico.

25 Por lo tanto, se puede poner en práctica el proce-
dimiento de la invención en un disolvente alcohólico como

1 etanol o metanol. En el seno de este disolvente se puede
obtener un medio amoniacal saturando dicho disolvente con
amoniac gaseoso o bien agregando a dicho disolvente una
solución acuosa concentrada de amoniaco, por ejemplo una
5 solución acuosa 1N o varias veces normal.

En una forma de realización preferida del procedi-
miento de la invención, se hace reaccionar un equivalente
del aldehido de fórmula (II) con dos equivalentes de acetil-
acetato de alquilo, en presencia de por lo menos un equiva-
lente de amoniaco en solución hidroalcohólica concentrada.
10

Los compuestos de fórmula (II) pueden obtenerse por
oxidación con oxidantes suaves como el bióxido de manganeso o
el reactivo de Sarett (complejo de piridina-anhídrico crómi-
co) de las 3-metanolpiridinas sustituidas en la posición 2,
de fórmula:
15



20 donde X tiene el significado dado anteriormente, en un di-
solvente orgánico como cloroformo, diclorometano y análogos.

Los compuestos de fórmula (III) pueden ser obteni-
dos por reducción de un ácido nicotínico sustituido en la po-
sición 2 o de su éster metílico o etílico, por acción de
25 agentes reductores clásicos como hidruro doble de aluminio y

1 litio o la mezcla de borohidruro potásico-cloruro de litio,
en un disolvente orgánico como éter o tetrahidrofurano.

Presentando toxicidades aguda y crónica muy pequeñas, los compuestos obtenidos por el procedimiento de la
5 invención y sus sales de adición farmacológicamente aceptables presentan propiedades farmacológicas especialmente interesantes y principalmente una acción intensa sobre el sistema cardiovascular.

En efecto, los compuestos obtenidos por el procedimiento de la invención presentan una actividad antihipertensora muy intensa a dosis muy pequeñas. La ilustración de las
10 propiedades hemodinámicas demuestra que dichos compuestos provocan un aumento considerable del caudal coronario por unidad de trabajo.

15 Dichos compuestos disminuyen las resistencias vasculares periféricas y coronarias y reducen la post-carga del corazón.

En terapéutica humana, estos compuestos pueden ser administrados por vía oral o parenteral. Pueden ser utilizados, por ejemplo, en el tratamiento de fondo de la angina
20 de pecho y de la hipertensión arterial a una dosis diaria de 5 a 100 mg.

Los medicamentos preparados a partir de dichos compuestos pueden presentarse en forma de píldoras dosificadas
25 por ejemplo a 20 mg y de ampollas inyectables dosificadas

1 a 10 mg.

Además, los compuestos de la invención presentan una relación de actividad farmacológica a toxicidad especialmente interesante, ya que han resultado especialmente estables con el tiempo y frente a la luz.

Otras ventajas y características de la invención se observarán mediante la lectura de los ejemplos siguientes dados a título ilustrativo.

EJEMPLO 1

10 4-(2-Cloro-3-piridil)-3,5-dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

Fórmula I

$R_1 = Et$

$X = Cl$

Se lleva a reflujo durante 8 horas una solución de 15 g de 2-cloro-nicotinaldehído, 15 ml de amoníaco concentrado y 27,5 g de acetoacetato de etilo en 80 ml de etanol.

A continuación la mezcla de reacción se deja a la temperatura ambiente durante una noche.

Los cristales formados se filtran y se lavan cuidadosamente con isopropanol.

Así se obtienen 20 g de 4-(2-cloro-3-piridil)-3,5-dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina en forma de cristales muy ligeramente amarillos; p.f. 206-208°C.

25

1

EJEMPLO 2

4-(2-Cloro-3-piridil)-3,5-dicarbometoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

Fórmula I

X = Cl

R₁ = Me

5

Siguiendo el método operatorio del Ejemplo 1 pero utilizando 14,5 g de 2-cloro-nicotinaldehído y 23,8 g de acetato de metilo, se obtienen 19,1 g de 4-(2-cloro-3-piridil)-3,5-dicarbometoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina en forma de cristales muy ligeramente amarillos; p.f. 262-264°C.

