



ESPAÑA

19 ES	11	408462	13 A1
21	22	FECHA DE PRESENTACION	
		31-MARZO-1978	

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
36101/1976	2-4-1976	JAPON
82458/1976	13-7-1976	JAPON
83522/1976	15-7-1976	JAPON

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	CO 7D	Nº 457.421 de 31-3-77

54 TITULO DE LA INVENCION
" UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDINA "

71 SOLICITANTE (ES)
CHUGAI SAIYAKU KABUSHIKI KAISHA

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
No. 5-1, 5-chome, Ukima, Kita-ku, Tokyo - JAPON

72 INVENTOR (ES)
Hiroyuki Nagano; Takashi Mori; Sakae Takaku; Isao Matsunaga; Tatsuo Kujirai; Toshichika Ogasawara; Shigeru Sugano y Minoru Shindo, todos de nacionalidad japonesa.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

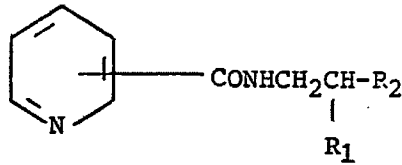
CM.-

1

RESUMEN DE LA INVENCION

Un compuesto representado por la fórmula

5



10

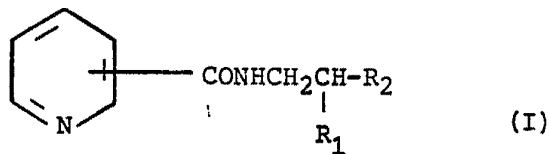
donde R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son los definidos más adelante, un procedimiento para la preparación del compuesto y una composición farmacéutica para el tratamiento de las enfermedades circulatorias que contiene el compuesto.

COMPENDIO DE LA INVENCION

15

Esta invención se refiere a nuevos derivados de piridina, a un procedimiento para la preparación de los mismos y a composiciones farmacéuticas. Más especialmente, esta invención se refiere a derivados de piridina representados por la fórmula:

20



25

donde R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo inferior u -ONO<sub>2</sub> y R<sub>2</sub> es -ONO<sub>2</sub> o -CH<sub>2</sub>ONO<sub>2</sub> o sus sales; a un procedimiento para su preparación y a composiciones farmacéuticas que contienen los derivados o sus sales.

30

Algunos derivados del ácido nicotínico o de la nicotinamida han sido citados en algunas referencias, por ejemplo en la patente japonesa 1624/1976, en las patentes estadounidenses 3.092.634 y 3.168.438 y en "Mie Medical Journal" vol. 16 (3), págs. 207-211 (1967). En la patente japonesa se describe la preparación de los derivados de ésteres ni-

1 cotínicos por reacción de 1-nicotinil-glicerina o de 1-ni-  
cotinil-2,3-isopropiliden-glicerina con ácido nítrico fuman-  
te, para obtener el 2,3-dinitrato de 1-nicotinil-glicerina  
5 y después conversión del compuesto en su compuesto de adi-  
ción de dioxano, que ejerce actividad vasodilatadora coro-  
naria.

En las patentes estadounidenses 3.092.634 y 3.168.438  
se indica que el éster bis-nítrico de la N,N-bis( $\beta$ -hidroxi-  
etil)nicotinamida, que ejerce una acción vasodilatadora co-  
ronaria, se prepara por reacción del éster nítrico de la  
10 dietanolamina con el cloruro del ácido nicotínico.

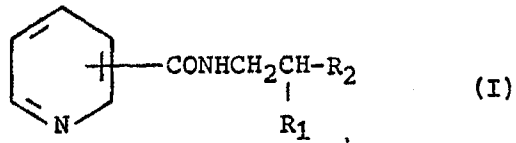
Sin embargo, los compuestos citados ejercen una ac-  
ción a corto plazo o una acción adversa sobre la presión  
sanguínea o función cardiaca y, por lo tanto, no son sufi-  
15 cientes como droga estimulante del sistema circulatorio,  
por ejemplo en el caso de la isquemia cardiaca. En estas  
circunstancias, es deseable la puesta a punto de un droga  
ideal.

En "Mie Medical Journal", vol. 16 (3), págs. 207-  
20 211 (1967), se menciona el 2-nicotinamido-etanol. Sin embar-  
go, este compuesto se cita simplemente como compuesto de  
ensayo de la acción antitumoral y en la publicación no se  
cita ninguna acción farmacológica notable.

Los autores de esta invención han investigado y ensa-  
25 yado durante largo tiempo para encontrar un compuesto útil  
para las enfermedades circulatorias y finalmente completaron  
esta invención.

La invención se refiere a compuestos representados  
30 por la fórmula:

1



5

donde  $R_1$  y  $R_2$  son los definidos anteriormente y sus sales, a un procedimiento para su preparación y a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos o sus sales.

10

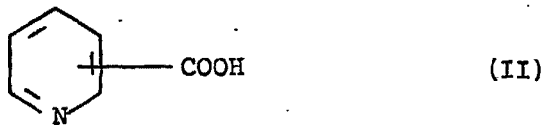
Los compuestos de esta invención o sus sales son nuevos y ejercen acciones mejoradas en el tratamiento de las enfermedades circulatorias, tales como acción vasodilatadora coronaria, acción antihipertensora, acción antiarrítmica, acción anticoagulante y acción vasodilatadora periférica y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de la isquemia cardiaca, como droga antihipertensora, como droga anticoagulante, como droga antiarrítmica y como vasodilatadores periféricos, incluida la vasodilatación cerebral y la vasodilatación renal.

15

20

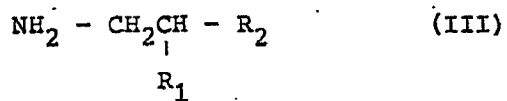
De acuerdo con esta invención, los compuestos de fórmula (I) pueden ser preparados por uno de los siguientes métodos:

(1) Se hace reaccionar un compuesto de fórmula



25

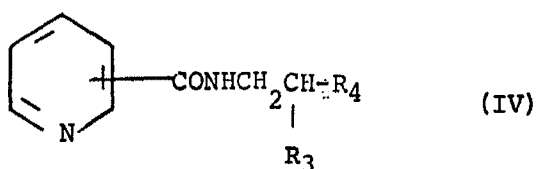
o su derivado funcional en el grupo carboxilo con un compuesto de fórmula



30

donde  $R_1$  y  $R_2$  son los definidos anteriormente o con su derivado funcional en el grupo amino y

1 (2) Se hace reaccionar con un agente nitrante un com-  
puesto de fórmula



donde  $R_3$  es hidrógeno, alquilo inferior o hidroxilo y  $R_4$  es hidroxilo o  $-CH_2OH$ .

10 Los derivados funcionales de los compuestos (II) en el grupo carboxilo son, por ejemplo, los haluros, los anhídridos, las amidas, los ésteres activos y similares. Los derivados normalmente utilizados son los cloruros, las azidas, los anhídridos como los obtenidos a partir de 2 moles del compuesto (II) y los anhídridos del compuesto con otro ácido, por ejemplo ácidos dialquilsulfónicos, ácido fenilsulfónico, ácido difenilsulfónico, ácido bencilsulfónico, ácidos sulfónicos halogenados, ácidos dialquilsulfonosos, ácido sulfuroso, ácido tiosulfónico, ácido sulfónico, ácidos alquilsulfónicos, ácidos grasos como ácido pivalico, ácido pentanoico, ácido isopentanoico, ácido 2-etilbutanoico o ácido tricloroacético o ácidos carboxílicos aromáticos como ácido benzoico; amidas, por ejemplo amidas con imidazol, imidazol 4-sustituido, dimetilpirazol, triazol o tetrazol y ésteres, por ejemplo éster cianometílico, éster 4-nitrofenílico, éster 2,4-dinitrofenílico, éster tricloro fenílico, éster pentacloro fenílico, éster metanosulfonilfenílico, éster fenilazofenílico, éster feniltio, éster 4-nitrofeniltio, éster p-cre-siltio, éster carboximetiltio, éster piranílico, éster piridílico, éster 8-quinoliltio y ésteres con N,N-dimetilhidroxilamina, 1-hidroxil-2-(1H)-piridona, N-hidroxisuccinimida o N-

15  
20  
25  
30

1 hidroxiftalimida.

5 Los compuestos de partida (III) pueden ser utilizados como forma activa en el grupo amino que puede ser activado utilizando tricloruro de fósforo, clorofosfito de etilo, clorofosfito de metilo o similares.

