

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 97.300

REQUERENTE: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, alemã, industrial,
D-5090 Leverkusen, Bayerwerk, Alemanha

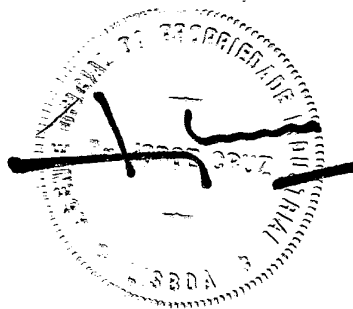
EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ESTERES DE
ÁCIDOS 1,4-DI-HIDROPIRIDINOCARBOXÍLICOS N-
-ALQUÍLICOS N-ALQUILADOS E DE MEDICAMENTOS
QUE OS CONTEM"

INVENTORES: OTTO BEHNER; HARTMUT WOLLWEBER; BRUNO ROSEN,
SIEGFRIED ZAISS e SIEGFRIED GOLDMANN

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

11 de Abril de 1990 No.P 40 11 695.6, na Alemanha

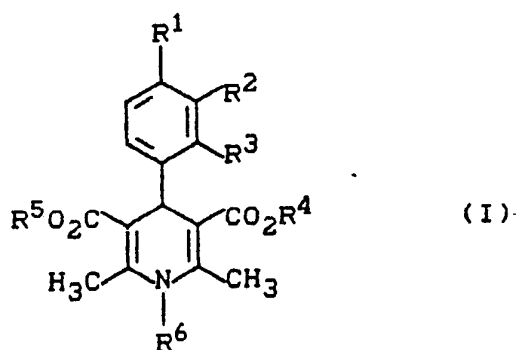
97.300



MEMORIA DESCRITIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de medicamentos contendo ésteres de ácidos 1,4-di-hidro-piridino-carboxílicos N-alquilados, e correspondentes à fórmula geral I



=====

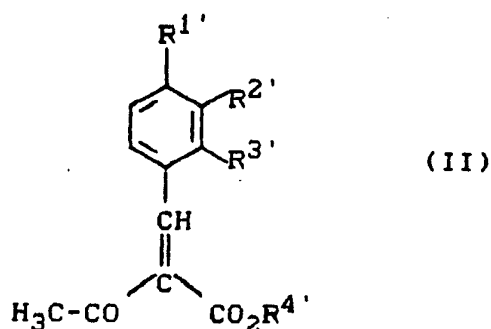
BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE ESTERES DE ACIDOS 1-4-DI-HIDROPIRIDINOCARBOXILICOS N-ALQUILADOS E DE MEDICAMENTOS QUE OS CON - TEM"

em que R^1 , R^2 e R^3 são por exemplo, hidrogênio; R^4 e R^5 são alquilo que é facultativamente substituído; e R^6 representa alquilo ou cicloalquilo.

Estes compostos apresentam actividade hematorreológica bem como a processos para a preparação de compostos activos utilizados nos medicamentos, os quais são úteis no tratamento de afecções isquêmicas, agudas e crônicas, acompanhadas de perturbações da micro-circulação. O efeito mencionado pode fazer-se sentir tanto no sistema vascular periférico, como no sistema vascular cerebral.

Os compostos activos são preparados por exemplo, por meio de reacção de compostos de fórmula (II):



com $H_3C-C(NH_2)=CH-CO_2R^5$, em que $R^{5'}$ é, por exemplo, R^5 , seguido de alquilação da função NH.



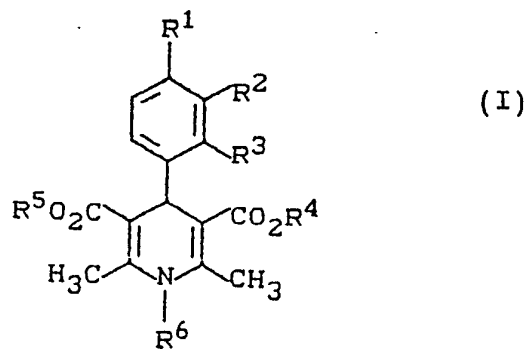
O presente invento refere-se à utilização de ésteres de ácidos 1,4-diidro-piridino-dicarboxílicos N-alquilados, alguns dos quais já se conhecem, como medicamentos de acção hematorreológica, e se refere ainda a novos compostos activos e a processos para a sua preparação, nomeadamente no que diz respeito à sua utilização como medicamentos no tratamento de perturbações isquémicas, agudas e crónicas associadas com transtornos da microcirculação. A sua acção pode fazer-se sentir tanto no sistema vascular periférico, como no sistema vascular cerebral.

Sabe-se que os ésteres de ácidos 1,4-diidro-piridino-dicarboxílicos possuem uma acção antagonista ou agonista sobre o cálcio, pelo que podem ser empregados como fármacos com acção sobre a circulação sanguínea [cf. DOS (primeira publicação de patente alemã nº 2,506,987; DE 2.210.667)].

A patente europeia (EP) nº 240.828 revela 1,4-diidro-piridinas com acção hipotensiva dotadas de propriedades hemorreológicas.

Também na DE 3.720.509 se descreve a utilização de 1,4-diidro-piridinas com acção hipotensora substituídas por compostos ou radicais hetero-cíclicos, como agentes hemorreológicos.

Descobriu-se agora de que os ésteres de ácidos 1,4-diidro-piridino-dicarboxílicos N-alquilados, alguns dos quais já se conhecem, e alguns dos quais são compostos novos, e que correspondem à fórmula geral (I)



em que

R^1 representa hidrogênio, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, halogênio ou metilo,

R^2 representa hidrogênio, halogênio, nitro, hidroxil, trifluorometilo ou metilo,

R^3 representa hidrogênio ou ciano,

ou

R^2 e R^3 , em conjunto, formam um anel benzênico condensado,

R^4 e R^5 são idênticos ou diferentes e representam alquilo linear ou ramificado contendo um número máximo de 8 átomos de carbono, que está eventualmente substituído por alcoxi com um número máximo de 4 átomos de carbono,

R^6 representa alquilo de cadeia linear ou ramificada, contendo um número máximo de 10 átomos de carbono, ou

representa cicloalquilo contendo 3 a 7 átomos de carbono, exercem - surpreendentemente - uma forte ação hemorreológica aliada a um efeito neutro sobre a pressão sanguínea, e melhoram a

circulação sanguínea, em especial a microcirculação, pelo que se mostram apropriados para serem utilizados no controlo de distúrbios isquémicos, agudos e crónicos.

Compostos de fórmula geral (I),
em que

R^1 representa hidrogénio, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, flúor, cloro, bromo ou metilo,

R^2 representa hidrogénio, flúor, cloro, bromo, nitro, hidroxí, trifluorometilo ou metilo,

R^3 representa hidrogénio ou ciano,
ou

R^2 e R^3 , em conjunto, formam um anel benzénico condensado,

R^4 e R^5 são idênticos ou diferentes e representam alquilo de cadeia linear ou ramificada, contendo um número máximo de 8 átomos de carbono, e que está eventualmente substituído por metoxi e

R^6 representa alquilo de cadeia linear ou ramificada, contendo um número máximo de 4 átomos de carbono, ou ciclopropilo.

São compostos preferidos para o controlo de perturbações isquémicas, agudas e crónicas.

Os compostos de fórmula geral (I),
em que

R^1 representa hidrogénio, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, flúor, cloro, bromo ou metilo,

R^2 representa hidrogénio, flúor, cloro, bromo, nitro, hidroxí, trifluorometilo ou metilo,

R^3 representa hidrogénio ou ciano,
ou

R^2 e R^3 , em conjunto, formam um anel benzénico condensado,



R^4 e R^5 são idênticos ou diferentes e representam alquilo de cadeia linear ou ramificada, contendo um número máximo de 6 átomos de carbono, e que está eventualmente substituído por metoxi e

R^6 representa metilo, etilo ou ciclopropilo,

são compostos especialmente preferidos para o controlo de perturbações isquêmicas, agudas e crônicas.

Os compostos de acordo com o presente invento apresentam um espectro de acção farmacológico útil e imprevisto.