10

EJEMPLO 3

3-Metanol-2-tiometil-piridina

Fórmula III

X = S-CH₃

15

A una solución de 57,6 g de éster metílico del ácido 2-tiometil-nicotínico y 18,7 g de borohidruro potásico en 600 ml de tetrahidrofurano se agregan con agitación y poco a poco 14,9 g de cloruro de litio.

Una vez terminada la adición, la mezcla de reacción se lleva a reflujo durante 4 horas.

20

Después de enfriar, se agrega agua y hielo a la mezcla de reacción y los productos orgánicos se extraen con éter que se lava cuidadosamente con agua y se seca sobre sulfato sódico.

25

Después de evaporar el éter, se obtienen 45,5 g de 3-metanol-2-tiometil-piridina en forma de cristales blancos,

1 p.f. 60°C.

EJEMPLO 4

2-Tiometil-nicotinaldehido

Fórmula II X = S-CH₃

5 A una solución de 45,5 g de 3-metanol-2-tiometil-piridina en 1 litro de cloroformo se añaden con buena agitación y poco a poco 294 g de bióxido de manganeso. Una vez terminada la adición, se continúa agitando durante 6 horas a la temperatura ambiente y después se filtra sobre Cellite.

10 La evaporación del filtrado permite recuperar 44,9 g de 2-tiometil-nicotinaldehido en forma de cristales blancos, p.f. 45°C.

EJEMPLO 5

4-(2-Tiometil-3-piridil)-3,5-dicarbetoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina

15

Fórmula I R₁ = Et X = S-CH₃

Se lleva a reflujo durante 5 horas una solución de 10 g de 2-tiometil-nicotinaldehido, 7,85 ml de amoníaco concentrado y 17 g de acetilacetato de etilo en 30 ml de etanol.

20

Después de enfriar y agregar agua y hielo, la mezcla de reacción se extrae con éter que se lava cuidadosamente con agua y se seca sobre sulfato sódico. Después de evaporar el disolvente, se obtienen 13,6 g de cristales que se recristalizan en una mezcla de ciclohexano-éter 9:1, obteniéndose 25 8,6 g de 4-(2-tiometil-3-piridil)-3,5-dicarbetoxi-2,6-dimetil-

1 1,4-dihidropiridina en forma de cristales blancos, p.f. 140°C.

EJEMPLO 6

4-(2-Tiometil-3-piridil)-3,5-dicarbometoxi-2,6-dimetil-1,4-
dihidropiridina

5 Fórmula I $R_1 = \text{Me}$ $X = \text{S-CH}_3$

 Siguiendo el Ejemplo 5 pero utilizando 17 g de 2-tiometil-nicotinaldehido y 26 g de acetilacetato de metilo, se obtienen 15 g de 4-(2-tiometil-3-piridil)-3,5-dicarbometoxi-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridina en forma de cristales blancos, p.f. 170°C.

EJEMPLO 7

 En este ejemplo se ilustran las propiedades hemodinámicas cardiovasculares de los compuestos de la invención.

15 Se anestesian con mebubarbital sódico (30 mg/kg por vía intravenosa) unos perros de cualquier clase, machos o hembras, y se ventilan artificialmente mediante una bomba Pesty RPP (marca registrada). Son suplementados con oxígeno.

 Se mide:

- 20 - la presión carotidiana sistólica (P. sist.) y diastólica (P. diast.);
- la frecuencia cardiaca (F.C.);
- el caudal de la aorta ascendente (C. Ao.);
- el caudal de la arteria circunfleja (C. Co.);

 Se calcula:

- 25 - la presión arterial media (mm Hg) (P. med.) = Presión dias

- 1 tólica + $(0,43 \times \text{presión diferencial})$;
- el trabajo ventricular izquierdo (kgm/min.) (WVI) = caudal aórtico (l/min.) x presión arterial media (mm Hg) x $13,5 \times 1,055 \times 10^{-3}$;
 - 5 - la resistencia vascular periférica (mm Hg/l/min.) (R.V.P.) = presión arterial media (mm Hg)/caudal aórtico (l/min.);
 - el volumen de eyección sistólica (ml) (VES) = caudal aórtico (ml/min.)/frecuencia cardiaca (latidos/min.);
 - la resistencia vascular coronaria (mm Hg/ml/min) (R.VCo) =
 - 10 presión arterial media (mm Hg)/caudal coronario (ml/min.);
 - el caudal coronario por latido (C.Co/lat.) = caudal coronario (ml/min.)/frecuencia cardiaca (latidos/min.);
 - el caudal coronario por unidad de trabajo ventricular izquierdo (C.Co/UWVI) = caudal coronario (ml/min.)/trabajo ventricular izquierdo (kgm/min.).
 - 15

Las señales son amplificadas y registradas sobre un Dynograph Beckman (marca registrada). Los productos se inyectan por vía intravenosa (vena safena). La Tabla I dada a continuación resume los porcentajes de las variaciones observadas

20 en el acmé de la vasodilatación coronaria (C.Co.) y la hipotensión (P.A.) y la duración de acción de los derivados de los Ejemplos 1, 2, 5 y 6.

25

TABLE I

Ej. No. perros	Número de Dosis, g./kg.	P. Sist.		P. diast.		P. med.		F.C.		C. Ao.		C.Co.		
		Δ%	Δ%	Δ%	Δ%	Δ%	Δ%	Δ%	Δ%	Δ%	Δ%	Δ%	Δ%	
1	5	C.Co.	-10±1,8	-18±0,9	-14±0,9	0±1,8	+17±3,6	+6±12,4						
		P.A.	-12±2,3	-32±7,1	-22±4,1	0±2,0	+25±6,8	+39±13,2						
	20	C.Co.	-12±4,1	-21±3,7	-17±4,0	-4±1,1	+10±3,5	+87±25,4						
		P.A.	-20±2,5	-49±6,4	-34±2,1	-6±1,4	+28±14,1	+43±30,7						
2	5	C.Co.	-5±1,0	-13±1,8	-8±0,7	-1±0,6	+2±1,5	+41±5,2						
		P.A.	-8±1,9	-18±0,9	-13±1,5	+1±0,7	+8±2,1	+26±8,4						
	20	C.Co.	-12±1,5	-21±1,1	-16±1,5	-1±0,7	0±1,5	+54±3,6						
		P.A.	-20±3,3	-36±2,7	-28±2,5	+1±0,7	+4±1,9	+18±18,3						
5	5	C.Co.	-4±0,6	-10±2,7	-12±0,9	-2±1,9	+11±1,2	+51±6,8						
		P.A.	-1±0,9	-24±5,8	-12±2,7	+4±1,3	+30±6,3	+46±14,0						
	20	C.Co.	-10±1,5	-31±3,9	-20±2,2	-6±1,5	+4±2,6	+66±4,4						
		P.A.	-10±2,7	-45±3,6	-27±1,2	-3±1,6	+29±2,6	+47±10,0						
6	5	C.Co.	-4	-6	-5	-2	+7	+29						
		P.A.	-13	-22	-17	+2	+20	+12						
	20	C.Co.	-16	-19	-14	-4	+6	+92						
		P.A.	-29	-44	-36	0	+28	+25						