10 El procedimiento definido en el método (1) anterior puede ser llevado a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar un derivado reactivo del compuesto (II) en el grupo carboxilo con el compuesto (III) para condensarlos a una temperatura comprendida entre -10 y 50°C, preferiblemente entre 0 y 10°C, durante 0,5 a 4 horas. Los disolventes que pueden utilizarse para esta reacción son agua, benceno, tolueno, tetra-  
15 hidrofurano, éter dietílico, dioxano, dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno, acetonitrilo, acetona, tetracloruro de carbono, acetato de etilo y similares. Puede utilizarse un acelerante de la reacción de condensación, por ejemplo sustancias básicas inorgánicas como hidróxidos, carbonatos o acetatos de metales alcalinos o alcalino-térreos, tales como acetato sódico, carbonato sódico, acetato potásico, carbonato potásico, hidróxido sódico, acetato cálcico  
20 o carbonato cálcico o compuestos amínicos como piridina, trietilamina, dimetilanilina, picolina o similares.

25 La reacción de condensación de los compuestos (II) con los compuestos (III) cuyo grupo amino ha sido activado con tricloruro de fósforo, clorofosfito de etilo, clorofosfito de metilo o similares puede ser llevada a cabo convenientemente a temperaturas comprendidas entre la ambiente y la de reflujo del disolvente utilizado, durante 0,5 a 3 horas. El disolvente habitualmente empleado en esta invención puede  
30 ser un disolvente neutro, como benceno, tolueno, xileno, dioxo

1 no o tetrahidrofurano o un disolvente básico como piridina,  
trietilamina, dimetilamina, dimetilanilina o picolina.  
Cuando se utiliza un disolvente neutro, es preferible agre  
gar un compuesto amínico como piridina, trietilamina, dime  
5 tilanilina, picolina o similares.

En otra realización de la invención, los compuestos  
(II) pueden reaccionar con los compuestos (III) en un disol  
vente inerte, en presencia de un acelerante de la formación  
de amidas, por ejemplo un compuesto imídico como N,N'-dici  
10 clohexilcarbodiimida, N-ciclohexil-N'-morfolinoetilcarbodi  
imida, N,N'-dietilcarbodiimida o similares; un compuesto  
imínico como difenilceten-N-ciclohexilimina, pentameten  
ceten-N-ciclohexilimina o similares o un fosfato o fosfito  
como fosfito de trietilo, polifosfato de etilo, polifosfato  
15 de isopropilo o similares, a las temperaturas comprendidas  
entre la ambiente y la de reflujo del disolvente utilizado,  
durante 1 a 5 horas. El disolvente inerte que puede utili  
zarse en esta reacción puede ser, por ejemplo, benceno, to  
lueno, tetrahidrofurano, cloroformo, dioxano, acetonitrilo  
20 y dimetilformamida.

La reacción definida en el Método (2) puede ser lle  
vada a cabo haciendo reaccionar el compuesto (IV) con un  
agente nitrante, en un disolvente inerte como cloroformo,  
diclorometano o similares, a una temperatura comprendida  
25 entre -5°C y la temperatura ambiente, durante 1 a 3 horas.  
El agente nitrante que puede utilizarse generalmente en esta  
reacción es el ácido nítrico fumante, cloruro de nitrilo o  
similares.

Los compuestos (I) preparados por el Método (1) o  
30 por el Método (2) pueden convertirse en sus sales de adición  
de ácidos orgánicos o inorgánicos, como hidrocclururos, nitra

1           tos, oxalatos, p-toluensulfonatos, maleatos o similares.

5           Los derivados de piridina (I) de esta invención pueden ser formulados por técnicas convencionales en composiciones farmacéuticas en forma de tabletas, gránulos, polvos, cápsulas, suspensiones, inyecciones parenterales, supositorios o similares. Para la preparación de tabletas, polvos, gránulos o cápsulas llenadas con polvos o gránulos, los compuestos de esta invención pueden mezclarse con uno o más vehículos farmacéuticos como lactosa, almidón, manitol, caolín, celulosa cristalina, talco, carbonato cálcico, estearato magnésico o similares. Para la preparación de cápsulas blandas llenadas con un preparado líquido, los compuestos de esta invención pueden disolverse en un aceite. Estos compuestos también pueden suspenderse en una solución acuosa de 10           goma arábiga o de sacarosa, ajustando el pH. Por otra parte, los compuestos pueden mezclarse con manitol para hacerlos adecuados para la inyección parenteral.

15           Los derivados de piridina de esta invención pueden encontrarse en cualquier forma de la composición farmacéutica en cantidad suficiente para presentar las acciones que permiten el tratamiento o la prevención de las enfermedades circulatorias pero que no presentan ningún efecto adverso cuando son administrados. Una dosis unitaria como una tableta o una cápsula puede contener habitualmente de 5 a 20 mg del compuesto activo, cuando la composición se administra por vía oral. Cuando la composición se administra por vía parenteral, la dosis unitaria, por ejemplo un vial, puede contener habitualmente alrededor de 1 a 10 mg del compuesto.

20           Se sobreentiende que las dosis reales cambian naturalmente con las condiciones del paciente individual en trata-  
25             
30

1 miento y, por lo tanto, deben ser específicamente determina  
das en uso. Sin embargo, una dosis diaria segura y conve-  
niente para adultos contiene habitualmente de 10 a 100 mg de  
compuesto activo, preferiblemente de 10 a 60 mg para la ad-  
ministración por vía oral y de 1 a 100 mg y preferiblemente  
5 de 1 a 50 mg en el caso de la inyección parenteral.

La Figura 1 es un gráfico que muestra el porcentaje  
de aumento del flujo sanguíneo coronario cuando se adminis-  
tran intravenosamente, de acuerdo con el Experimento 1, el  
compuesto preparado de acuerdo con el Ejemplo 1 o nitrogli-  
cerina.  
10

La Figura 2 es un gráfico que muestra la duración del  
aumento del flujo sanguíneo coronario cuando se administra  
intravenosamente, de acuerdo con el Experimento 1, el com-  
puesto del Ejemplo 1 o nitroglicerina.  
15

La Figura 3 es un gráfico que muestra la variación  
de la tensión del ventrículo izquierdo cuando se administra  
intravenosamente, de acuerdo con el Experimento 1, el com-  
puesto del Ejemplo 1 o nitroglicerina.  
20

La Figura 4 es un gráfico que muestra la variación  
del ritmo cardiaco cuando se administra intravenosamente,  
de acuerdo con el Experimento 1, el compuesto del Ejemplo 1  
o nitroglicerina.  
25

Las Figuras 5, 6 y 7 son gráficos que muestran la  
variación de los electrocardiogramas cuando se administra  
por vía intravenosa el compuesto del Ejemplo 1.  
30

La Figura 8 es un gráfico que muestra la variación  
de la presión sanguínea sistémica cuando se administra in-  
travenosamente, de acuerdo con el Experimento 1, el compues-  
to del Ejemplo 1 o nitroglicerina.

Las Figuras 9 y 10 son gráficos que muestran la va-

1 riación de la presión sanguínea sistémica cuando se administra intravenosamente, de acuerdo con el Experimento 1, el compuesto del Ejemplo 1.

5 Las Figuras 11 y 12 son gráficos que muestran la variación del flujo sanguíneo aórtico cuando se administra intravenosamente el compuesto del Ejemplo 1.

10 La Figura 13 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto del Ejemplo 1 sobre la coagulación de plaquetas causada por el adenosin-difosfato de acuerdo con el Experimento 7.

La Figura 14 es un gráfico que muestra el efecto del compuesto sobre la coagulación de plaquetas causada por el colágeno de acuerdo con el Experimento 7.

#### EXPERIMENTO 1

15 Se determinó la toxicidad aguda (DL<sub>50</sub>) del compuesto del Ejemplo 2 mediante el uso de ratas machos y hembras de la variedad SD (de 4 semanas de edad), que recibieron el compuesto por vía oral o intravenosa. Los valores de DL<sub>50</sub> frente a ratas machos y hembras oscilaron entre 1200 y 20 1300 mg/kg en la administración oral y entre 800 y 1000 mg/kg en la administración intravenosa.

#### EXPERIMENTO 2

25 Unos perros cruzados adultos, que habían sido anestesiados por administración intravenosa de 30-40 mg/kg de pentobarbital sódico, se sometieron a toracotomía bajo ventilación oxigenada mediante el uso del respirador de Bird y después se midieron diversos fenómenos físicos de la siguiente forma.

30 1) Flujo sanguíneo coronario (FSC)

Se conectó una sonda electromagnética para la medida

1 del flujo a una rama circunfleja o un origen de una rama descendente anterior de la arteria coronaria izquierda.

2) Presión de perfusión coronaria (PPC)

5 El catéter fino conectado a un transductor de presión se insertó en el lado distal de la sonda en la rama circunfleja de la arteria coronaria izquierda.

3) Flujo sanguíneo aórtico (FSA)

Se conectó al origen de la aorta una sonda electromagnética para la medida del flujo.

10 4) Tensión del ventrículo izquierdo (TVI)

Se cosió un aparato medidor de la tensión sobre la pared anterior del ventrículo izquierdo.

5) Presión sanguínea sistémica (PSS)

15 En la arteria femoral derecha se insertó un catéter conectado a un transductor de presión.

6) Ritmo cardíaco (RC)

El ritmo cardíaco se midió mediante un cardiotaquímetro utilizando una presión de impulsos como impulso disparador.