Assim, estes compostos, juntamente com um efeito neutro em relação à pressão sanguínea, quando administrados numa gama posológica máxima até pelo menos 10 mg/kg i.v., e 30 mg/kg, p.o., aumentam a circulação sanguínea, em especial a micro-circulação, pela sua acção sobre a deformabilidade dos eritrócitos e também através da inibição da activação e agregação dos leucócitos.

O efeito neutro sobre a pressão sanguínea é determinado por meio dos modelos experimentais seguintes, típicos para as diidro-piridinas em ratas SH, após administração p.o., por medição da pressão na artéria caudal (método de Riva Rocci) e em ratas Wistar anestesiadas, após administração i.v. (mediante um catéter introduzido na artéria carótidea). Compostos com acção neutra sobre a pressão sanguínea são aqueles que reduzem a pressão sanguínea até um valor máximo de 20% do valor inicial em ambos os modelos experimentais com a dose indicada. A diferença entre a dose terapêutica e a acção sobre a pressão arterial verificada traduz-se, pelo menos, por um factor de 10, e, geralmente, por um factor de - 30, em especial por um factor de - 100.

Assim, os compostos podem ser utilizados para a preparação de medicamentos destinados ao trata-

mento de perturbações isquêmicas, agudas e crônicas, tais como claudicação intermitente, enfarte do miocárdio, enfarte cerebral e também lesões devidas a reperfusão e choque circulatório.

Além disso, o presente invento se refere a novos ésteres de ácidos 1,4-diidro-piridino-dicarboxílicos indicados seguidamente:

1,2,6-trimetil-4-(1-naftil)-1,4-dihidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dibutilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-fluorofenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de dietilo,

1,2,6-trimetil-4-(2-cianofenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de dipropilo,

1,2,5-trimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de dibutilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de metilpropilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de metil-isopropilo,

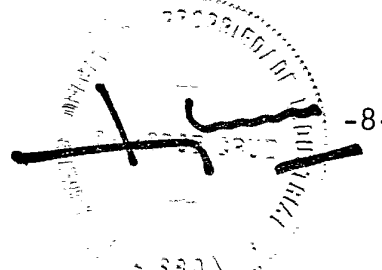
1,2,6-trimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-dihidro-piridino-3,5-dicarboxilato de metil-1,2-dimetilpropilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-dihidro-piridino-3,5-dicarboxilato de metil-(2-metoxietilo),

1,2,6-trimetil-4-(3-fluorofenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

1,2,6-trimetil-4-(3-metilfenil)-1,4-dihidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dipropilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-bromofenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo,



1,2,6-trimetil-4-(4-bromofenil)-1,4-dihidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dipropilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-bromofenil)-1,4-dihidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dibutilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-cianofenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de dipropilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(3-trifluorometilfenil)-1,4-dihidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dietilo,

1-etil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-dihidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-dihidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-dihidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dietilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-dihidro-piridino-3,5-dicarboxilato de diisopropilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-metil-3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-metil-3-nitrofenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de dipropilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-metil-3-nitrofenil)-1,4-dihidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dibutilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-metil-3-nitrofenil)-1,4-dihidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dietilo,

1,2,6-trimetil-4-(3-cloro-4-nitrofenil)-1,4-dihidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dietilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1,4-dihidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-metil-3-trifluorometilfenil)-1,4-dihidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

1,2,6-trimetil-4-(3-hidroxi-4-nitrofenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxifenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometoxifenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de dietilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de isopropil-(2-metoxietilo),

1,2,6-trimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-dihidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dietilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de metiletilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de propil-2-metoxietilo),

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de isopropil-(2-metoxietilo),

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-fluorofenil)-1,4-dihidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dietilo

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-fluorofenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorofenil)-1,4-dihidro-piridino-3,5-dicarboxilato de propilbutilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de butilmetilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de etilpropilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de butiletilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-dihidropiridino-3,5-dicarboxilato de etilisopropilo.

Compostos especialmente preferidos

são os ésteres de ácidos 1,4-dihidro-piridino-dicarboxílicos cujo anel fenílico se encontra substituído, na posição para, por

flúor, bromo ou pelo grupo CF_3 .

Compostos muito especialmente preferidos são os seguintes:

1,2,6-trimetil-4-(4-bromofenil)-1,4-diidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo (Ex. 13),

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-diidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dietilo (Ex. 19),

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-diidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo (Ex. 18),

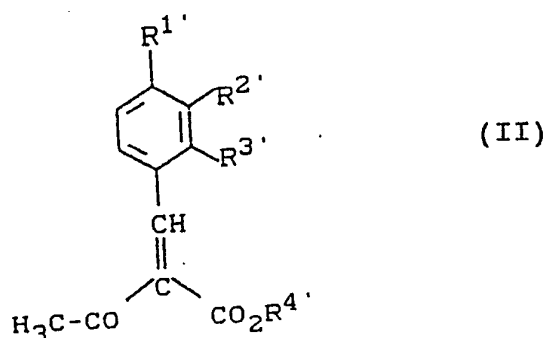
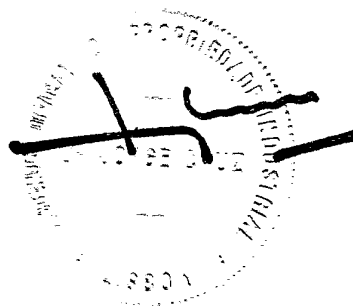
1,2,6-trimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-diidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo (Ex. 13),

1,2,6-trimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-diidro-piridino-3,5-dicarboxilato de metil-(1,2-dimetilpropilo).

Alguns dos compostos de acordo com o presente invento estão presentes sob a forma estereoisômeras, que estão uns para os outros como a imagem num espelho plano (enantiômeros) ou que não apresentam esta particularidade (diastereômeros). O presente invento refere-se tanto aos antipodas como às formas racêmicas e misturas diastereômeras. As formas racêmicas podem ser resolvidas nos seus componentes estereoisoméricamente uniformes de maneira conhecida, tal como se podem separar os diastereômeros (cf. E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill, 1962).

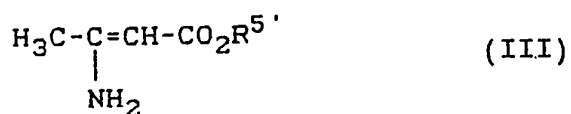
Os compostos de fórmula geral (I) de acordo com o presente invento e os novos compostos podem ser preparados através de um processo caracterizado por

[A] se fizerem reagir primeiro compostos de benzilideno de fórmula II



em que

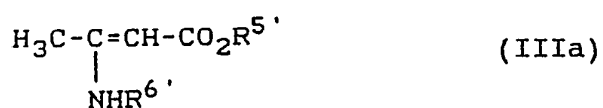
$R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ e $R^{4'}$ têm o significado, atrás referido, de R^1 , R^2 , R^3 e R^4 , e, adicionalmente, abrangem a extensão do significado respectivo dos novos compostos enumerados atrás, quer com ésteres do ácido beta-amino-crotônico de fórmula geral (III)



em que

$R^{5'}$ tem o significado atrás referido de R^5 e, adicionalmente, abarca o alcance de dignificados dos novos compostos atrás indicados, em solventes inertes, e, numa ultima etapa do processo, se proceder à alquilação da função NH (amino), de maneira usual, ou

se fazerem reagir directamente os compostos de fórmula geral (III), caso se desejar, na presença de ácidos de Lewis, tal como tetracloreto de titânio, com compostos de fórmula geral (IIIa)