1

5

10

15

20

25

TABLA I

Ej. n°	Número de perros	Dosis, g/kg	AcMÉ	P. Sist. $\Delta\%$	P. diast. $\Delta\%$	P. med. $\Delta\%$	F.C. $\Delta\%$
1	5	5	C.Co.	-10±1,8	-18±0,9	-14±0,9	0±1,8
			P.A.	-12±2,3	-32±7,1	-22±4,1	0±2,0
		20	C.Co.	-12±4,1	-21±3,7	-17±4,0	-4±1,1
			P.A.	-20±2,6	-49±6,4	-34±2,1	-6±1,4
2	3	5	C.Co.	-5±1,0	-13±1,8	-8±0,7	-1±0,6
			P.A.	-8±1,9	-18±0,9	-13±1,5	+1±0,7
		20	C.Co.	-12±1,5	-21±1,1	-16±1,5	-1±0,7
			P.A.	-20±3,3	-36±2,7	-28±2,5	+1±0,7
5	5	5	C.Co.	-4±0,6	-19±2,7	-12±0,9	-2±1,9
			P.A.	-1±0,9	-24±5,8	-12±2,7	+4±1,3
		20	C.Co.	-10±1,5	-31±3,9	-20±2,2	-6±1,5
			P.A.	-10±2,7	-45±3,6	-27±1,2	-3±1,6
6	1	5	C.Co.	-4	-6	-5	-2
			P.A.	-13	-22	-17	+2
		20	C.Co.	-16	-19	-14	-4
			P.A.	-29	-44	-36	0

TABLA I

<u>Acme</u>	<u>P. Sist.</u> <u>Δ%</u>	<u>P. diast.</u> <u>Δ%</u>	<u>P. med.</u> <u>Δ%</u>	<u>F.C.</u> <u>Δ%</u>	<u>C. Ao.</u> <u>Δ%</u>	<u>C.Co.</u> <u>Δ%</u>
C.Co.	-10±1,8	-18±0,9	-14±0,9	0±1,8	+17±3,6	+64±12,4
P.A.	-12±2,3	-32±7,1	-22±4,1	0±2,0	+25±6,8	+39±13,2
C.Co.	-12±4,1	-21±3,7	-17±4,0	-4±1,1	+10±3,5	+87±25,4
P.A.	-20±2,6	-49±6,4	-34±2,1	-6±1,4	+28±14,1	+48±30,7
C.Co.	-5±1,0	-13±1,8	-8±0,7	-1±0,6	+2±1,5	+41±5,2
P.A.	-8±1,9	-18±0,9	-13±1,5	+1±0,7	+8±2,1	+26±8,4
C.Co.	-12±1,5	-21±1,1	-16±1,5	-1±0,7	0±1,5	+54±3,6
P.A.	-20±3,3	-36±2,7	-28±2,5	+1±0,7	+4±1,9	+18±18,3
C.Co.	-4±0,6	-19±2,7	-12±0,9	-2±1,9	+11±1,2	+51±6,8
P.A.	-1±0,9	-24±5,8	-12±2,7	+4±1,3	+30±6,3	+46±14,0
C.Co.	-10±1,5	-31±3,9	-20±2,2	-6±1,5	+4±2,6	+66±4,4
P.A.	-10±2,7	-45±3,6	-27±1,2	-3±1,6	+29±2,6	+47±10,0
C.Co.	-4	-6	-5	-2	+7	+29
P.A.	-13	-22	-17	+2	+20	+12
C.Co.	-16	-19	-14	-4	+6	+92
P.A.	-29	-44	-36	0	+28	+25

TABLA I (continuación)