20 7) Electrocardiograma (ECG)

Se registro un electrocardiograma de acuerdo con un conductor unipolar en la superficie cardiaca, utilizando diferentes posiciones del electrodo en una porción de la pared anterior del ventrículo izquierdo.

25 Además de los ensayos 1 a 7 anteriores, algunos de los animales experimentales fueron sometidos a la medida del flujo sanguíneo renal (FSR) y del flujo sanguíneo femoral (FSF) conectando una sonda electromagnética para la medida del flujo a la arteria renal izquierda y a la arteria femoral izquierda.

30

1 El compuesto de ensayo del Ejemplo 1 se disolvió en  
solución salina fisiológica o en agua destilada y se admi-  
nistró por vía intravenosa, oral o sublingual. De la misma  
5 forma se administró nitroglicerina como droga de control  
activa para establecer comparaciones con el compuesto de  
ensayo.

Resultados

(I) Administración intravenosa

a) Variación del flujo sanguíneo coronario

10 El flujo coronario diastólico comenzó a aumentar 10-  
20 segundos después de la administración intravenosa del com-  
puesto de ensayo, con una dosis de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  o más. El flujo  
coronario sistólico fué aumentado con una dosis de 250  $\mu\text{g}/\text{kg}$   
15 o más, acompañado de una reducción transitoria inmediatamen-  
te después de la administración. El flujo coronario medio  
presentó un aumento persistente después de la administración  
del compuesto de ensayo.

20 El creciente grado de flujo coronario está mostrado  
en las Figuras 1 y 2 en función del porcentaje máximo de va-  
riación y de la duración frente a los valores antes de la  
administración.

25 La administración del compuesto de esta invención in-  
cluso a una dosis de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v. produjo un notable aumento  
del flujo coronario y a una dosis de 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v. produjo  
un aumento tan notable que parecía hiperemia reactiva. En  
este último caso, la duración del aumento del flujo coronario  
llegó a casi 3 horas. El efecto del compuesto de esta inven-  
ción fué superior al de la nitroglicerina, especialmente en  
30 la duración de la acción.

1

b) Variación de la tensión del ventrículo izquierdo

5

Como muestra la Figura 3, la tensión del ventrículo izquierdo experimentó una ligera reducción después de la administración intravenosa del compuesto del Ejemplo 1 a una dosis de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  o más. La reducción era casi equivalente a la de la nitroglicerina en los límites de dosis ensayados. Sin embargo, el porcentaje máximo de reducción fué del 33 % o menos incluso a una dosis de 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v.

10

c) Variación del ritmo cardiaco

15

Como muestra la Figura 4, el ritmo cardiaco casi no presentó ninguna variación cuando se administró el compuesto de esta invención a una dosis de hasta 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v. mientras que, a una dosis de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v. o más, presentó un ligero descenso proporcional a la dosis hasta llegar al 17 % a una dosis de 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v. Por el contrario, la administración de nitroglicerina a una dosis superior a 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v. aumentó el ritmo cardiaco.

20

d) Variaciones del electrocardiograma

Como muestran las Figuras 5 y 7, los intervalos PP y QTc fueron prolongados en función de la dosis mediante la administración intravenosa del compuesto del Ejemplo 1 con una dosis superior a 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mientras que el intervalo PQ casi no experimentó ninguna variación por administración de dosis hasta de 1000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v.

25

e) Variaciones de la presión sanguínea sistémica

30

Como muestran las Figuras 8, 9 y 10, la presión sanguínea sistémica presentó un notable descenso, en función de la dosis, por administración intravenosa del compuesto de ensayo a una dosis superior a 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . El efecto del compuesto sobre la presión sanguínea no fué tan intenso como el de

1 la nitroglicerina pero la duración fué mayor que la produci-  
da con nitroglicerina.

f) Variación del flujo sanguíneo aórtico

5 Como muestran las Figuras 11 y 12, el flujo sanguí-  
neo aórtico presentó un ligero aumento en función de la  
dosis por administración intravenosa del compuesto del Ejem-  
plo 1 a una dosis de 10 µg/kg o más. El porcentaje de aumen-  
to a una dosis de 500 µg/kg i.v. llegó a un máximo del 40 %  
pero la duración no fué tan importante como el grado de  
10 aumento en el flujo coronario.

g) Variación del flujo renal o femoral

15 Los flujos renal y femoral aumentaron a pesar de un  
descenso de la presión sanguínea sistémica por administra-  
ción intravenosa del compuesto del Ejemplo 1 a una dosis de  
100 a 250 µg/kg. Sin embargo, el aumento de los flujos re-  
nal y femoral fué menor que el del flujo coronario tanto  
en grado como en duración.

20 De los resultados aquí indicados, se deduce que los  
compuestos de esta invención ejercen un efecto de aumento  
sobre el flujo coronario muy superior al de la nitroglice-  
rina y, además, producen una disminución de la presión san-  
guínea, una reducción del ritmo cardiaco y una reducción de  
la tensión cardiaca, que no resultaron excesivas incluso a  
dosis elevadas.

25 Además, el hecho de que los compuestos de esta inven-  
ción no perturben la conducción de la excitación en el co-  
razón, como se demuestra en el intervalo PQ del electrocar-  
diograma no prolongado, indica que puede ser muy útil como  
droga para la isquemia cardiaca.

30 El compuesto puede ser utilizado como droga anti

1 hipertensora o como vasodilatador periférico debido a  
que ejerce una acción antihipertensora suave y de larga du-  
ración y una acción dilatadora de los vasos femoral y re-  
5 nal así como un efecto conveniente sobre la isquemia car-  
diaca.

(II) Administración oral y sublingual

El compuesto preparado según el Ejemplo 2 fué admi-  
nistrado sublingualmente a perros en forma de tableta que  
10 contenía 1-10 mg del compuesto. Unos 2 minutos después de la  
administración, aumentó visiblemente el flujo coronario. El  
compuesto a una dosis de 10 mg casi no produjo ningún cambio  
en la presión sanguínea sistémica, en la tensión cardiaca ni  
en el flujo aórtico. Por el contrario, la administración sub-  
15 lingual de una tableta conteniendo el hidrocioruro del com-  
puesto activo no produjo ningún aumento sustancial del flujo  
coronario. Cuando el compuesto preparado de acuerdo con los  
Ejemplos 1 o 2 en su forma libre o en forma de hidrocioruro  
se administró por vía intraduodenal a una dosis de 50 µg/kg  
20 o más, se observó un aumento visible y de larga duración del  
flujo coronario.

Según demuestran los resultados de los ensayos realiza-  
dos, los compuestos de esta invención pueden ser utilizados  
en forma de diversas preparaciones, por ejemplo para inyec-  
25 ción parenteral o en forma de cápsulas, tabletas, gránulos  
o polvos para administración oral o en una forma sublingual.  
Por el contrario, la nitroglicerina no es absorbida a tra-  
vés de la pared intestinal y, por lo tanto, solamente puede  
utilizarse la administración sublingual.

EXPERIMENTO 3

30 Unos perros mestizos adultos que habían sido anestesia

1 dos por administración intravenosa de 30-40 mg/kg de pento-  
barbital sódico fueron sometidos a toracotomía bajo ventila-  
ción oxigenada mediante el uso del respirador de Bird. Se  
5 insertó un catéter hacia una dirección proximal en una rama  
de un origen de la arteria coronaria izquierda y a través del  
catéter se inyectó un medio de contraste tal como Conlaxin  
H<sup>®</sup> o Angioconrei<sup>®</sup>. La variación morfológica de la arteria  
coronaria izquierda fué filmada utilizando una película de  
10 35 mm, antes y después de la inyección del compuesto. Del  
análisis se dedujo que la arteria coronaria había sido nota-  
blemente dilatada por administración intravenosa del compues-  
to de esta invención a una dosis de 100 µg/kg o más.

#### EXPERIMENTO 4

15 Se realizó la misma preparación que en el Experimento  
2, utilizando perros mestizos adultos anestesiados por inyec-  
ción intravenosa de pentobarbital sódico. La rama descenden-  
te anterior izquierda o rama circunfleja de la arteria coro-  
naria fué estricturada u ocluída mecánicamente en el lado  
20 distal de la porción que conectaba la sonda electromagnética  
para inducir experimentalmente el fenómeno isquémico cardia-  
co y después se observó el efecto del compuesto del Ejemplo  
1 sobre dicho fenómeno.

25 Bajo una estrictura incompleta, el flujo coronario  
aumentó ligeramente cuando se administró por vía intraveno-  
sa el compuesto del Ejemplo 1 a una dosis de 100 µg/kg o me-  
nos, mientras que disminuyó ligeramente cuando se administró  
a una dosis de más de 250 µg/kg. Después de la administra-  
ción del compuesto de esta invención, mejoró aparentemente  
30 la elevación ST del electrocardiograma en la porción isquémica  
cardíaca y, al mismo tiempo, también se observó recupera-

1  
5  
ción de la tensión ventricular en una parte isquémica. Bajo  
oclusión completa, el compuesto no mejoró la elevación ST  
ni la tensión ventricular en el punto central de la porción  
isquémica pero se observó una mejora en los puntos circun-  
dantes de la porción isquémica.