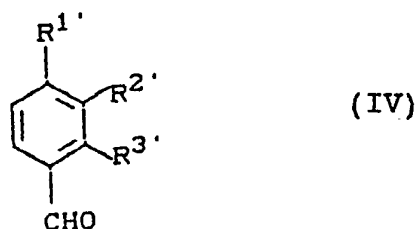
em que

$\text{R}^{5'}$ tem o significado atrás referido,

$\text{R}^{6'}$ tem o significado atrás referido de R^6 e, adicionalmente, abrange o alcance de significados dos novos compostos atrás indicados,

ou

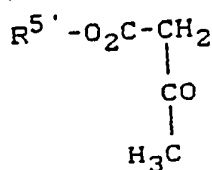
[B] se fazerem reagir primeiro aldeídos de fórmula geral (IV)



em que

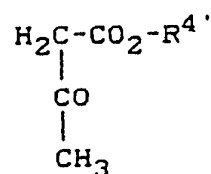
$\text{R}^{1'}$, $\text{R}^{2'}$ e $\text{R}^{3'}$ têm os significados indicados no processo [A],

com ésteres de ácidos beta-ceto-carboxílicos de fórmulas gerais (V) e (Va)



(V)

e

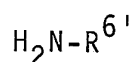


(Va)

em que

$\text{R}^{4'}$ e $\text{R}^{5'}$ têm os significados indicados no processo /A/ e, em seguida,

se fazem reagir directamente com aminas ou os correspondentes hidrocloreto de amina de fórmula geral (VI)



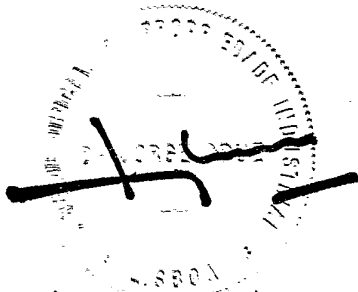
(VI)

em que

$\text{R}^{6'}$ tem o significado atrás indicado no processo /A/

ou

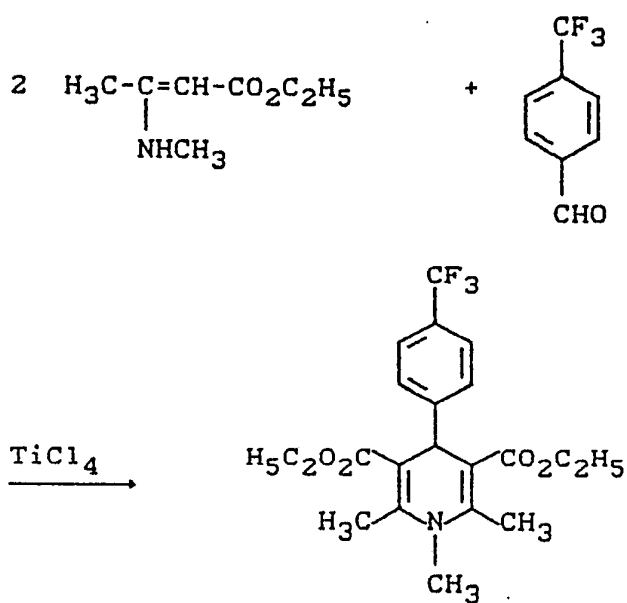
se proceder primeiro à sua ciclização com amónio, em solventes orgânicos e, caso seja apropriado, em solventes inertes, de acordo com um processo habitual e, numa última etapa do processo, se proceder à sua alquilação pelo processo atrás referido, e, no caso dos ésteres enantiómericamente puros, se prepararem primeiro os ácidos carboxílicos enantiómericamente puros, os



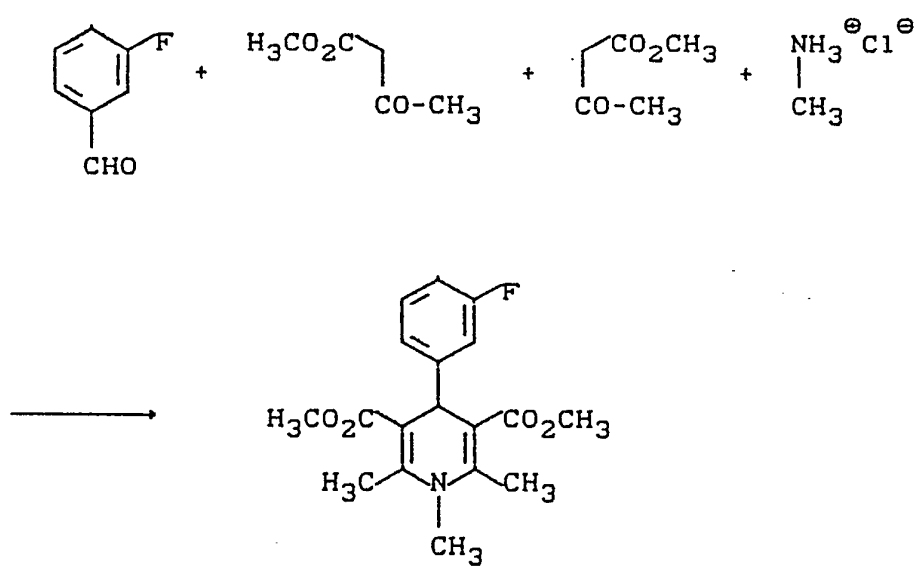
quais são esterificados com os álcoois apropriados mediante um processo usual, e, caso se desejear, com o auxílio de um derivado de um ácido reactivo.

O processo de acordo com o invento para a preparação dos novos compostos pode ser representados a título de exemplo, através do seguinte esquema reaccional:

[A]



[B]



Descrição dos processos

Solventes apropriados são a água, ou solventes orgânicos que não sofram modificações nas condições reaccionais. Estes solventes orgânicos incluem, de preferência, álcoois, tais como metanol, etanol, propanol, isopropanol, éteres, tais como éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano, éter monometílico de glicol ou éter dimetílico de glicol, ou amidas, tais como dimetilformamida, dimetilacetamida ou triamida de ácido hexametilfosfórico, ou ainda ácido acético glacial, sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo ou piridina.

As temperaturas reaccionais podem variar dentro de uma gama relativamente extensa. De uma maneira geral, a reacção realiza-se entre $+10^{\circ}\text{C}$ e $+150^{\circ}\text{C}$, de preferência entre $+20^{\circ}\text{C}$ e $+100^{\circ}\text{C}$, em especial, se realiza à temperatura do ponto de ebulição do respectivo solvente.

A reacção poderá ser realizada à pressão normal, mas pode também efectuar-se a uma pressão mais elevada ou mais reduzida. Geralmente, a reacção decorre à pressão normal.

Quando se procede à realização das variantes A e B do processo do presente invento podem utilizar-se quaisquer relações oportunas das substâncias que participem na reacção. No entanto, e de uma forma geral, empregam-se quantidades molares dos reagentes. O isolamento e a purificação das substâncias de acordo com o presente invento realizam-se, de preferência, removendo o solvente por destilação, num vácuo, e recristalizando o resíduo, que se poderá obter na forma cristalina após congelação, a partir de um solvente apropriado. Nalguns casos, poderá vir a ser necessário purificar os compostos de acordo com o presente invento mediante cromatografia.

Os compostos de ilideno de fórmula geral (II) são substâncias conhecidas (nalguns casos) ou podem ser preparados por meio de processos conhecidos, [H. Dornow and W. Sassenberg, Liebigs Ann. Chem. 602, 14 (1957)]7.

Os aldeídos de fórmula geral (IV), empregados como compostos de partida, são compostos já conhecidos ou podem ser obtidos por meio de processos conhecidos [DOS (German Offenlegungsschrift 2.165.260; 2.401.665; T.D. Harris, G.P. Roth, J. Org. Chem. 44, 2004 (1979); W.J. Dale, H.E. Hennis J. Am. Chem. Soc. 78, 2543 (1956); Chem. Abstr. 59, 13929 (1963)]7.

Os ésteres de ácidos beta-ceto-carboxílicos de fórmulas gerais (V) e (Va), utilizados como compostos de partida, são substâncias conhecidas ou podem ser preparados através de processos conhecidos [DOS (German Offenlegungsschrift) 2.228.377; F.A. Glickman, A.C. Cope, J. Am. Chem. Soc. 67, 1017 (1945)]7.

Os ésteres do ácido beta-amino-crotónico de fórmulas gerais (III) e (IIIa), utilizados como compostos de partida, são compostos conhecidos ou podem obter-se mediante processos conhecidos [D. Borrmann in Houben Weyl's "Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry) Vol. VII/4, 230 (1968); Y. Oikawa, K. Sugano, O. Yonemitsu, J. Org. Chem. 43, 2087 (1978)]7.