Ej. número de perforos	WVI %	V.P. %	VNS %	RV Co. %	CCo/lat. Δ %	CCo/UWVI Δ %	Duración de la acción en min.
1	0 ± 4,2	- 0 ± 1,6	+17 ± 3,9	-46 ± 4,3	+65 ± 15,0	+65 ± 15,7	5
	-3 ± 8,8	- 7 ± 4,2	+24 ± 5,7	-43 ± 4,2	+39 ± 14,0	+47 ± 17,6	
	-8 ± 2,3	- 4 ± 5,8	+15 ± 3,7	-51 ± 8,4	+94 ± 27,2	+106 ± 32,2	10
	-13 ± 9,7	- 9 ± 3,4	+42 ± 11,1	-49 ± 8,2	+57 ± 32,0	+ 75 ± 37,5	
	-7 ± 0,7	-11 ± 1,8	+4 ± 0,9	-35 ± 3,0	+43 ± 4,6	+51 ± 5,2	3
2	-6 ± 0,9	- 9 ± 2,9	+7 ± 1,5	-30 ± 4,1	+25 ± 8,6	+33 ± 8,5	
	-16 ± 1,7	- 6 ± 2,4	+4 ± 1,9	-46 ± 1,7	+56 ± 3,2	+84 ± 2,3	6
	-25 ± 3,5	-10 ± 1,8	+3 ± 2,5	-36 ± 9,3	+17 ± 18,9	+56 ± 17,7	
5	-2 ± 2,3	- 7 ± 0,4	+13 ± 2,6	-41 ± 2,2	+54 ± 5,8	+54 ± 4,7	4
	+14 ± 4,5	-12 ± 4,4	+25 ± 5,9	-38 ± 5,2	+40 ± 10,7	+27 ± 7,7	
	-17 ± 8,1	- 3 ± 2,6	+11 ± 2,9	-52 ± 1,5	+77 ± 5,4	+101 ± 7,5	7
	-6 ± 3,2	- 4 ± 0,6	+33 ± 2,2	-49 ± 2,9	+51 ± 10,3	+55 ± 7,8	
	+1	-11	+ 8	-27	+32	+28	2
6	-1	- 1	+18	-26	+10	+13	
	-9	- 9	+10	-55	+99	+112	5
	-18	- 5,0	+28	-49	+25	+53	

POOR QUALITY

TABLA I (continuación)

Ej. n°	Número de perros	WVI Δ%	R.V.P. Δ%	VES Δ%	RV.Co. Δ%	CCo/lat. Δ%	CCo./UWVI Δ%
1	5	0 ± 4,2	-26 ± 1,6	+17 ± 3,9	-46 ± 4,3	+65 ± 15,0	+65 ± 15,7
		-3 ± 8,8	-57 ± 4,2	+24 ± 5,7	-43 ± 4,2	+39 ± 14,0	+47 ± 17,6
		-8 ± 2,3	-24 ± 5,8	+15 ± 3,7	-51 ± 8,4	+94 ± 27,2	+106 ± 32,2
		-13 ± 9,7	-19 ± 3,4	+42 ± 11,1	-49 ± 8,2	+57 ± 32,0	+75 ± 37,5
2	3	-7 ± 0,7	-11 ± 1,8	+4 ± 0,9	-35 ± 3,0	+43 ± 4,6	+51 ± 5,2
		-6 ± 0,9	-19 ± 2,9	+7 ± 1,5	-30 ± 4,1	+25 ± 8,6	+33 ± 8,5
		-16 ± 1,7	-16 ± 2,4	+4 ± 1,9	-46 ± 1,7	+56 ± 3,2	+84 ± 2,3
5	5	-25 ± 3,5	-20 ± 1,8	+3 ± 2,5	-36 ± 9,3	+17 ± 18,9	+56 ± 17,7
		-2 ± 2,3	-21 ± 0,4	+13 ± 2,6	-41 ± 2,2	+54 ± 5,8	+54 ± 4,7
		+14 ± 4,5	-32 ± 4,4	+25 ± 5,9	-38 ± 5,2	+40 ± 10,7	+27 ± 7,7
6	1	-17 ± 8,1	-23 ± 2,6	+11 ± 2,9	-52 ± 1,5	+77 ± 5,4	+101 ± 7,5
		-6 ± 3,2	-44 ± 0,6	+33 ± 2,2	-49 ± 2,9	+51 ± 10,3	+55 ± 7,8
6	1	+1	-11	+8	-27	+32	+28
		-1	-31	+18	-26	+10	+13
		-9	-19	+10	-55	+99	+112
		-18	-50	+28	-49	+25	+53

TABLA I (continuación)