10  
Análogamente, cuando se administró por vía sublingual  
una tableta conteniendo 10 mg de la forma libre del compues-  
to preparado en el Ejemplo 2, aumentó el flujo coronario y  
mejoraron la elevación ST en el electrocardiograma y la re-  
ducción de la tensión ventricular.

#### EXPERIMENTO 5

15  
20  
(I) Un músculo papilar aislado de un cobaya se introdu-  
jo en un baño de órganos lleno de solución de Tyrode oxigena-  
da (Ca: 1,8 mM, K: 2,7 mM) a 30°C. Un extremo del músculo se  
fijó al baño para órganos y el otro extremo se conectó a un  
medidor de la tensión mediante un hilo. Se observó el efecto  
del compuesto del Ejemplo 1 sobre la fuerza de contracción  
del músculo comunicando un estímulo eléctrico (20V, 5 milise-  
gundos, 1 Hz) al músculo con un electrodo de Ag-AgCl. También  
se estudió la acción antagónica del compuesto contra el ion  
calcio o el isoproterenol.

25  
30  
De los resultados del ensayo se dedujo que la contrac-  
ción del músculo papilar inducida por el estímulo eléctrico  
era inhibida por la aplicación del compuesto de esta inven-  
ción a una concentración superior a 1 µg/ml y que el ion cal-  
cicio tenía un efecto antagónico contra dicha acción inhibidora.  
Por otra parte, cuando se aplicó isoproterenol a una concentra-  
ción de 0,08 µg/ml, el músculo papilar presentó una excitación  
excesiva produciendo dos o más contracciones irregulares por  
estímulo eléctrico individual. Bajo este estado, la adición

1 del compuesto de esta invención a la solución a una concentración superior a 2  $\mu\text{g/ml}$  inhibió la excitación excesiva.

5 (II) Una tira espiral aislada de la arteria coronaria de un perro se introdujo en el baño para órganos lleno de solución de Lock exenta de  $\text{Ca}^{++}$ . Un extremo de la tira se fijó al baño para órganos y al extremo opuesto se conectó un medidor de la tensión. Se estudió el efecto del compuesto del Ejemplo 1 sobre la contracción de la tira inducida por la polarización de la solución por adición de 43 mM de  $\text{K}^+$  y 1 mM de  $\text{Ca}^{++}$ .

10 Los resultados del ensayo demostraron que la contracción inducida por la despolarización por  $\text{K}^+$  era inhibida por el compuesto de esta invención y esta acción inhibidora disminuía por adición de  $\text{Ca}^{++}$ .

15 (III) Se estudió el efecto del  $\text{Ca}^{++}$  sobre el aumento del flujo coronario utilizando el perro anestesiado con pentobarbital sódico de acuerdo con el procedimiento del Experimento 2-(I). El aumento del flujo coronario inducido por administración del compuesto de esta invención era inhibido por una dosis mayor de  $\text{Ca}^{++}$ .

20 (IV) La tenia coli de un cobaya se suspendió en el baño para órganos lleno de solución de Tyrode y se estudió el efecto del compuesto del Ejemplo 1 sobre la contracción espontánea y sobre la contracción inducida por despolarización por  $\text{K}^+$ .

25 Los resultados del ensayo demuestran que la contracción espontánea y la contracción inducida por despolarización por  $\text{K}^+$  son inhibidas por aplicación del compuesto a una concentración de 2  $\mu\text{g/ml}$  y esta acción inhibidora es disminuida por adición de  $\text{Ca}^{++}$ .

30

1 El análisis de los resultados de los ensayos indica  
que el compuesto de esta invención ejerce una acción anta-  
5 gonista para el  $\text{Ca}^{++}$ , de forma que la acción inhibidora de  
la contracción cardiaca, la acción dilatadora del músculo  
liso de la arteria coronaria del perro y la acción inhibi-  
dora de la contracción de la tenia coli del cobaya, induci-  
das por aplicación del compuesto, son antagonizadas por  
10 adición de  $\text{Ca}^{++}$ . Además, también se encontró que el compues-  
to de esta invención ejercía una acción antiarrítmica porque  
inhibía la excitación excesiva del músculo papilar induci-  
da por administración de isoproterenol.

#### EXPERIMENTO 6

15 El flujo sanguíneo se hizo insuficiente cargando ex-  
perimentalmente la arteria coronaria de un perro, por ejem-  
plo estricturando la arteria coronaria durante un cierto  
periodo de tiempo y se dejó que la arteria se mantuviera en  
estas condiciones. De acuerdo con este tratamiento, la pre-  
20 sión sanguínea periférica y el flujo sanguíneo periférico  
repetían unas fluctuaciones periódicas espontáneas dentro  
de un período del orden de minutos, acompañadas de elevación  
ST en el electrocardiograma. Este fenómeno era muy similar  
a las variaciones de una angina de pecho en un caso clínico.  
Se ha demostrado que la fluctuación periférica es causada  
25 por el espasmo periódico en la arteria coronaria estrictu-  
rada. Se estudió el efecto del compuesto sobre este modelo  
de la angina de pecho variable.

30 Los resultados del ensayo indican que las fluctuacio-  
nes periféricas de la presión sanguínea coronaria y del flu-  
jo coronario son inhibidas por administración intravenosa  
del compuesto del Ejemplo 1 a una dosis de 250  $\mu\text{g}/\text{kg}$  o más.

1 Es decir, la fluctuación periódica del flujo sanguíneo disminuye aparentemente y solamente quedan fluctuaciones finas. La duración efectiva de la acción inhibidora osciló entre 25 y 40 minutos.

5 Como se ha dicho antes, se cree que el compuesto de esta invención es eficaz en el tratamiento de la angina de pecho variable.

#### EXPERIMENTO 7

10 Siguiendo el procedimiento explicado más abajo, se estudió el compuesto del Ejemplo 1 para determinar si ejercía o no una acción anticoagulante sobre las plaquetas, es decir, una acción antiembólica.

##### 1. Preparación de la solución de ensayo

###### 1-1 Ajuste del plasma rico en plaquetas (solución PRP)

15 La sangre de un conejo conteniendo 38 % de citrato sódico (sangre/solución acuosa de citrato sódico = 9:1) se centrifugó a 1000 rpm durante 10 minutos y se utilizó el líquido sobrenadante como solución PRP.

###### 1-2 Ajuste de una solución de adenosin-difosfato (solución ADP)

20 Se disolvió adenosin-difosfato (Sigma Chemical Co., Ltd.) en una solución salina fisiológica a una concentración de 100 µg/ml.

###### 1-3 Ajuste de la suspensión de colágeno

25 Se suspendieron 50 mg de colágeno obtenido de tendones de buey (Sigma Chemical Co., Ltd.) en 5 ml de solución salina fisiológica y se homogeneizó mediante un homogeneizador de vidrio durante 5 minutos. A continuación se centrifugó a 500 rpm durante 5 minutos y el líquido sobrenadante se utilizó como suspensión de colágeno.

30

1 1-4 Se disolvió el compuesto del Ejemplo 1 en la solución salina fisiológica para obtener la solución de ensayo.

2. Método de medida

5 La medida se realizó utilizando el aparato Aggregometer (Evans Electroelenium Ltd., Modelo 169).

10 En dos cubetas se introdujeron respectivamente 0,5 ml de solución PRP y 0,025 ml de la solución de ensayo o de una solución salina fisiológica como control y después se sometieron a incubación a 37°C durante 2 minutos. A continuación, después de agregar a cada cubeta 0,025 ml de solución ADP o 0,025 ml de la suspensión de colágeno, se midió el efecto del compuesto sobre la agregación de las plaquetas inducida por el ADP o el colágeno.

15 Como muestran las Figuras 13 y 14, la velocidad inicial de agregación inducida por el ADP en el compuesto de ensayo era iguala la del control pero el compuesto de ensayo aceleraba la disociación de las plaquetas agregadas. Por otra parte, el compuesto de ensayo retrasaba la iniciación de la agregación inducida por colágeno y llegaba a un grado máximo de agregación inferior al del control. Estos resultados confirmaron el efecto inhibitor del compuesto sobre la agregación de las plaquetas, de manera que se encontró que el compuesto de esta invención también era útil como anticoagulante.

25 EXPERIMENTO 8

30 Siguiendo el método descrito en el Experimento 2, epigrafe 5, se midió la variación de la presión sanguínea sistémica cuando se administraban los compuestos de ensayo por vía intravenosa. Los resultados obtenidos se encuentran en

1 la siguiente tabla.