Conhecem-se também os compostos correspondentes à fórmula geral (VI).

Exemplos de derivados de ácidos reactivos que se podem referir são os seguintes: ésteres activados, ésteres de hidroxí-succinimidas, imidazolidas de ácidos haletos de ácidos, anidridos mistos ou ainda a reacção em presença de ciclohexilcarbodiimida.



Exemplos de agentes de alquilação que se podem empregar no âmbito do processo de preparação são haletos de (C₁-C₈)-alquilo, ésteres de ácidos sulfônicos ou sulfatos de (C₁-C₆)-dialquilo substituídos ou insubstituídos de preferência, iodeto de metilo, ésteres de ácidos p-toluenossulfônicos ou sulfato de dimetilo.

Realiza-se a alquilação nos solventes atrás indicados, a temperaturas compreendidas entre 0°C e +150°C, de preferência, à temperatura ambiente até +100°C, à pressão normal.

Reagentes activantes que se podem referir, a título de exemplo, para a preparação dos derivados de ácidos reactivos, são - para além dos haletos inorgânicos, tais como cloreto de tionilo, tricloreto de fósforo ou pentacloreto de fósforo, ou carbonil-diimidazole, ainda carbodiimidas, tais como ciclohexilcarbodiimida ou 1-ciclohexil-3-[2-(N-metil-morfolino)etil]carbodiimida-p-toluenosulfonato ou N-hidroxi-ftalimida ou N-hidroxi-benzotriazole, na presença de diciclohexilcarbodiimida.

Solventes apropriados para a reacção com os álcoois adequados são os referidos solventes, exceptuando os álcoois então mencionados.

A separação dos pares diastereómeros realiza-se mediante processos conhecidos, como cromatografia em coluna, cristalização fraccionada ou cromatografia de partição segundo Craig [em relação ao processo de partição segundo Craig, vd., por ex., "Verteilungsverfahren im Laboratorium" (Partition Methods in the Laboratory), E. Hecher, Verlag Chemie GmbH, Weinheim, Bergstr. (1955)].

Os novos compostos e os compostos conhecidos de acordo com o presente invento apresentam um espectro de acção farmacológico útil e imprevisto.

Os seguintes ensaios in vitro e in vivo demonstram os efeitos interessantes dos compostos de acordo com o presente invento.

I) Função eritrocitária

A deformabilidade dos eritrócitos desempenha um papel importante na gênese e na evolução das perturbações isquêmicas, agudas ou crônicas, dado que ela determina o grau de viscosidade do sangue e, desta maneira, a sua distribuição pela microcirculação. Os ensaios adoptados pretendem equacionar várias determinantes:

O ensaio a) mede a permeabilidade ao cálcio (^{45}Ca) após bloqueio das ATP-ases pelo orto-vanadato sódico. Em consequência deste bloqueio, o cálcio pode acumular-se livremente nos eritrócitos, e daí resulta uma flexibilidade reduzida dos eritrócitos. Para o ensaio a) indicam-se os valores de DE_{50} (mole/l) para a inibição da entrada de iões cálcio.

O ensaio b) serve para detectar a acção anti-hemolítica das substâncias activas (DE_{50}^S , mole/l). Neste ensaio, eritrócitos carregados de cálcio são impelidos através de pequenos poros, sob elevados esforços tangenciais ou cortantes, a fim de libertar a hemoglobina em consequência da sua hemólise, medindo-se a concentração da hemoglobina. A diminuição da libertação de hemoglobina representa a quantidade medida.

O ensaio c) serve para detectar a capacidade dos eritrócitos carregados de cálcio de serem fil-

trados através de poros de 5 μ m de diâmetro (DE_{50} , mole/l). Neste ensaio, a flexibilidade da membrana desempenha um certo papel em presença de pequenos gradientes de força.

O ensaio d) serve para determinar o grau de viscosidade de suspensões de eritrócitos em capilares de vidro (25 μ m de diâmetro) em presença de baixas tensões de cisalhamento que se verificam em zonas de vasos situadas por detrás de uma estenose. Qualquer aumento do cálcio extracelular resulta num aumento do grau de viscosidade.

A tabela apresenta a melhoria (em por cento) do grau de viscosidade relativamente à lesão (=100%) com uma dose de ensaio de 10 ng/ml.

a) Permeabilidade ao cálcio de eritrócitos

A seguir ao bloqueio das ATP-ases imobilizadas na membrana celular, por orto-vanadato sódico (0,75 mM), mede-se a permeabilidade ao cálcio (método com ^{45}Ca). Qualquer acumulação de cálcio reduz a flexibilidade dos eritrócitos.

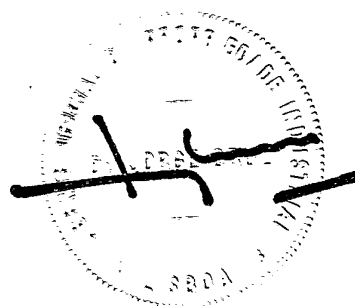


Tabela I:

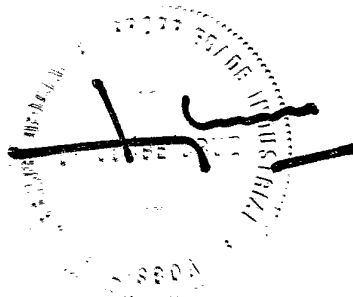
Exemplo Nº	DE ₅₀ da inibição (mole/l)
3	5×10^{-6}
13	5×10^{-6}
21	5×10^{-6}
27	10^{-6}

b) Ação anti-hemolítica dos eritrócitos

Quando submetidos a elevados esforços de cisalhamento, eritrócitos normais tornam-se hemolíticos. Apresenta-se especialmente acentuada a hemólise de células carregadas de íons cálcio. Esta "medida" da estabilidade mecânica é aproveitada para a caracterização das substâncias activas. O parâmetro medido constitui a concentração de hemoglobina livre no meio.

Tabela II:

Exemplo nº	DE ₅₀ da acção anti-hemolítica (mole/l)
1	5×10^{-7}
13	5×10^{-7}
15	5×10^{-6}
21	5×10^{-7}
22	5×10^{-7}
26	3×10^{-8}
27	5×10^{-8}



c) Filtração dos eritrócitos

A filtração de eritrócitos através de crivos com poros de 5 μm de diâmetros representa um método bem-estruturado, geralmente aceite, para a determinação da deformabilidade dos eritrócitos.

As células são expostas a forças de cisalhamento, num tampão normal, durante 30 minutos, de modo a que aumente a concentração de cálcio no interior das células, com consequente diminuição da sua flexibilidade.

Tabela III:

<u>Exemplo nº</u>	Melhoria da DE_{50} na flexibilidade em comparação com a lesão causada nos controlos (mole/l)
1	5×10^{-6}
3	5×10^{-6}
26	5×10^{-6}
28	5×10^{-6}

d) Viscosidade em capilares de vidro

As interacções biofísicas de eritrócitos, relevantes para a circulação sanguínea, podem ser

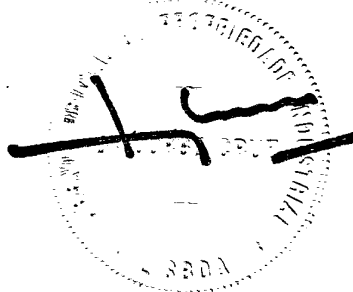
examinadas em capilares de vidro (20-30 μ m de diâmetro). A viscosidade resultante depende do estado das células. No caso de células carregadas de iões cálcio aumenta o grau de viscosidade. Indica-se, a 0,7 Pa, a melhoria (em por cento) do grau de viscosidade relativamente às células danificadas, mas não-tratadas. A dose de ensaio é de 10^{-8} g/ml.