P.	VES $\Delta\%$	RV.Co. $\Delta\%$	CCo/lat. $\Delta\%$	CCo./UWVI $\Delta\%$	Duración de la acción en min.
1,6	+17±3,9	-46±4,3	+65±15,0	+65±15,7	5
4,2	+24±5,7	-43±4,2	+39±14,0	+47±17,6	
5,8	+15±3,7	-51±8,4	+94±27,2	+106±32,2	10
3,4	+42±11,1	-49±8,2	+57±32,0	+75±37,5	
1,8	+4±0,9	-35±3,0	+43±4,6	+51±5,2	3
2,9	+7±1,5	-30±4,1	+25±8,6	+33±8,5	
2,4	+4±1,9	-46±1,7	+56±3,2	+84±2,3	6
±1,8	+3±2,5	-36±9,3	+17±18,9	+56±17,7	
±0,4	+13±2,6	-41±2,2	+54±5,8	+54±4,7	4
±4,4	+25±5,9	-38±5,2	+40±10,7	+27±7,7	
±2,6	+11±2,9	-52±1,5	+77±5,4	+101±7,5	7
±0,6	+33±2,2	-49±2,9	+51±10,3	+55±7,8	
	+8	-27	+32	+28	2
	+18	-26	+10	+13	
	+10	-55	+99	+112	5
	+28	-49	+25	+53	

EJEMPLO 8

1 En este ejemplo se ilustra la acción antihipertensora en la rata despierta, genéticamente hipertensa, de los derivados de la invención.

5 Se mide la presión arterial sistólica de las ratas macho genéticamente hipertensas (variedad Okamoto), de 14 a 20 semanas, por vía no sangrante al nivel de la arteria caudal mediante un electrosfígmógrafo PE300 Narco Biosystem (marca registrada).

10 La frecuencia cardíaca se calcula a partir de las señales de presión arterial sistólica.

Los animales se introducen en un recinto termostatisado a 30°C antes de cada medida.

15 Las medidas se realizan antes y después de la administración de los productos de los diferentes ejemplos. Los productos son administrados por vía intraperitoneal y se suspenden en agua mediante Tween.

20 La siguiente Tabla II contiene los porcentajes de variación de la presión arterial sistólica y de la frecuencia cardíaca, obtenidos a diferentes tiempos después de la inyección de los productos con relación a la primera medida testigo.

25

TABLA II

Ej. n°	Dosis, mg/kg IP	% de variación de la presión arterial sistólica		% de variación de la frecuencia cardíaca			
		T + 30 min.		T + 60 min.			
		T + 24 h.	T + 30 min.	T + 60 min.	T + 24 h.		
1	0	-10±2,42	-8±1,49	-2±2,08	-1±2,86	-1±3,03	0±2,89
	5	-24±3,82	-13±2,84	-5±2,39	+7±5,35	-1±2,81	+2±3,05
	10	-33±2,75	-20±2,53	-5±2,23	+12±6,93	+2±4,23	-1±2,29
	20	-37±3,85	-30±1,98	0±2,71	+18±4,59	+15±4,54	+2±1,96
2	20	-25±4,20	-15±2,91	-7±4,02	-7±6,12	-7±6,12	-10±4,05
	0	-12±1,02	-5±1,94	-7±3,07	-5±1,82	-3±2,51	-5±2,27
5	5	-20±2,53	-11±1,99	-11±2,90	+3±4,48	-2±3,76	-3±2,35
	10	-34±2,53	-22±2,80	-6±3,04	+16±3,71	+3±2,61	-1±1,87
	20	-49±2,57	-36±2,96	-7±2,65	+21±3,21	+15±4,22	-1±2,22
	6	20	-15±3,06	-6±2,47	-3±2,79	+1±1,71	0±1,85

1

5

TABLA II

Ej. n°	Dosis, mg/kg IP	% de variación de la presión arterial sistólica			% de variación card:	
		T + 30 min.	T + 60 min.	T + 24 h.	T + 30 min.	T +
1	0	-10±2,42	-8±1,49	-2±2,08	-1±2,86	
	5	-24±3,92	-13±2,84	-5±2,39	+7±5,35	
	10	-33±2,75	-20±2,53	-5±2,23	+12±6,93	
	20	-37±3,55	-30±1,98	0±2,71	+18±4,59	+
2	20	-25±4,30	-15±2,91	-7±4,02	-7±6,12	
	0	-12±1,62	-5±1,94	-7±3,07	-5±1,82	
5	5	-20±2,53	-11±1,99	-11±2,90	+3±4,48	
	10	-34±2,63	-22±2,80	-6±3,04	+16±3,71	
	20	-49±2,57	-36±2,96	-7±2,65	+21±3,21	
6	20	-15±3,06	-6±2,47	-3±2,79	+1±1,71	

