



MEMÓRIA DESCRITIVA
DA
PATENTE DE INVENÇÃO
Nº 94 390

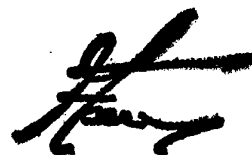
NOME: RHÔNE-POULENC SANTÉ

EPÍGRAFE: "Processo de preparação de derivados da tioformamida e de composições farmacêuticas que os contêm"

INVENTORES: Terance William Hart, Bernard Yvon Jack Vacher e
Roger John Aitchison Walsh

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

Reino Unido em 16 de Junho de 1989 sob os nºs. 89 13864.8
e 89 13863.0



PATENTE Nº 94 390

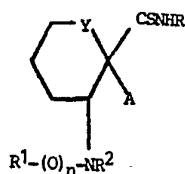
"Processo de preparação de derivados da tioformamida e de composições farmacêuticas que os contêm"

para que

RHÔNE-POULENC SANTÉ, pretende obter privilégio de invenção em Portugal.

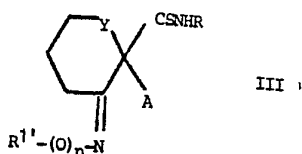
R E S U M O

O presente invento refere-se ao processo de preparação de um derivado da tioformamida de fórmula:



na qual R representa alquilo, A representa pirid-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, tetra-hidroquinolin-3-ilo, quinolin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimid-5-ilo, tiazol-5-ilo, tieno[2,3-b]piridin-5-ilo, pirazin-2-ilo, indol-3-ilo, tieno[3,2-b]piridin-6-ilo, ou fenilo, opcionalmente substituídos, e Y representa uma ligação de valência, metileno ou etileno, R² representa hidrogénio, um grupo, opcionalmente substituído, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclilalquilo aromático ou heterocicliloxialquilo aromático, ou um grupo BC(=O)-, no qual B representa um grupo, opcionalmente substituído, alquilo, arilo ou heterocíclico aromático, n representa 0 ou 1, e quando, n representa 0, R¹ pode representar um átomo de hidrogénio, um grupo, opcionalmente substituído, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclilalquilo aromático ou heterocicliloxialquilo aromático ou um grupo BC(=O)- ou BSO₂-, e quando n representa 1, R¹ representa um radical, opcionalmente substituído, alquilo, benzilo, feniletilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo ou pirid-3-ilmetilo, e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, que compreende:

- (A) quando adequado, a redução de um composto de fórmula geral



- (B) quando adequado, a reacção de um composto de fórmula geral (I) com um halogeneto apropriado, na ausência ou na presença de um solvente orgânico inerte;
- (C) quando adequado, a reacção de um composto de fórmula geral (I) com um halogeneto de ácido de um composto de fórmula geral



ou com um seu anidrido de ácido reactivo;

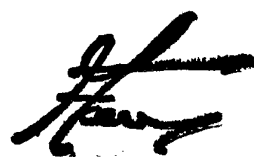
- (D) quando adequado, a reacção de um composto de fórmula geral (I) com um halogeneto de sulfonilo de fórmula geral



e, depois, opcionalmente, a conversão de um derivado de tioformamida assim obtido num seu sal farmacêuticamente aceitável.

Estes compostos possuem propriedades farmacológicas.

O presente invento refere-se também ao processo de preparação de composições farmacêuticas compreendendo estes compostos.

MEMÓRIA DESCRITIVA

O presente invento refere-se ao processo de preparação de novos derivados da tioformamida, terapeuticamente úteis, e de composições farmacêuticas que os contêm.