Tabela IV:

<u>Exemplo Nº.</u>	<u>Efeito (%)</u>
3	143
13	120
14	206
15	75
17	62
18	208
24	226

II) Função leucocitária

A microcirculação pode ser observada directamente no âmbito do modelo experimental da bolsa da bochecha do hamster. Os parâmetros quantificados são a aderência (aglutinação) dos leucócitos, e ainda o diâmetro dos



vasos e a aderência (aglutinação) dos leucócitos, e ainda o diâmetro dos vasos e a velocidade de sedimentação dos eritrócitos. O grau de aderência foi quantificada em condições experimentais isquêmicas e não-isquêmicas. Em condições não-isquêmicas, a aderência é quantificada na área das pequenas vénulas e, em condições isquêmicas (paragem da circulação sanguínea de 10 minutos), a aderência é determinada nas pequenas arteríolas. Os resultados das experiências de controlo vêm referidos com base em 100%. Em cada caso, escolhe-se uma dose de 0,1 mg/kg, i.v., como dose do ensaio. Os resultados exprimem-se sob a forma de decréscimo, em %, nas células-testemunhas.

Tabela V:

Exemplo nº	Controlo Não-isquémico = 100 %	Controlo isquémico = 100 %
3	63 %	31 %
6	50 %	56 %
9	70 %	36 %
18	54 %	32 %
19	61 %	34 %

III) Pressão sanguínea

Conforme sugere o nível actual dos conhecimentos clínicos, os efeitos anti-isquémicos das diidro-piridinas são frequentemente mascaradas por uma vasodilatação. Por isso, pretendia-se descobrir DHP (diidro-piridinas) sem acção sobre a pressão sanguínea (isto é, diferença entre a acção hemorreológica e acção hipotensiva de ≥ 10). A seguinte tabela mostra as doses com as quais se verifica uma redução da pressão sanguínea no caso de uma administração por via p.o. (ratazanas SH) ou i.v. (ratazanas Wistar anestesiadas).

Tabela VI:

Exemplo nº	p.o. (mg/kg)	i.v. (mg/kg)
3	> 30	> 10
6	> 30	> 10
9	> 30	> 10
18	> 30	> 10
19	> 100	> 10

Mostra a tabela de que - em condições de comparação com o modelo experimental II - a diferença entre o efeito terapêutico e o efeito sobre a pressão sanguínea (i.v.) é de 100, pelo menos.

Os novos compostos podem ser transformados, de maneira conhecida, nas fórmulas galénicas usuais,

tais como comprimidos, comprimidos revestidos (drageias), pílulas, grânulos, aerossóis, xaropes, emulsões, suspensões e soluções, utilizando solventes ou excipientes inertes, não-tóxicos, farmacêuticamente aceitáveis. Neste contexto, o composto terapêuticamente activo deveria estar presente numa concentração de cerca de 0,5 a 90%, em peso, com base na mistura total, isto é, em quantidades que são suficientes para se atingir a gama posológica mencionada.

As fórmulas farmacêuticas podem ser preparadas, por exemplo, diluindo os compostos activos com solventes e/ou excipientes e, caso seja apropriado, utilizando ainda emulsivos e/ou dispersivos; no caso de se empregar a água como diluente, ainda se podem utilizar solventes orgânicos como solventes auxiliares.

Realiza-se a administração de maneira usual, de preferência, por via oral ou parentérica, em especial por via perlingual ou intravenosa.

No caso de administração parentérica podem utilizar-se soluções dos compostos activos, contendo excipientes líquidos apropriados.

De uma maneira geral, verificou-se ser vantajoso - no caso da administração por via intravenosa - aplicar quantidades de cerca de 0,001 a 1 mg/kg, de preferência, cerca de 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal, a fim de se conseguirem resultados satisfatórios: no caso de administração por via oral, a dosagem poderá variar entre cerca de 0,01 e 20 mg/kg de preferência entre 0,1 e 10 mg/kg de peso corporal.

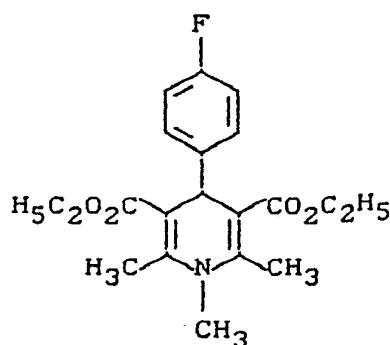
Não obstante estas circunstâncias, poderá ser necessário afastar-se das quantidades referidas, o que depende, nomeadamente, do peso corporal ou do tipo de administração escolhida, da reacção individual relativamente ao medicamento, da natureza da sua fórmula galénica e do momento ou

do intervalo em que se verifica a administração. Assim, nalguns casos, poderá ser suficiente administrar uma quantidade menor do que aquela atrás preconizada, ao passo que noutros casos, poderá ser ultrapassado o limite superior. No caso de administração de quantidades maiores, poderá vir a ser conveniente repartir estas quantidades por várias doses individuais durante um dia.

Exemplos de preparações

Exemplo 1

1,2,6-trimetil-4-(4-fluorofenil)-1,4-diidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dietilo



2,78 g (0,008 moles) de 2,6-dimetil-4-(4-fluorofenil)-1,4-diidropiridino-3,5-dicarboxilato de

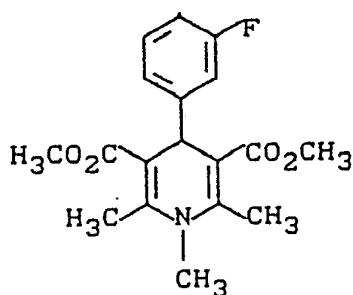
dietilo são dissolvidos em 25 ml de 1,2-dimetóxi-etano, juntan-
do-se 0,30 g (0,01 mole) de hidreto de sódio, a 80%, e, decorri-
dos 30 minutos, 1,43 g (0,01 mole) de iodeto de metilo. A mis-
tura é agitada, à temperatura ambiente, por um período de 3 ho-
ras, é neutralizada pela adição de ácido clorídrico diluído e
evaporado, num vácuo. O resíduo é purificado por meio de cromatografia, sobre sílica-gel (cloreto de metileno).

Rendimento: 1,85 g (63,9% da teoria).

Ponto de fusão: 90-92°C.

Exemplo 2

4-(3-fluorofenil)-1,2,6-trimetil-1,4-diidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo



Uma mistura de 3,84 g (0,03 moles) de 3-fluorobenzaldeído, 7,04 g (0,06 moles) de acetoacetato de metilo e 2,07 g (0,03 moles) de acetoacetato de metilo e 2,07 g (0,03 moles) de hidrocloreto de metilamina, em 20 ml de piridi-

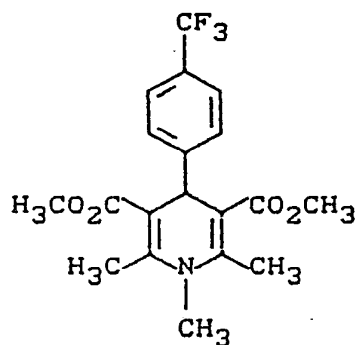
na; é agitada, ao refluxo, durante 5 horas. Após a remoção da piridina, por destilação, a mistura é dividida entre água e cloreto de metileno, e a fase orgânica é lavada com água, seca sobre sulfato de sódio e é evaporado. O resíduo é recristalizado a partir de metanol.

Ponto de fusão: 117-118°C.

Rendimento: 6,14 g (61,4% da teoria).

Exemplo 3

1,2,6-trimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-diidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo



Uma mistura de 5,22 g (0,03 moles) de 4-trifluorometilbenzaldeído, 7,04 g (0,06 moles) de acetoacetato de metilo e 2,07 g (0,03 moles) de hidrocloreto de metilamina, em 20 ml de piridina, é agitada, ao refluxo, durante um

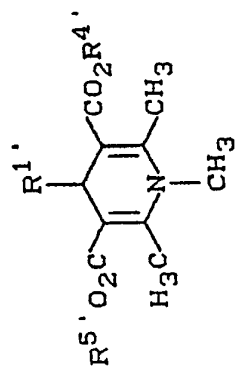
período de 5 horas. Depois de remover a piridina, por destilação, distribuiu a mistura entre água e cloreto de metileno, e lava-se a fase orgânica com água, seca-se sobre sulfato de sódio e evapora-se. O resíduo é recristalizado a partir de metanol.