TABLA

5

Compuesto de ensayo	Dosis (µg/kg)	Porcentaje de variación de la PSS (%)	Duración (minutos)
Compuesto del Ej. 1	50	16	22
Compuesto del Ej. 8	50	20	17
Nitroglicerina	50	45	8

EJEMPLO 1

10 A una mezcla de 5 g. de hidrógeno-carbonato sódico, 15 ml de agua, 1,69 g del éster nítrico del nitrato de monoetanolamina y 20 ml de cloroformo se añaden lentamente 2,5 g de hidrocloreuro de cloruro de nicotínilo a lo largo de 10 a 30 minutos, agitando a 0-5°C. Se continúa agitando durante 30 minutos más y después se separa la capa de cloroformo. La capa acuosa residual se extrae con cloroformo y el extracto se combina con la capa de cloroformo separada. Se lava la capa orgánica con una solución acuosa de carbonato potásico, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida hasta sequedad. El residuo se disuelve en éter-isopropanol (1:1) y después se hace pasar cloruro de hidrógeno a través de la solución enfriada para dar 2,35 g del éster nítrico del hidrocloreuro de N-(2-hidroxietil)nicotinamida. Por recristalización en etanol se obtienen unos cristales aciculares incoloros con un punto de fusión de 132°C.

15

20

25

Análisis para  $C_8H_{10}N_3O_4Cl$ :

Calculado : C, 38,80; H, 4,07; N, 16,96 %

Encontrado: C, 38,89; H, 4,02; N, 16,72 %

IR( $cm^{-1}$ ): NH, 3255; C=O, 1669;  $ONO_2$ , 1640.

30

1

EJEMPLO 2

5

10

15

A una solución de 1,69 g del éster nítrico de la mono-etanolamina y 30 ml de piridina se añaden lentamente 2,5 g de hidrocloreto de cloruro de nicotínico a lo largo de 10 a 30 minutos, agitando a 5°C. Después de agitar durante 30 minutos más, se evapora la mezcla de reacción a sequedad. El residuo se disuelve en cloroformo y la solución se lava con una solución acuosa de hidrógeno-carbonato sódico. Se separa la capa orgánica, se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida hasta sequedad. El residuo se cromatografía en gel de sílice (Wakogel C-200, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Japón) y se eluye con benceno-etanol (5:1). Se evapora el eluyente hasta formar una masa semisólida que se cristaliza en éter dietílico para dar 1,97 g del éster nítrico de la N-(2-hidroxi-etil)nicotinamida.

20

Recristalizando los cristales en éter dietílico-etanol se obtienen unas agujas incoloras con un punto de fusión de 92-93°C.

EJEMPLO 3

25

30

Una solución de 10 g del éster nítrico del hidrocloreto de N-(2-hidroxi-etil)nicotinamida en agua se neutraliza con una solución acuosa de hidrógeno-carbonato sódico. La solución se extrae con cloroformo y el extracto se seca sobre sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad a presión reducida. El residuo se cristaliza en éter dietílico para dar 7 g del éster nítrico de N-(2-hidroxi-etil)nicotinamida. Por recristalización en isopropanol-éter dietílico se obtienen agujas incoloras con un punto de fusión de 93°C.

IR( $\text{cm}^{-1}$ ): NH, 3250;  $\text{ONO}_2$ , 1630.

1

EJEMPLO 4

5

10

15

20

25

30

A una mezcla de 1,69 g del éster nítrico del nitrato de monoetanolamina en 5 ml de agua, 3,8 ml de solución de carbonato potásico al 35 % y 17 ml de tetrahidrofurano se añaden alternativamente 3 g de hidrocioruro de cloruro de isonicotínilo y 11,2 ml de una solución acuosa de carbonato potásico al 35 % a lo largo de 30 minutos, agitando a 0-5°C. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos más y después se separa la capa orgánica. La capa acuosa se extrae con tetrahidrofurano y el extracto se combina con la capa orgánica anteriormente separada. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico anhidro y se filtran. Por evaporación del disolvente a vacío y cristalización del residuo se obtiene el éster nítrico de la N-(2-hidroxietil)isonicotinamida.

El producto se disuelve en éter dietílico y por adición gota a gota de una mezcla de éter dietílico y ácido nítrico fumante, con refrigeración, se obtienen 1,5 g del éster nítrico del nitrato de N-(2-hidroxietil)isonicotinamida. Por recristalización en isopropanol se obtienen cristales con un punto de fusión de 105°C (descomposición).

Análisis para  $C_8H_{10}N_4O_7$ :

Calculado : C, 35,04; H, 3,68; N, 20,43 %

Encontrado: C, 35,00; H, 3,59; N, 20,38 %

Ir( $cm^{-1}$ ): NH, 3280; C=O, 1671;  $ONO_2$ , 1625.

EJEMPLO 5

A una mezcla de 1,83 g del éster nítrico del nitrato de isopropanolamina en 5 ml de agua, 3,8 ml de solución acuosa de carbonato potásico al 35 % y 17 ml de tetrahidrofurano se añaden alternativamente 3 g de hidrocioruro de cloruro de isonicotínilo y 11,2 ml de una solución acuosa de carbonato potásico al 35 % a lo largo de 30 minutos, agitando a 0-5°C. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos más y después se separa la capa orgánica. La capa acuosa se extrae con tetrahidrofurano y el extracto se combina con la capa orgánica anteriormente separada. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico anhidro y se filtran. Por evaporación del disolvente a vacío y cristalización del residuo se obtiene el éster nítrico de la N-(2-hidroxietil)isonicotinamida.

1 ruro de nicotínilo y 11,2 ml de solución de carbonato potásico al 35 % a lo largo de 30 minutos, agitando a 0-5°C. La mezcla de reacción se agita durante 15 minutos más y se separa la capa orgánica. La capa acuosa se extrae con 5 tetrahidrofurano y el extracto se combina con la capa orgánica anteriormente separada. Los extractos combinados se secan sobre sulfato sódico anhidro y se filtran. Por evaporación del disolvente a presión reducida y cristalización del residuo se obtiene el éster nítrico de la N-(2-hidroxi-10 propil)nicotinamida.

El producto se disuelve en acetona y después se hace borbotear a través de la solución cloruro de hidrógeno para dar 1,5 g de hidrocioruro del éster nítrico de la N-(2-hidroxi-15 propil)nicotinamida en forma de cristales incoloros, p.f.161°C (descomposición).

Análisis para  $C_9H_{12}N_3O_4Cl$ :

Calculado : C, 41,31; H, 4,62; N, 16,06 %

Encontrado: C, 41,38; H, 4,60; N, 16,11 %

IR( $cm^{-1}$ ): NH, 3230; C=O, 1672;  $ONO_2$ , 1620.

EJEMPLO 6

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 4, se hace reaccionar hidrocioruro de cloruro de nicotínilo con el 25 éster nítrico del nitrato de propanolamina para obtener el hidrocioruro del éster nítrico de la N-(3-hidroxi-10 propil)nicotinamida. Rendimiento: 75 %; p.f. 127°C (descomposición).

Análisis para  $C_9H_{12}N_3O_4Cl$ :

Calculado : C, 41,31; H, 4,62; N, 16,06 %

Encontrado: C, 41,40; H, 4,53; N, 16,15 %.

IR ( $cm^{-1}$ ): NH, 3235; C=O, 1672;  $ONO_2$ , 1617!

1

EJEMPLO 7

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 4, se hace reaccionar el hidrocioruro de cloruro de isonicotinilo con el éster nítrico del nitrato de propanolamina para obtener el hidrocioruro del éster nítrico de la N-(3-hidroxipropil)isonicotinamida. Rendimiento: 72 %, p.f. 125°C (descomposición).

5

Análisis para  $C_9H_{12}N_3O_4Cl$ :

Calculado : C, 41,31; H, 4,62; N, 16,06 %

10

Encontrado: C, 41,40; H, 4,58; N, 16,01 %

IR ( $cm^{-1}$ ): NH, 3230; C=O, 1672;  $ONO_2$ , 1615

EJEMPLO 8

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 4, se hace reaccionar el hidrocioruro de cloruro de picolinilo con el éster nítrico de la sal de ácido nítrico de monoetanolamina para obtener el éster nítrico de la N-(2-hidroxietil)picolinamida. Rendimiento: 78 %, p.f. 55-56°C.

15

Análisis para  $C_8H_9N_3O_4$ :

Calculado : C, 45,50; H, 4,29; N, 19,89 %

20

Encontrado: C, 45,25; H, 4,10; N, 19,17 %.

IR ( $cm^{-1}$ ): NH, 3362; C=O, 1665;  $ONO_2$ , 1620.

EJEMPLO 9

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 4, se hace reaccionar el hidrocioruro de cloruro nicotínilico con 2,3-hidroxipropilamina para obtener el éster dinítrico de la N-(2,3-dihidroxipropil)nicotinamida en forma de aceite amarillo pálido.