Os novos derivados de tioformamida do presente invento, são compostos com a fórmula geral (I), que aqui depois se apresenta, em que R representa um radical alquilo, de cadeia linear ou ramificada, com 1 a 4 átomos de carbono, A representa um radical heterocíclico aromático, contendo um ou dois átomos de azoto (facultativamente substituídos por um radical alquilo ou alcóxilo, de cadeia linear ou ramificada, contendo 1 a 4 átomos de carbono, ou por um átomo de halogênio), seleccionado de entre pirid-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, tetra-hidroquinolin-3-ilo, quinolin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirinid-5-ilo, tiazol-5-ilo, tieno[2,3-b]piridin-5-ilo, pirazin-2-ilo, indol-3-ilo e tieno[3,2-b]piridin-6-ilo, ou representa um grupo fenilo facultativamente substituído e Y representa uma ligação de valência ou um radical etileno ou, preferivelmente, metileno, R^2 representa um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclilalquilo aromático ou heterocicliloxialquilo aromático, facultativamente substituído (como a seguir se descreve para B) ou um grupo $BC(=O)-$, em que B representa um grupo alquilo, arilo, p.e., fenilo, ou heterocíclico aromático, p.e., pirid-3-ilo, facultativamente substituído, n representa 0 ou 1, e quando n representa 0, R^1 pode representar um átomo de hidrogénio, um grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclilalquilo aromático ou heterocicliloxialquilo aromático, facultativamente substituído (como B), ou um grupo $BC(=O)-$ ou BSO_2- , e quando n representa 1, R^1 representa um radical alquilo, de cadeia linear ou ramificada, contendo de 1 a 4 átomos de carbono, que está não-substituído ou substituído com um ou mais substituintes seleccionados de entre os grupos alcenilo C_{2-4} , carboxilo, alcoxi C_{2-5} carbonilo, hidroxilo, alcóxilo C_{1-4} , carbamoilo (não substituído ou substituído por um ou por dois grupos alquilo C_{1-4}), amino, alquil C_{1-4} amino e dialquil C_{1-4} amino (p.e., R^1 pode representar um radical metilo, 2-hidroxi-3-isopropilaminopropilo ou 2-hidroxi-3-t-butilaminopropilo), ou representa um radical

benzilo, feniletilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo ou pirid-3-il-metilo, cada um dos quais pode estar substituído no anel por um ou mais átomos de halogênio ou por grupos hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcóxido C_{1-4} (estando o alcóxido não substituído ou substituído como se definiu para os grupos alquilo representados por R^1), ciano, nitro, trifluorometilo, carboxilo, alquil C_{1-4} amino, alcanóil C_{2-5} amino ou alcóxi C_{2-5} carbonilo, e os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

Preferivelmente, A representa um grupo 3-piridilo, 6-cloropirid-3-ilo, 5-bromopirid-3-ilo, 3-quinolinilo, 4-isoquinolinilo ou 5-pirimidilo, ou fenilo substituído na posição 3 e/ou 5 por um grupo atrator de electrões, por exemplo, um grupo ciano, nitro, trifluorometilo, carbamóilo, carboxilo, alcanóil C_{2-5} , alcóxi C_{2-5} carbonilo ou alquil C_{1-4} sulfonilo, ou por um átomo de flúor, cloro ou bromo e, facultativamente, substituído adicionalmente por átomo(s) de halogênio, grupo(s) alquilo C_{1-4} ou arilo C_{6-12} (p.e., fenilo), ou o grupo fenilo A pode estar substituído por átomo(s) de halogênio, grupo(s) alquilo C_{1-4} ou arilo C_{6-12} (p.e., fenilo) ou por substituintes que, conjuntamente, formam um anel fundido, por exemplo, um grupo 2-naftilo.

O grupo A pode representar, por exemplo, o grupo fenilo, 4-clorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-nitrofenilo, 3,4-diclorofenilo ou 2-naftilo.