Ponto de fusão: 154-155°C.

Rendimento: 7,88 g (68,5% da teoria).

Os exemplos apresentados nas tabelas 1 e 2 foram preparados em analogia com o processo de síntese do Exemplo 3.

Tabela 1:



Exemplo No.	R ¹ '	R ⁴ '	R ⁵ '	p.f. (°C)	Rendimento (%) da teoria
4		-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	90-92	63,9

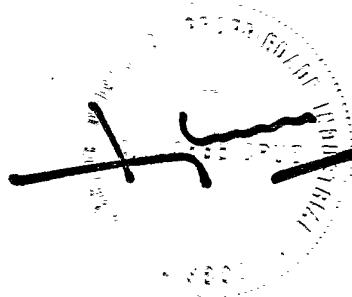
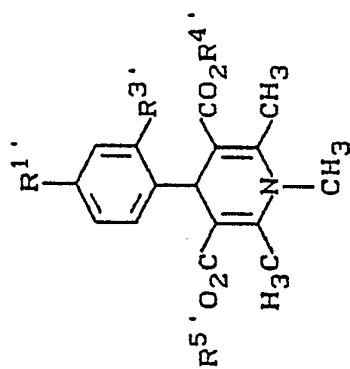
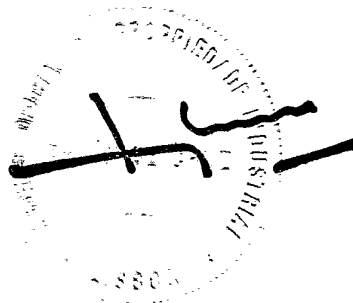


Tabela 2:



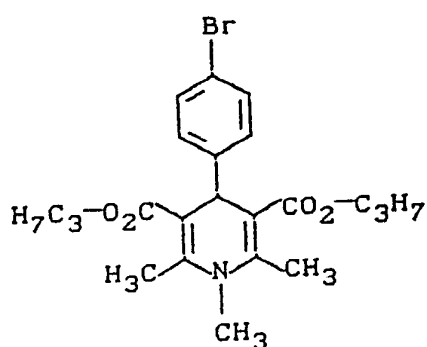
Ex. No.	R ^{1'}	R ^{3'}	R ^{4'}	R ^{5'}	p.f. (°C)	Rendimento (%) da teoria
5	H	CN	-C ₃ H ₇	-C ₃ H ₇	Óleo	19,4
6	NO ₂	H	-C ₄ H ₉	-C ₄ H ₉	81-84	62,7
7	CF ₃	H	-C ₃ H ₇	-CH ₃	76-78	
8	CF ₃	H	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	86-88	
9	CF ₃	H	-CH-CH(CH ₃) ₂ CH ₃	-CH ₃	54-57	
10	CF ₃	H	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	-CH ₃	71-73	





EXEMPLO 11

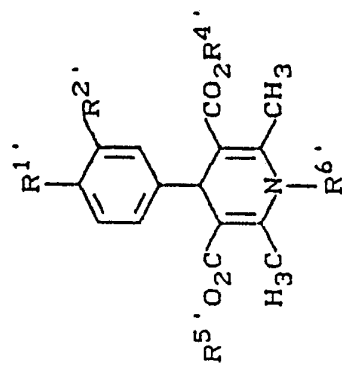
4-(4-bromofenil)-1,2,6-trimetil-1,4-diidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dipropilo



Uma solução de 6,22 g (0,02 moles) de 2-(4-bromobenzilideno)-acetoacetato de propilo e 3,14 g (0,02 moles) de 3-metilaminocrotonato de propilo, em 25 ml de 2-butanol, é agitada, ao refluxo, durante 10 horas. Em seguida, a mistura é concentrada, num vácuo, e o precipitado formado, a frio, é separado, por filtração e sucção. Após recristalização a partir de propanol, obtêm-se 5,32 g (59,1% da teoria) do composto em epígrafe, com ponto de fusão de 97-99°C.

Os compostos reunidos na tabela 3 podem ser preparados análogamente aos preparados segundo o processo do exemplo 11.

Tabela 3:



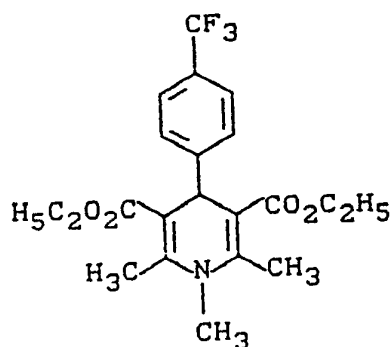
Ex. No.	R ^{1'}	R ^{2'}	R ^{4'}	R ^{5'}	R ^{6'}	p.f. (°C)	Rendimento (% da teoria)
12	H	-CH ₃	-C ₃ H ₇	-C ₃ H ₇	-CH ₃	67-68	23,3
13	-Br	H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	163-167	59,5
14	-Br	H	-C ₄ H ₉	-C ₄ H ₉	-CH ₃	66-68	36,5
15	-CN	H	-C ₃ H ₇	-C ₃ H ₇	-CH ₃	116-119	45,7
16	H	-CF ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅		112-114	22,4
17	-CF ₃	H	-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	119-129	15,5
18	-CF ₃	H	-CH ₃	-CH ₃		137-138	15,6

Cont. da Tabela 3

Ex. No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	p.f. (°C)	Rendimento (% da teoria)
19	-CF ₃	H	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅		111-113	15,5
20	-CF ₃	H	-CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	106-108	49,1
21	-CH ₃	-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	116-118	66,1
22	-CH ₃	-NO ₂	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CH ₃	97-98	60,1
23	-CH ₃	-NO ₂	-C ₃ H ₇	-C ₃ H ₇	-CH ₃	94-96	41,3
24	-CH ₃	-NO ₂	-C ₄ H ₉	-C ₄ H ₉	-CH ₃	89-90	45,4
25	-NO ₂	Cl	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CH ₃	128-130	60,1
26	-Cl	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	122-124	63,8
27	-CH ₃	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	103-105	4,83
28	-NO ₂	-OH	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	187-189	62,6
29	-OCF ₃	H	-CH ₃	-CH ₃		77-78	13,2
30	-OCF ₃	H	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅		108-109	18,5
31	-CF ₃	H	-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃		74,3
31a	(+) - Enantiômero [α] ₅₈₉		20	10.3 (C = 1 em CHCl ₃)			
31b	(-) - Enantiômero [α] ₅₈₉		20	-10.1 (C = 1 em CHCl ₃)			

EXEMPLO 32

1,2,6-trimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-diidro-piridino-
-3,5-dicarboxilato de dietilo

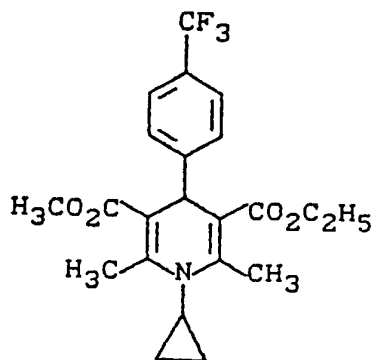


Juntam-se 0,55 ml (5 moles) de tetracloreto de titânio e, em seguida, 1 ml (10 mmoles) de piperidina, numa atmosfera de azoto, a 20 ml de tolueno, e a mistura obtida é agitada durante 5 minutos. Após adição, gota a gota, de 2,9 g (20 mmoles) de 3-metilaminocrotonato de metilo, adicionam-se ainda 1,36 ml (10 mmoles) de 4-trifluorometilfenil-benzaldeído, e a mistura resultante é agitada, à temperatura ambiente, durante um período de 3 horas. Para a elaboração juntam-se 100 ml de ácido clorídrico a 5% e a fase orgânica é diluída com acetato de etilo; a solução de acetato de etilo é lavada, sucessivamente, com ácido clorídrico, a 5%, e com uma solução de bicarbonato de sódio. Após a secagem da solução de acetato de etilo sobre sulfato de sódio, evaporação e agitação do resíduo em *n*-heptano, obtêm-se 1,7 g (41,4% da teoria) do composto em epígrafe.