25

EJEMPLO 10

Se añaden grandualmente 1,145 g de nitrato de N-(2-hidroxietil)nicotinamida a 3 ml de ácido nítrico fumante que

30

1 ha sido enfriado a una temperatura de -10 a. -5°C, con agita-  
ción. Después de agitar durante una hora más a 0-5°C, se  
añade éter dietílico a la solución para precipitar 1,15 g  
5 del éster nítrico de la N-(2-hidroxietyl)nicotinamida en  
forma de cristales incoloros. Los cristales se disuelven en  
una solución acuosa de carbonato sódico y a la solución se  
agrega acetato de etilo. Se separa la capa de acetato de eti-  
lo, se seca sobre sulfato sódico y se evapora a presión re-  
ducida. El residuo se cristaliza en éter dietílico para dar  
10 el éster nítrico de la N-(2-hidroxietyl)nicotinamida. Por re-  
cristalización en éter dietílico se obtienen cristales inco-  
loros con un punto de fusión de 90-92°C.

Análisis para  $C_8H_9N_3O_4$ :

Calculado : C, 45,50; H, 4,29; N, 19,89 %

Encontrado: C, 45,37; H, 4,09; N, 19,71 %

EJEMPLO 11

Por un procedimiento similar al del Ejemplo 10, se  
hace reaccionar el nitrato de N-(2-hidroxietyl)isonicotinami-  
da con ácido nítrico fumante para obtener el éster nítrico  
20 del nitrato de N-(2-hidroxietyl)isonicotinamida. Rendimien-  
to: 76 %, p.f. 105°C (descomposición).

Análisis para  $C_8H_{10}N_4O_7$ :

Calculado : C, 35,04; H, 3,68; N, 20,43 %

Encontrado: C, 35,11; H, 3,57; N, 20,34 %

EJEMPLO 12

Preparados farmacéuticos

a) Tableta sublingual

Compuesto preparado según el Ejemplo 2	5 mg
Lactosa	19,7 g
Manitol	25 mg

30

1	Estearato magnésico	0,3 mg
	Total	50 mg/tableta

Los ingredientes se mezclan uniformemente en las proporciones descritas y la mezcla se configura en tabletas de 5 mm de diámetro y 50 mg de peso cada una.

5

b) Tableta para uso interno

	Compuesto preparado según el Ej. 1	10 mg
	Lactosa	44,5 mg
	Almidón de maíz	20 mg
10	Celulosa cristalina	25 mg
	Estearato magnésico	0,5 mg
	Total	100 mg/tableta.

Los ingredientes se mezclan uniformemente en las proporciones antes descritas y la mezcla se configura en tabletas, de 7 mm de diámetro y 100 mg de peso cada una.

15

c) Cápsulas duras

	Compuesto preparado según el Ej. 2	20 mg
	Lactosa	176 mg
	Estearato magnésico	4 mg
20	Total	200 mg/cápsula

Los ingredientes se mezclan uniformemente en las proporciones descritas y unas cápsulas duras del n° 3 se llenan con 200 mg cada una de la mezcla mediante una máquina envasadora para formar cápsulas con un peso de 250 mg cada una.

25

d) Gránulos

	Compuesto preparado según el Ej. 2	10 mg
	Lactosa	710 mg
	Pasta de almidón de maíz	280 mg
30	Total	1000 mg/unidad.

1 Los ingredientes se amasan uniformemente y después se granulan para formar gránulos de 1 mm de diámetro aproximadamente.

5 e) Inyección parenteral

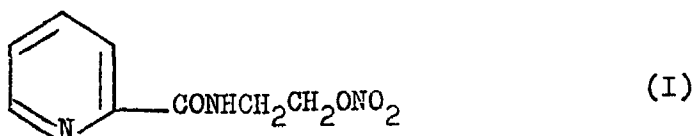
Compuesto preparado según el Ej. 2	5 mg
Manitol	50 mg
Total	55 mg/vial

10 Los ingredientes se disuelven en 1 ml de agua destilada y la solución se esteriliza y filtra. La solución se introduce en un vial y se liofiliza y después el vial se cierra herméticamente para formar una inyección parenteral. La mezcla liofilizada se disuelve en 1 ml de agua destilada cuando se utiliza como inyección parenteral.

15 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes

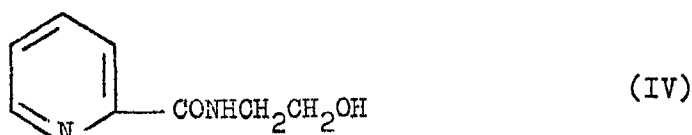
REIVINDICACIONES

1.- Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de piridina de fórmula:



25 cuyo procedimiento consiste en:

hacer reaccionar un compuesto representado por la fórmula:



1 con un agente nitrante, opcionalmente, en presencia de un disolvente.

5 2.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la reacción se lleva a cabo utilizando ácido nítrico fumante o cloruro de nitrilo como agente nitrante.

3.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte seleccionado entre cloroformo o diclorometano.

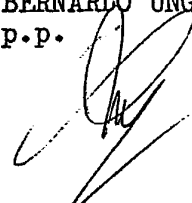
10 4.- Un procedimiento según la reivindicación 1, donde la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre  $-5^{\circ}\text{C}$  y la temperatura ambiente, durante 1 a 3 horas.

15 5.- Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita " UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE PIRIDINA ".

20 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de treinta páginas mecanografiadas, y dibujos que se acompañan.

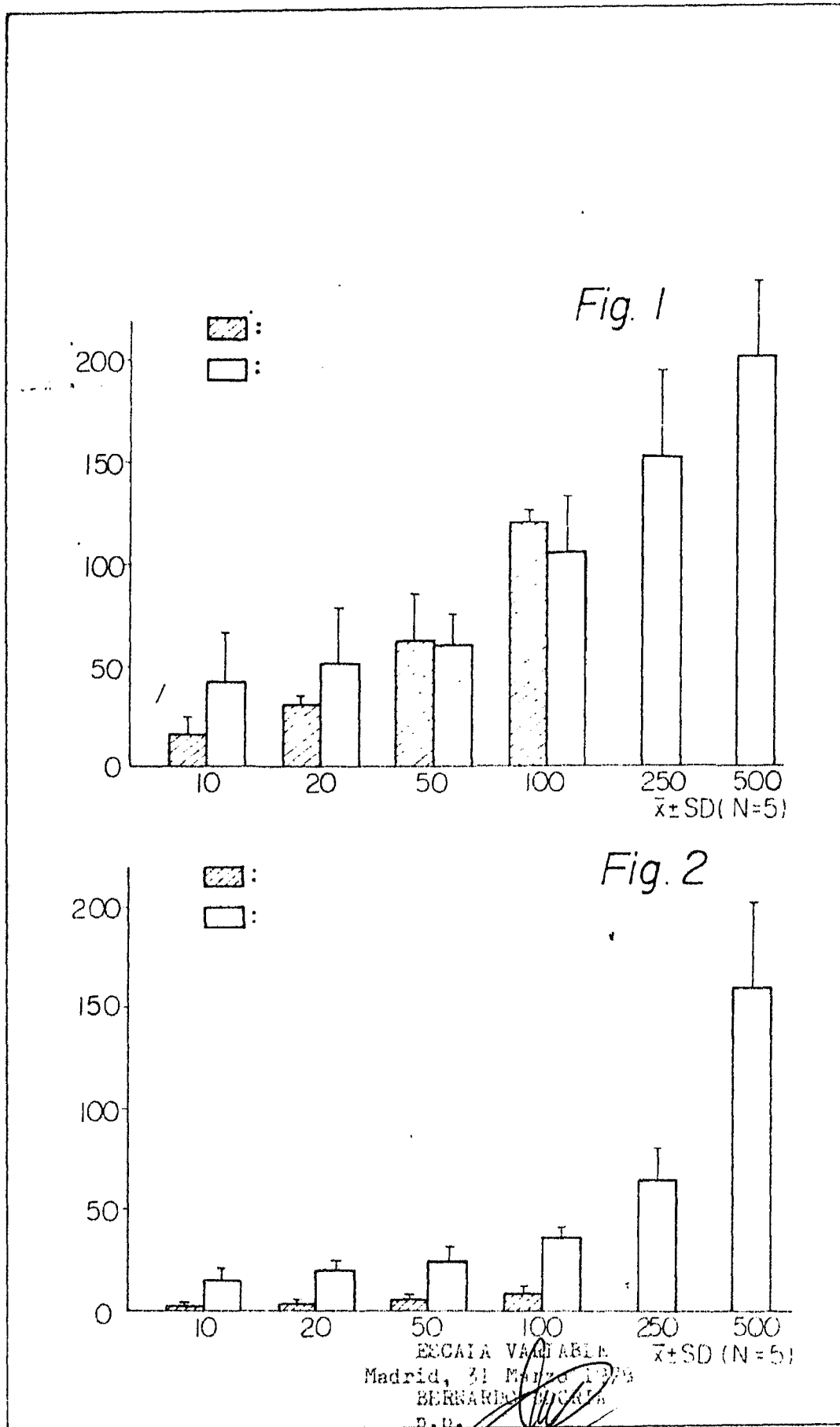
Madrid, 31 de Marzo de 1978

BERNARDO UNGRIA  
P.P.