Preferivelmente, B representa um grupo fenilo, pirid-3-ilo ou tieno-2-ilo ou um grupo alquilo, de cadeia linear ou ramificada (contendo de 1 a 6 átomos de carbono), cada um dos quais pode estar facultativamente substituído por um ou mais substituintes seleccionados de entre átomos de halogênio ou grupos hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcenilo C_{2-4} , alcóxido C_{1-4} , tetra-hidropiranióxido, ciano, nitro, trifluorometilo, carboxilo, benzoilamino, amônio quaternário, amino, alquil C_{1-4} amino e dialquil C_{1-4} amino (facultativamente substituídos por grupos hidroxilo), grupos alcóxi C_{2-5} carbonilamino, alcanóil C_{2-5} amino ou alcóxi C_{2-5} carbonilo ou carbamóilo (não substituído ou substituído por um ou dois grupos alquilo C_{1-4} , por sua vez facultativamente substituídos por grupos hidroxilo) (dois substituintes no átomo de azoto podem, conjunta-



mente, formar um radical divalente, de cadeia linear ou ramificada, contendo 4 a 6 átomos na cadeia, que pode conter um heteroátomo adicional, p.e. piperidinocarbonilo), ou B representa um radical benzilo, feniletilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo ou pirid-3-il-metilo.

O grupo B pode representar, por exemplo, o grupo fenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-metoxifenilo, 2-carboxifenilo, pirid-3-ilo, tien-2-ilo, metilo, butilo, 2-carboxietilo, 2-metoxicarbonietilo, hidroximetilo, tetra-hidropiraniioximetilo, aminometilo, t-butoxicarbonilaminometilo, benzilaminometilo, benzilo, feniletilo ou N-metilpiperidinocarbonietilo.

Preferivelmente, R^2 representa o átomo de hidrogênio. Os grupos amino R^1R^2N- , que podem ser mencionados, são 1-feniletilamino, 1-(1-naftil)etilamino, 1-ciclo-hexiletilamino ou 1-(pirid-3-il)etilamino.

A presença de um grupo amino no anel cria uma assimetria na molécula que, em associação com o átomo de carbono assimétrico adjacente, conduz a 4 estereoisômeros que podem ser separados, facultativamente, em 2 pares racêmicos. Preferem-se o par racêmico e os seus enantiômeros de fórmula geral (II), em que R, A e Y são definidos como anteriormente, i.e., os compostos em que o grupo amino está em posição trans relativamente ao grupo -CSNHR.

Além disso, em certos casos os substituintes R, R^1 e R^2 contribuem para o estereoisomerismo. Todas estas formas são abrangidas pelo presente invento.

Compostos do presente invento especialmente importantes incluem aqueles em que, pelo menos, um dos símbolos tem um significado seleccionado de entre os seguintes:

- (i) R representa metilo;
- (ii) A representa 3-piridilo;
- (iii) Y representa metileno;
- (iv) B representa um alquilo de cadeia curta, p.e., metilo ou fenilo, facultativamente substituído;
- (v) R^2 representa hidrogênio; e
- (vi) R^1 representa hidrogênio, alquilo de cadeia curta, p.e.,



metilo ou etilo, facultativamente substituído por um grupo se-
leccionado de entre arilo, preferivelmente naftilo ou fenilo,
facultativamente substituído (sendo os referidos substituin-
tes facultativos do grupo fenilo, preferivelmente, um ou mais
átomos de halogéneo, preferivelmente, flúor), ou 3-piridilo,
cicloalquilo, p.e., ciclo-hexilo, e hidroxilo, ou representa
um alcanoílo de cadeia curta, preferivelmente um grupo aceti-
lo ou aroílo, preferivelmente, benzoílo ou arilsulfonilo, pre-
ferivelmente, fenilsulfonilo;

sendo os outros símbolos definidos como anteriormente, e os seus
sais farmaceuticamente aceitáveis.