Ponto de fusão: 98°C.

EXEMPLO 33

1-Ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-diidro-
-piridino-3,5-dicarboxilato de metiletilo

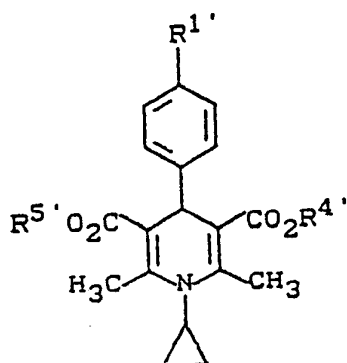


Juntam-se 3,6 g (0,039 moles) de hidrocloreto de ciclopropilamina a uma solução de 3,9 g (0,03 moles) de acetoacetato de etilo e 8,16 g (0,03 moles) de 2-(4-trifluorometilbenzilideno)-acetoacetato de metilo, em 50 ml de piridina; e a mistura obtida é aquecida, ao refluxo, durante um período de 5 horas. O produto da reacção é concentrado, num vácuo, o resíduo é dissolvido em cloreto de metileno e água, separa-se a fase aquosa e seca-se a solução de cloreto de meti-

leno sobre sulfato de sódio e evapora-se a solução. O resíduo é purificado mediante cromatografia sobre uma coluna de sílica-gel, utilizando cloreto de metileno como eluente. Após a dissolução e cristalização do produto a partir de n-heptano, obtêm-se 2,2 g (17,3% da teoria) do composto em epígrafe.

Os compostos apresentados na tabela 4 podem ser preparados em analogia com o processo adoptado nos exemplos 32 e 33.

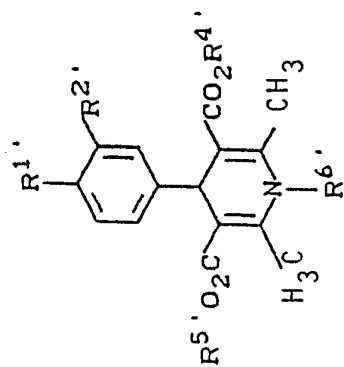
TABELA 4



Ex. No.	R ^{1'}	R ^{4'}	R ^{5'}	p.f. °C
34	-CF ₃	-C ₄ H ₉	-C ₃ H ₇	62
35	-CF ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	-C ₃ H ₇	Óleo
36	-F	-CH ₃	-CH ₃	140
37	-F	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	79
38	-CF ₃	-C ₄ H ₉	-CH ₃	Óleo
39	-CF ₃	-C ₃ H ₇	-C ₂ H ₅	55-57
40	-CF ₃	-C ₄ H ₉	-C ₂ H ₅	55-60
41	-CF ₃	-C ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	96

Os exemplos apresentados na tabela 5 foram preparados análogamente aos processos dos exemplos 1, 3 e 11.

Rabela 5:



Exemplo No.	R ^{1'}	R ^{2'}	R ^{4'}	R ^{5'}	R ^{6'}	p.f. (°C)	Rendimento (% teoria)
42	-CF ₃	H	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	116-118	78

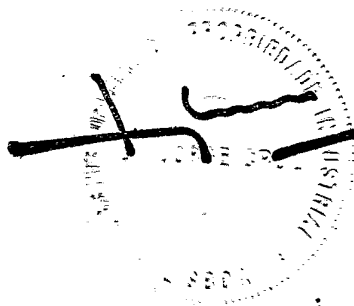
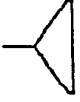


Tabela 5: Cont.

Exemplo No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	p.f. (°C)	Rendimento (% da teoria)
43	-F	H	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	92-94	73
44	-F	H	C ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	óleo	73
45	-CF ₃	H	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	56-57	57
46	-CF ₃	H	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	55-60	68
47	-F	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	133	59
48	-F	-CF ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅		61	19
49	-CF ₃	H	-CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	68	58
50	-CF ₃	H	-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	63	75
51	-F	-CF ₃	-CH ₃	-CH ₃		118	27

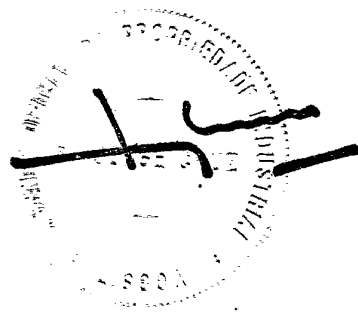


Tabela 5: Cont.

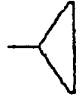
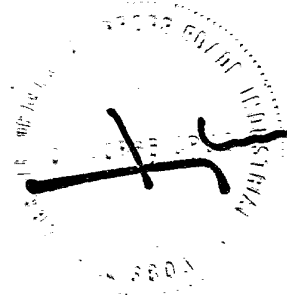
Exemplo No.	R ¹ '	R ² '	R ⁴ '	R ⁵ '	R ⁶ '	p.f. (°C)	Rendimento (% da teoria)
52	-F	-CF ₃	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	-CH ₃	83	63
53	-OCF ₃	H	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	62	21
54	-OCF ₃	H	-C ₂ H ₅	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	73	19
55	-CF ₃	H	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	óleo (-) enant. α ₂₀ -11.1 589 (CHCl ₃), c:0.85	45
56	-CN	H	-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	122	50
57	-CF ₃	H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	68	45
58	-CN	H	-C ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	106-107	50
59	-CF ₃	H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂		92	11
60	-F	-CF ₃	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	82-83	25

Tabela 5: Cont.

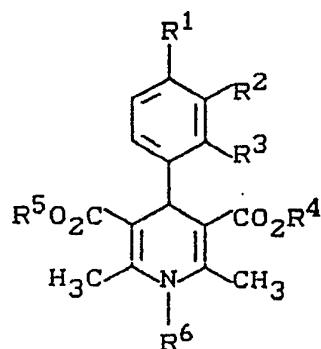
Exemplo No.	R ¹	R ²	R ⁴	R ⁵	R ⁶	p.f.(°C)	Rendimento (% da teoria)
61	-CF ₃	H	-C ₆ H ₁₃	-CH ₃	-CH ₃	64-65	36
62	-CF ₃	H	-C ₄ H ₉	-CH ₃	-CH ₃	71-73	28
63	-CF ₃	H	-C ₅ H ₁₁	-CH ₃	-CH ₃	75-77	13
64	-Cl	H	-CH ₃	-CH ₃	-C ₂ H ₅	143	21
65	-Cl	H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	181	19





REIVINDICAÇÕES:

1ª. - Processo para a preparação de medicamentos destinados a melhorarem a circulação sanguínea, em especial para o controlo de distúrbios isquêmicos, agudos e crónicos caracterizado por se, incluir nos referidos medicamentos 1,4-di-hidro-piridinas N-alquiladas de fórmula geral (I), que não interferem com a pressão sanguínea:



(I)

em que

R¹ representa hidrogénio, nitro, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, halogénio ou metilo,

R² representa hidrogénio, halogénio, nitro, hidroxí, trifluorometilo ou metilo,

R³ representa hidrogénio ou ciano,

ou

ou



R^2 e R^3 , em conjunto, formam um anel benzo condensado,
 R^4 e R^5 são idênticos ou diferentes e representam alquilo linear ou ramificado contendo um número máximo de 8 átomos de carbono, que está eventualmente substituído por alcoxi com um número máximo de 4 átomos de carbono,

R^6 representa alquilo de cadeia linear ou ramificada, contendo um número máximo de 10 átomos de carbono, ou

representa cicloalquilo contendo 3 a 7 átomos de carbono;

juntamente com excipientes ou solventes, inertes, não tóxicos, farmacêuticamente aceitáveis em que o referido composto se encontra presente numa concentração de cerca de 0,5 até 90% em peso, o que possibilita que, por administração a um paciente, de preferência oralmente ou parentericamente, se atinjam gamas de dosagem de cerca de 0,001 a 1 mg por quilograma de peso corporal no caso da via parentérica, e de cerca de 0,01 a 20 mg por quilograma no caso da via parentérica.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se empregarem di-hidro-piridinas de fórmula geral (I), de acordo com a reivindicação 1, e em que

R^1 representa hidrogênio, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, flúor, cloro, bromo ou metilo,

R^2 representa hidrogênio, flúor, cloro, bromo, nitro, hidroxí, trifluorometilo ou metilo,

R^3 representa hidrogênio ou ciano,

ou

R^2 e R^3 , em conjunto, formam um anel benzo condensado,

R^4 e R^5 são idênticos ou diferentes e representam alquilo de cadeia linear ou ramificada, contendo um número máximo de 6 átomos de carbono, e que está eventualmente substituído por metoxi

e

R^6 representa alquilo de cadeia linear ou ramificada, contendo um número máximo de 8 átomos de carbono, ou ciclopropilo.

3ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por se prepararem compostos de fórmula geral (I), de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 representa flúor, bromo ou CF_3 .

R^2 e R^3 , em cada caso, significam hidrogénio,

e

R^4 , R^5 e R^6 têm os mesmos significados mencionados na reivindicação 1, de modo a obterem-se medicamentos destinados ao tratamento da claudicação intermitente, do enfarte do miocárdio, enfarte cerebral e lesões decorrentes de reperfusão.

4ª. - Processo para ésteres de ácidos 1,4-di-hidropiridinocarboxílicos N-substituídos escolhidos de entre o grupo formado por

1,2,6-trimetil-4-(1-naftil)-1,4-di-hidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dibutilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-fluorofenil)-1,4-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dietilo,

1,2,6-trimetil-4-(2-cianofenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dipropilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-nitrofenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dibutilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de metilpropilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de metil-isopropilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidro-piridino-3,5-dicarboxilato de metil-1,2-dimetilpropilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidro-piridino-3,5-dicarboxilato de metil-(2-metoxietilo),

1,2,6-trimetil-4-(3-fluorofenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

1,2,6-trimetil-4-(3-metilfenil)-1,4-di-hidro-piridino-3,5-dicarboxilato de dipropilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-bromofenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-bromofenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dipropilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-bromofenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dibutilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-cianofenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dipropilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(3-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dietilo,

1-etil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dietilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-bromofenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de diisopropilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-metil-3-nitrofenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo,



1,2,6-trimetil-4-(4-metil-3-nitrofenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dipropilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-metil-3-nitrofenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilatode dibutilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-metil-3-nitrofenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dietilo,

1,2,6-trimetil-4-(3-cloro-4-nitrofenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dietilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

1,2,6-trimetil-4-(3-hidroxi-4-nitrofenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dietilo,

1,2,6-trimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de isopropil-(2-metoxietilo),

1,2,6-trimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dietilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de metiletilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de propil-(2-metoxietilo),

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de isopropil-(2-metoxietilo),

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-fluorofenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dietilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-fluorofenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de dimetilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorofenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de propilbutilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de butilmetilo,

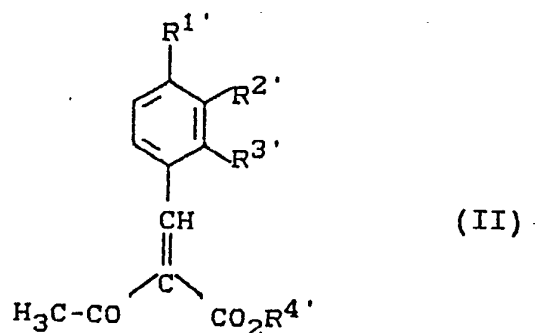
1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de etilpropilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de butiletilo,

1-ciclopropil-2,6-dimetil-4-(4-trifluorometilfenil)-1,4-di-hidropiridino-3,5-dicarboxilato de etilisopropilo,

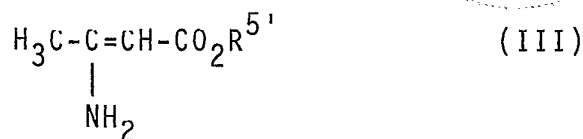
caracterizado por:

[A] ou se fizerem reagir compostos de benzilideno de fórmula (II)



em que

$R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ e $R^{4'}$ têm o significado, atrás referido, de R^1 , R^2 , R^3 e R^4 , e, adicionalmente, abrangem a extensão do significado respectivo dos novos compostos enumerados atrás, primeiro com ésteres do ácido beta-aminocrotônico de fórmula geral (III)

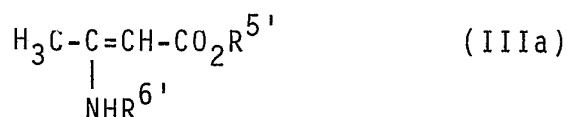


em que

$\text{R}^{5'}$ tem o significado atrás referido de R^5 e, adicionalmente, incluir o âmbito de significados dos novos compostos atrás indicados, em solventes inertes, e, num último passo do processo, se proceder à alquilação da função NH de maneira usual,

ou

se fazerem reagir directamente os compostos de fórmula geral (II), caso se desejar, na presença de ácidos de Lewis, tal como tetracloreto de titânio, com compostos de fórmula geral (IIIa)



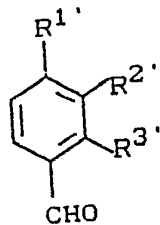
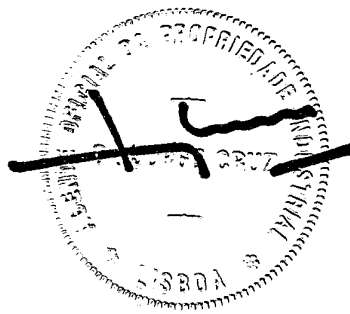
em que

$\text{R}^{5'}$ tem o significado atrás referido,

$\text{R}^{6'}$ tem o significado atrás referido de R^6 e, adicionalmente, inclui o âmbito de significados dos novos compostos atrás indicados,

ou

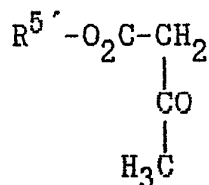
[B] se fazerem reagir aldeídos de fórmula geral (IV)



(IV)

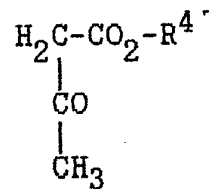
em que

$R^{1'}$, $R^{2'}$ e $R^{3'}$ têm o significados indicados no processo [A], primeiro com ésteres de ácidos beta-cetacarboxílicos de fórmulas gerais (V) e (Va)



(V)

ou

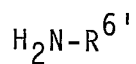


(Va)

em que

$R^{4'}$ e $R^{5'}$ têm os significados indicados no processo [A] e, em seguida,

se fizerem reagir ou directamente com amidas ou com os correspondentes hidrocloreto de amina de fórmula geral (VI)



(VI)



em que

R^{6'} tem o significado atrás indicado no processo [A]

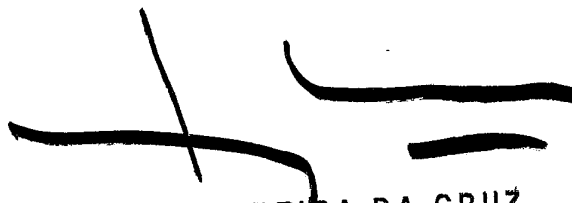
ou

se proceder primeiro ao fecho do anel com amoníaco em solventes orgânicos e, caso seja apropriado, em solventes inertes, de acordo com um processo habitual e, num último passo do processo, se proceder à sua alquilação pelo processo atrás referido,

e, no caso dos ésteres enantioméricamente puros, se prepararem primeiro os ácidos carboxílicos enantioméricamente puros, os quais são esterificados com os alcóis apropriados mediante um processo usual, e caso se desejar, com o auxílio de um derivado de um ácido reactivo.

5ª. - Processo para a preparação de medicamentos, caracterizado por se transformar pelo menos um composto de acordo com a reivindicação 4 numa apropriada forma de administração e, caso seja conveniente, utilizando os habituais produtos auxiliares e excipientes.

Lisboa, 9 de Abril de 1991


J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.º
1200 LISBOA