25

30



9.7.78

Fig. 3

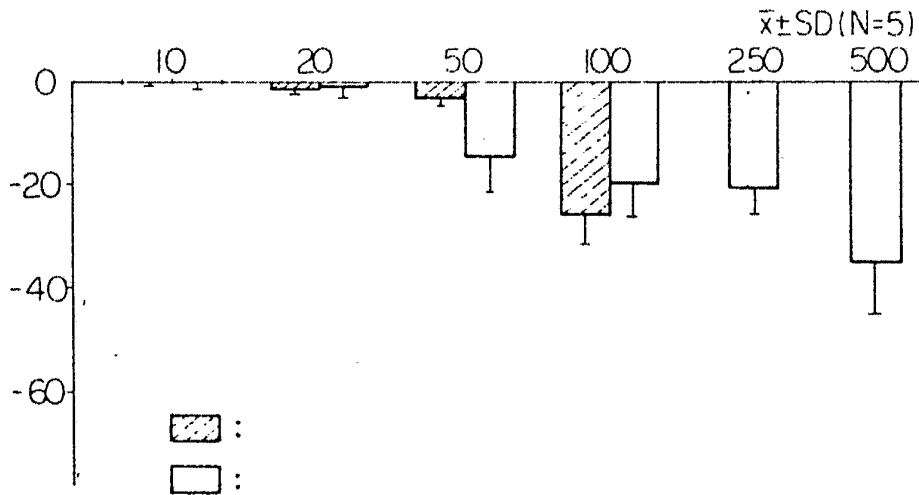
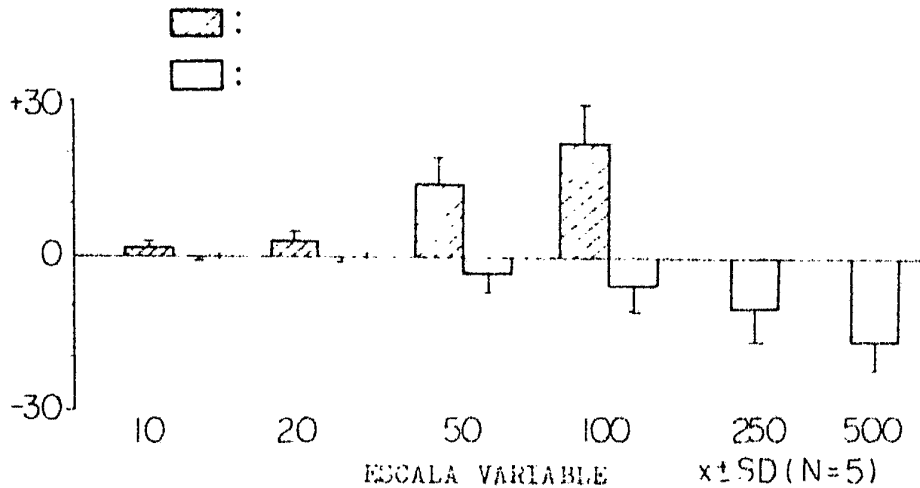
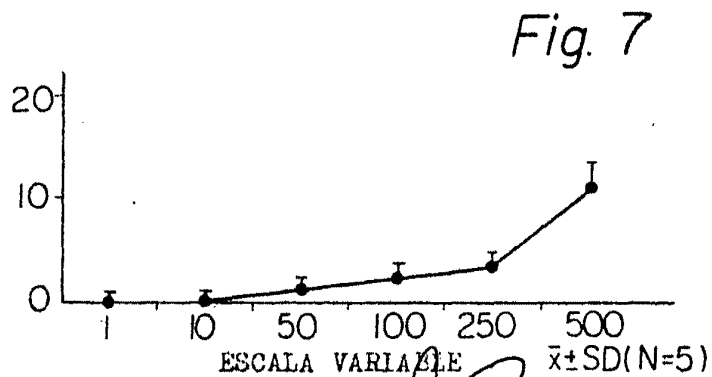
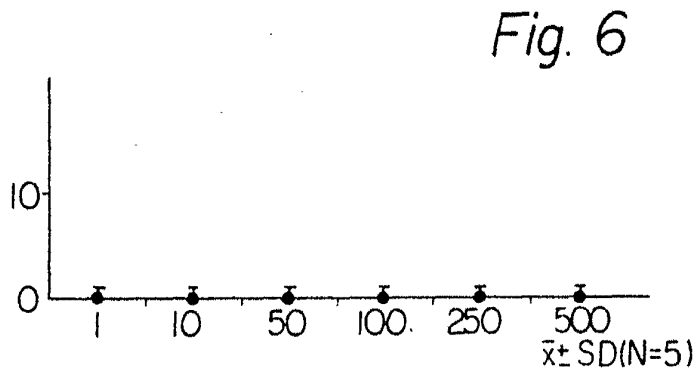
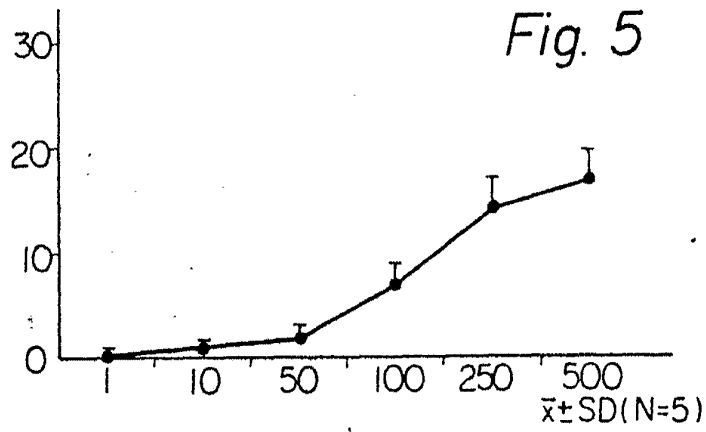


Fig. 4



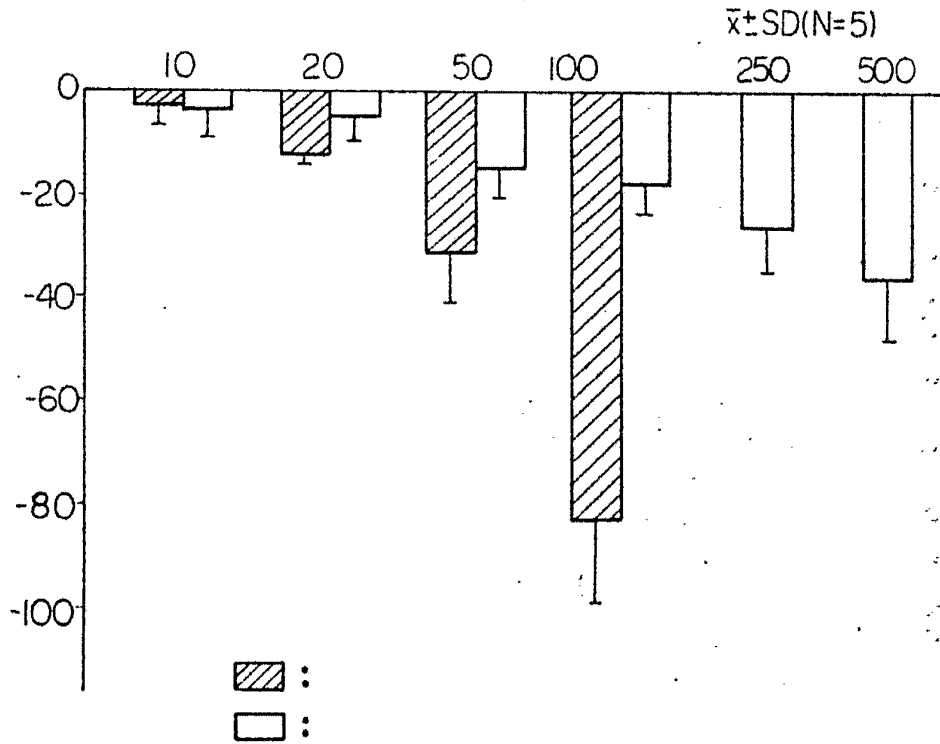
ESCALA VARIABLE  
Madrid, 31 Marzo 1976  
BERNARDO UNGER  
P.J.



ESCALA VARIABLE  
Madrid, 31 Marzo 1978  
BERNARDO UNGERIA  
p.p.

**POOR  
QUALITY**

Fig. 8



ESCALA VARIABLE  
Madrid, 31 Marzo 1978  
BERNARDO UNGRIA  
D.P.