Compostos do presente invento particularmente importantes, in-
cluem os seguintes:

AA $(\pm)$ -trans-2-benziloxiamino-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexano-
carbotioamida

AB $(\pm)$ -trans-2-metoxiamino-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocar-
botioamida

AC $(\pm)$ -trans-2-(4-fluorobenziloxiamino)-N-metil-1-(3-piridil)ci-
clo-hexanocarbotioamida

AD (1S,2R)-2-(2,3,4,5,6-pentafluorobenziloxiamino)-N-metil-1-(3-
-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida

AE $(\pm)$ -trans-2-(2-hidroxietoxiamino-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-
-hexanocarbotioamida

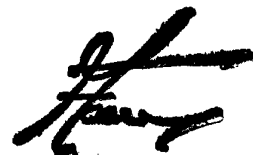
BA $(\pm)$ -trans-2-amino-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotio-
amida

BB $(\pm)$ -trans-2-benzamido-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbo-
tioamida

BC $(\pm)$ -trans-2-acetamido-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbo-
tioamida

BD (2R,1S)-2-[(R)-1-feniletilamino]-1-(3-piridil)ciclo-hexano-N-
-metilcarbotioamida

BE (2R,1S)-2-[(R)-1-(1-naftil)etilamino]-1-(3-piridil)ciclo-hexa-
no-N-metilcarbotioamida



BF (2R,1S)-2-[(R)-1-ciclo-hexiletilamino]-1-(3-piridil)ciclo-hexano-N-metilcarbotioamida

BG (+)-(2R,1S)-2-[(R)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-1-(3-piridil)-ciclo-hexano-N-metilcarbotioamida

CA (+)-trans-N-metil-2-fenilsulfonamido-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida

CB (+)-trans-N-metil-2-fenilamino-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida

CC (+)-trans-N-metil-1-benzilamino-2-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida

CD (-)-(1R,2S)-N-metil-2-(3-piridil)metilamino-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida

As letras AA a CD são atribuídas aos compostos para facilidade de referência mais adiante na descrição, p.e., nas Tabelas e nos Exemplos.

Os compostos têm propriedades farmacológicas valiosas, em particular, propriedades que são indicadoras da sua utilidade no tratamento e/ou profilaxia de desordens associadas com:

- (1) contracção do músculo liso vascular, incluindo hipertensão e outras desordens cardiovasculares, tais como, insuficiência cardíaca congestiva, e condições associadas com a isquemia dos tecidos, tais como, angina, doença do sistema vascular periférico e doenças cerebrovasculares;
- (2) contracção do músculo liso respiratório, incluindo obstrução reversível das vias respiratórias e asma;
- (3) contracção do músculo liso do tracto gastrintestinal, da bexiga urinária e do útero, incluindo úlceras pépticas, síndrome do cólon irritável e doença diverticular; síndrome da bexiga urinária; e parto prematuro.

Os compostos são também úteis na inibição de perda de cabelo associada à calvicie masculina típica por aplicação tópica.

Submeteram-se os compostos de fórmula geral (I), por exemplo, a:

Testes de actividade vaso-relaxante

Os métodos de ensaio usados foram adaptados dos descritos por Winslow et al [Eur.J.Pharmacol., 131, 219-228 (1986)] e Karaki [J.Pharmacol. Methods, 18, 1-21 (1987)] para diferenciação de actividade vaso-relaxante.

Teste A: Actividade contra contracções induzidas por baixas concen
trações de K⁺ na aorta isolada da ratazana.

Removeu-se a aorta torácica de ratazanas e suspenderam-se ti-ras transversais, limpas de endotélio, num banho contendo solução de Krebs. Registou-se a tensão e induziu-se uma contracção pela adição de K⁺ 20 mM (ião potássio) à solução de banho. O composto de teste foi adicionado ao banho na forma de uma solução de concen-tração cumulativa crescente. Determinou-se a concentração do com-posto teste na solução de banho que reduzia a contracção induzi-da por K⁺ em 90% e exprimiu-se em μ M como sendo a concentraçã eficaz (CE₉₀) que se apresenta na Tabela I.

TABELA I

Composto	Actividade
	Teste A
	EC ₉₀ μ M
AA	0,003
AB	0,3
BD	0,00003
BE	0,003

Podem-se preparar os compostos com a fórmula geral (I) e os seus intermediários pela aplicação ou adaptação de métodos conheci-dos.