10

15

20

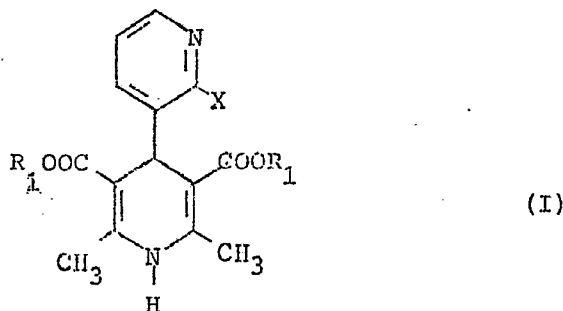
25

TABLA II

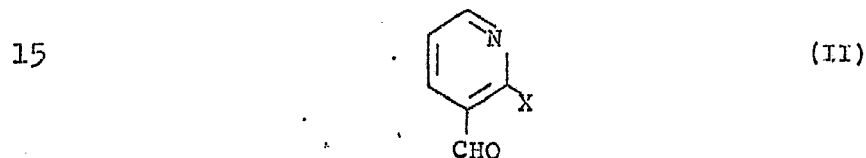
	Variación de la presión sistólica		% de variación de la frecuencia cardíaca		
	min. T + 60 min.	T + 24 h.	T + 30 min.	T + 60 min.	T + 24 h.
2	-8±1,49	-2±2,08	-1±2,86	-1±3,03	0±2,89
2	-13±2,84	-5±2,39	+7±5,35	-1±2,81	+2±3,05
5	-20±2,53	-5±2,23	+12±6,93	+2±4,23	-1±2,29
5	-30±1,98	0±2,71	+18±4,59	+15±4,54	+2±1,96
0	-15±2,91	-7±4,02	-7±6,12	-7±6,12	-10±4,05
2	-5±1,94	-7±3,07	-5±1,82	-3±2,51	-5±2,27
3	-11±1,99	-11±2,90	+3±4,48	-2±3,76	-3±2,35
3	-22±2,80	-6±3,04	+16±3,71	+3±2,61	-1±1,87
7	-36±2,96	-7±2,65	+21±3,21	+15±4,22	-1±2,22
6	-6±2,47	-3±2,79	+1±1,71	0±1,85	+1±1,99

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de 1,4-dihidropiridinas de fórmula:



donde R_1 está seleccionado entre los radicales metilo y etilo y X está seleccionado entre un átomo de cloro y el radical SCH_3 , cuyo procedimiento se caracteriza por hacer reaccionar un aldehído orto-sustituído de fórmula:



con un acetilacetato de alquilo de fórmula $CH_3-CO-CH_2-COOR_1$, donde X y R_1 tienen el significado dado anteriormente, en un medio amoniacal alcohólico o hidroalcohólico.

20 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque dicho medio amoniacal se obtiene saturando un disolvente alcohólico con amoníaco gaseoso o bien agregando a dicho disolvente una solución acuosa concentrada de amoníaco.

25

1

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque el disolvente alcohólico es metanol o etanol.

5

4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por hacer reaccionar un equivalente del aldehído de fórmula (II) con dos equivalentes de acetilacetato de alquilo, en presencia de por lo menos un equivalente de amoniaco en solución hidroalcohólica concentrada.

10

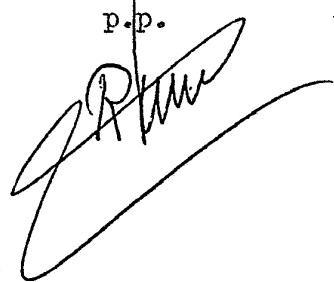
5.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE 1,4-DIHIIDROPIRIDINAS.

15

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de quince páginas mecanografiadas

20

Madrid, 9 agosto 1.976
BERNARDO UNGRIA
P.P.



25