Fig. 9

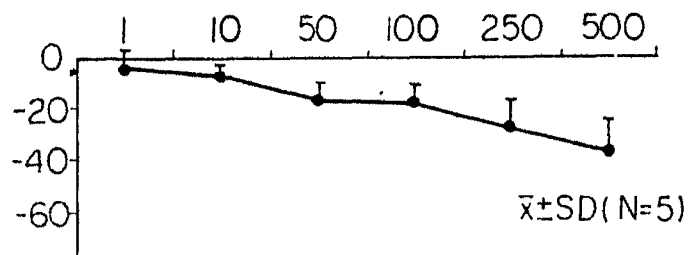
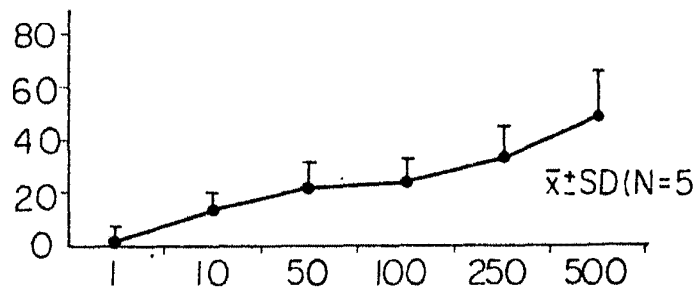


Fig. 10



ESCALA VARIABLE.  
Madrid, 11 Marzo 1978  
BERNARDO UNGHIA  
D.P.

Fig. 11

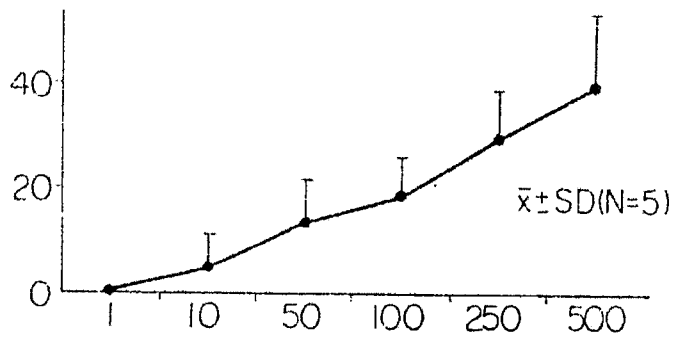
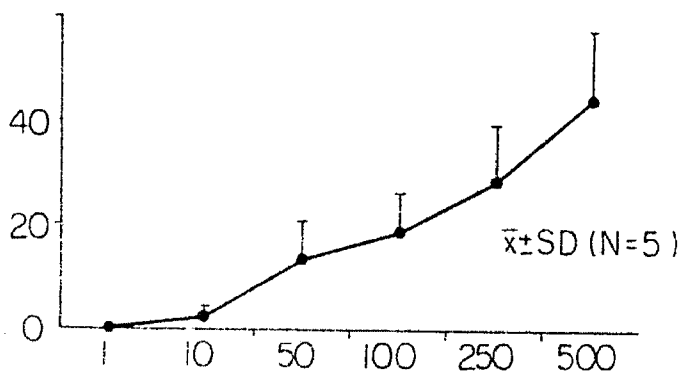
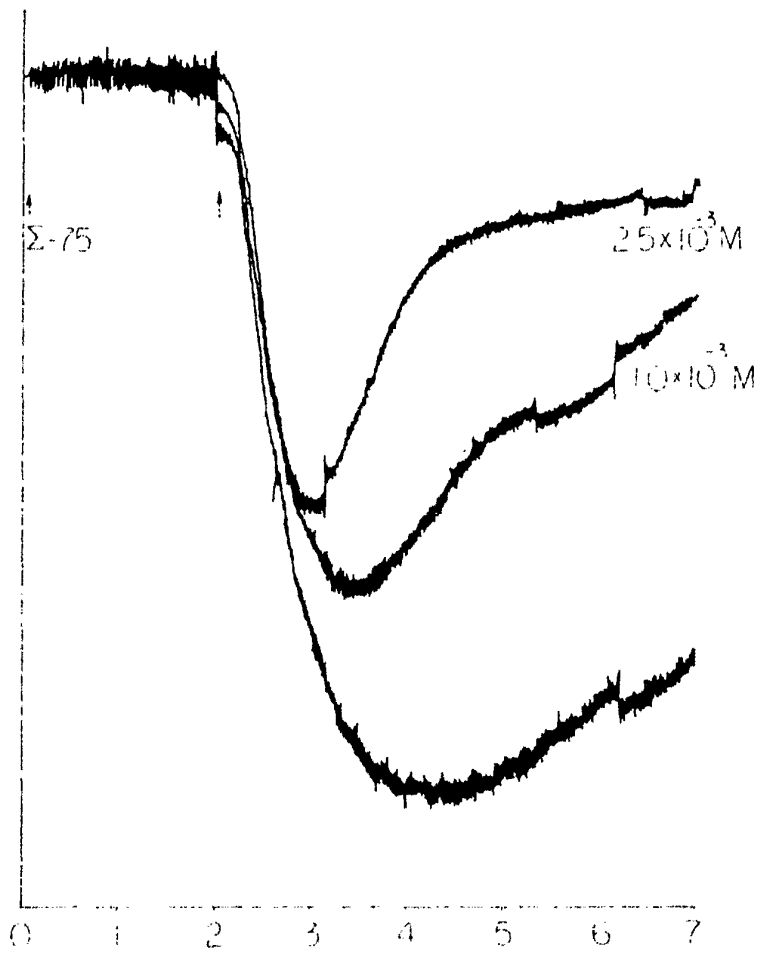


Fig. 12

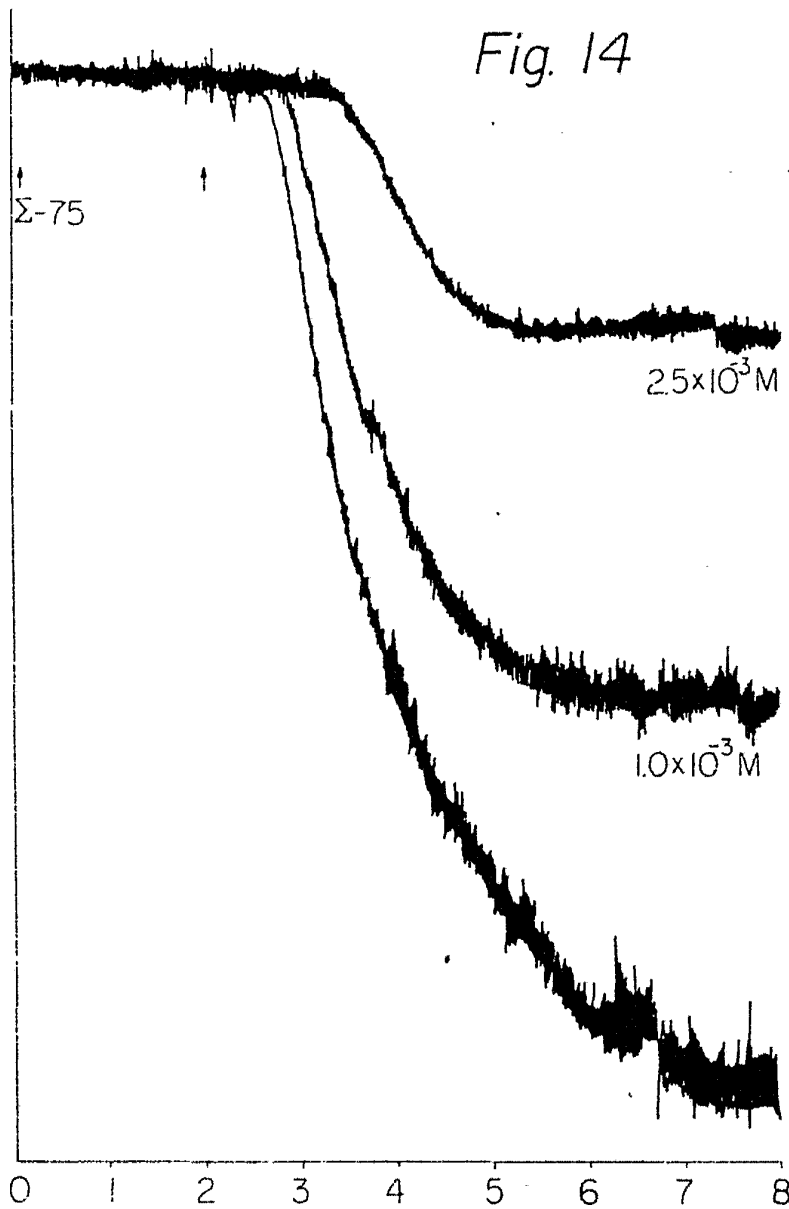


ESCALA VARIABLE  
Madrid, 5<sup>o</sup> Marzo 1978  
BERNABO UNGRIA  
P.P.

Fig. 13



CHUGAI SEIYAKU  
KABUSHIKI KAISHA  
RESEARCH DEPARTMENT  
Tokyo, Japan



ESCALA VARIABLE  
Madrid, 31 Marzo 1978  
BERNARDO UNGRIA  
P.D.