Pelo termo "métodos conhecidos", tal como é usado nesta des-crição, entendem-se métodos anteriormente usados ou descritos na literatura, por exemplo, nas descrições dos Pedidos de Patente Europeia nos 321274A e 321273A e das suas equivalentes nos Estados Unidos da América USSN 07/285219 e 07/285114.

De acordo com um aspecto do presente invento, podem-se prepa-rar os compostos de fórmula geral (I), em que R² representa o áto-



mo de hidrogênio, pela redução de um composto com a fórmula geral (III), em que $R^{1'}$ é definido como anteriormente para R^1 , ou quando n é 1, $R^{1'}$ pode representar hidrogênio.

Realiza-se a redução usando um agente de redução, p.e., alumínio-hidreto de lítio, boro-hidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sódio ou borano, num solvente orgânico inerte, facultativamente, sob uma atmosfera inerte, a 0-50° C.

De acordo com um aspecto do presente invento, podem-se preparar os compostos com a fórmula geral (I), em que um ou ambos os grupos R^1 e R^2 representam um grupo alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclilalquilo aromático ou heterocicliloxialquilo aromático, facultativamente substituído, pela reação de um composto com a fórmula geral (I), em que pelo menos um dos grupos R^1 e R^2 representa o átomo de hidrogênio, com o halogeneto de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclilalquilo aromático ou heterocicliloxialquilo aromático, correspondente, na presença ou na ausência de um solvente orgânico inerte, por exemplo, um hidrocarboneto aromático, p.e., benzeno ou tolueno, clorofórmio, diclorometano, tetra-hidrofurano ou dimetilformamida, a uma temperatura compreendida entre 0 e a temperatura de refluxo da mistura reaccional.

De acordo com um aspecto do presente invento, podem-se preparar os compostos de fórmula geral (I), em que um ou ambos os grupos R^1 e R^2 representam um grupo $BC(=O)-$, tal como anteriormente se definiu, pela reação de um composto com a fórmula geral (I), em que pelo menos um dos grupos R^1 e R^2 representa um átomo de hidrogênio, com um halogeneto de ácido de um composto com a fórmula geral



(IV)

ou com um seu anidrido de ácido reactivo.

Realiza-se a reação, facultativamente, na presença de um aceitador de ácido, por exemplo, uma amina terciária, p.e., trietilamina, ou de uma base inorgânica, p.e., bicarbonato de sódio, preferivelmente, na presença de um solvente orgânico inerte anidro, p.e., clorofórmio ou acetona e, preferivelmente, a uma temperatu-



ra de -30°C a 30°C .

De acordo com um aspecto do presente invento, podem-se preparar os compostos de fórmula geral (I), em que R^1 representa um grupo BSO_2- , definido como anteriormente, pela reacção de um composto com a fórmula geral (I), em que n é 0 e R^1 representa um átomo de hidrogênio, com um halogeneto de sulfonilo de fórmula geral



em que B é definido como anteriormente e X^1 representa um átomo de halogéneo, preferivelmente, cloro.

A reacção é, facultativamente, realizada na presença de um aceitador de ácido, por exemplo, uma amina terciária, p.e., piridina, e, preferivelmente, a uma temperatura de -30°C a $+30^{\circ}\text{C}$, preferivelmente, a ou próximo de 0°C .

Os derivados de tioformamida de fórmula geral (I), obtidos pelos processos anteriormente descritos, podem ser purificados pelos métodos físicos usuais, particularmente, cristalização e cromatografia, especialmente, para resolver misturas de enantiómeros, usando uma coluna quirál.

Pelo termo "sais farmacêuticamente aceitáveis", tal como é usado nesta descrição, pretendem-se designar os sais de aniões ou de catiões que são relativamente inócuos para o organismo animal quando usados em doses terapêuticas, tal que as propriedades farmacêuticas benéficas dos compostos de fórmula geral (I), correspondentes, capazes de formar sais, não sejam viciadas por efeitos secundários atribuíveis a esses aniões ou catiões.

Além de serem úteis, eles próprios, como compostos activos, os sais de adição de ácido dos compostos de fórmula geral (I), capazes de formarem tais sais, são úteis para a purificação dos compostos de fórmula geral (I) correspondentes, por exemplo, pela exploração das diferenças de solubilidade entre os sais e os compostos correspondentes, por técnicas bem conhecidas dos peritos na arte. Podem-se regenerar os compostos de fórmula geral (I) correspondentes, a partir dos seus sais de adição de ácido, por métodos conhecidos, por exemplo, por tratamento com uma base inorgânica, p.e., solução aquosa de bicarbonato de sódio ou solução aquosa

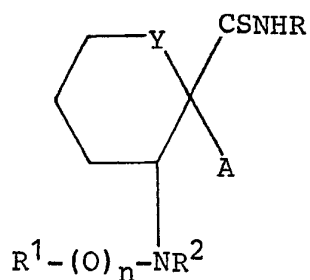
sa de amônia.

Podem-se seleccionar sais de adição de ácido, adequados para utilização em medicamentos, entre os sais derivados de ácidos inorgânicos, por exemplo, hidrocloreto, hidrobrometo, fosfato, sulfato e nitrato, e de ácidos orgânicos, por exemplo oxalato, lactato, tartarato, acetato, salicilato, citrato, propionato, succinato, fumarato, maleato, metileno-bis- β -hidroxinaftoato, gentisato e di-p-toluoiltartarato.

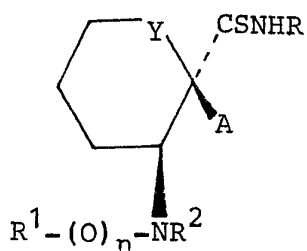
Além de serem úteis, eles próprios, como compostos activos, os sais dos compostos de fórmula geral (I), capazes de formarem sais com bases, são úteis para a purificação dos compostos de fórmula geral (I) correspondentes, por exemplo por exploração da diferença de solubilidades entre os sais e os compostos correspondentes, por técnicas bem conhecidas dos peritos na arte.

Sais adequados de bases incluem sais de metais alcalinos (p.e., sódio e potássio), metais alcalino terrosos (p.e., cálcio e magnésio) amônio e amina (p.e., dietanolamina, trietanolamina, octilamina, morfolina e dioctilmetilamina).

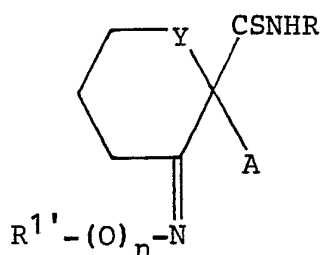
Nesta descrição a referência aos compostos de fórmula (I) pretende englobar a referência aos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, quando o contexto o permitir.



I



II



III

Os exemplos seguintes ilustram a preparação de compostos de acordo com o presente invento.

A não ser onde se indique ser de outro modo, todos os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) foram registados a 200 MHz em clorofórmio deuterado; os desvios químicos estão expressos em ppm relativamente ao sinal do tetrametilsilano. As abreviaturas usadas no texto seguinte são as seguintes:

s = singuleto, d = duplete, t = triplete, q = quarteto,
m = multiplete, c = bandas não resolvidas e b = larga.

EXEMPLO 1

Composto AA

Tratou-se uma solução agitada de (±)-2-benziloximino-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida (2,5 g) em tetra-hidrofurano seco (50 ml), sob argon, a 25°C, com alumino-hidreto de lítio (0,305 g), em pequenas porções, e agitou-se durante 3,5 horas à mesma temperatura. Arrefeceu-se a suspensão verde em gelo e tratou-se, gota a gota, com água (75 ml) a 5°C. Extractou-se a mistura com clorofórmio (3x75 ml), combinaram-se os extractos secos (sulfato de magnésio) e evaporou-se. Sujeitou-se o resíduo a cromatografia "flash" em sílica gel por eluição com clorofórmio/metanol : 99/1, depois, lavou-se com hexano, e obteve-se a (±)-trans-2-benziloxamino-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida, um sólido incolor (1,1 g, 43%), p.f. = 136-137°C. Determinado: C, 67,6; H, 7,02; N, 11,7%; $C_{20}H_{25}N_3OS$ requer C, 67,6; H, 7,09; N, 11,8%.

EXEMPLO 2Composto AB

Preparou-se este composto a partir de ($\pm$)-2-metoximino-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida (2,5 g) como se descreveu no Exemplo 1. Sujeitou-se o produto em bruto a cromatografia "flash" em sílica gel, por eluição com clorofórmio/metanol : 98,5/1,5, lavou-se com hexano e obteve-se a ($\pm$)-trans-2-metoxiamino-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida, um sólido incolor (1,0 g, 40%), p.f. 165-170°C.

EXEMPLO 3Composto AC

Preparou-se este composto a partir de ($\pm$)-2-(4-fluorobenziloximino)-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida (4,6 g) como se descreveu no Exemplo 1. Sujeitou-se o produto em bruto a cromatografia "flash" em sílica gel, por eluição com clorofórmio/metanol : 98/2, lavou-se com pentano e obteve-se a ($\pm$)-trans-2-(4-fluorobenziloxiamino)-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida, um sólido incolor (0,9 g, 19%), p.f. 128-130°C. Determinado: C, 64,6; H, 6,6; N, 11,2%; $C_{20}H_{24}FN_3OS$ requer C, 64,3; H, 6,48; N, 11,0%.

EXEMPLO 4Composto AD

Preparou-se este composto a partir de (-)-(S)-2-(2,3,4,5,6-pentafluorobenziloximino)-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida (0,49 g) como se descreveu no Exemplo 1. Sujeitou-se o produto em bruto a cromatografia "flash" em sílica gel, por eluição com clorofórmio/metanol : 98,5/1,5 e obteve-se a (1S,2R)-2-(2,3,4,5,6-pentafluorobenziloxiamino)-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida, um sólido amarelo (0,34 g, 69%), p.f. 57-60°C. Determinado: C, 53,7; H, 4,37; N, 9,5%; $C_{20}H_{20}F_5N_3OS$ requer C, 53,9; H, 4,53; N, 9,43%.

EXEMPLO 5Composto AE

Tratou-se uma solução agitada de ($\pm$)-2-(2-hidroxietoximino)-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida (2,5 g) em tetra-hidrofurano seco (45 ml), sob árgon, com alumino-hidreto de lítio (0,35 g), em pequenas porções, aumentando a temperatura até 43°C. Agitou-se então a mistura a 25°C durante 3 horas. Tratou-se depois com uma quantidade adicional de alumino-hidreto de lítio (0,34 g) e agitou-se a 25°C durante 3 horas.

Arrefeceu-se a mistura num banho de gelo e tratou-se, gota a gota, com água (80 ml), extractou-se com acetato de etilo (3x80 ml), secaram-se e evaporaram-se os extractos combinados. Sujeitou-se o resíduo a cromatografia "flash" em sílica gel, por eluição com clo₂rofórmio/metanol : 95/5, lavou-se com éter etílico e obteve-se a ($\pm$)-trans-2-(2-hidroxietoxiamino)-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida, um sólido incolor (0,43 g, 17%), p.f. 142-145°C. Determinado: C, 58,0; H, 7,3; N, 13,5; C₁₅H₂₃N₃O₂S requer C, 58,2; H, 7,49; N, 13,6.

EXEMPLO 6Composto BA

Adicionou-se uma solução de ($\pm$)-2-hidroximino-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida (13,2 g) em tetra-hidrofurano seco (500 ml), gota a gota, a uma suspensão agitada de alumino-hidreto de lítio (7,66 g) em tetra-hidrofurano (250 ml), sobre árgon, durante 30 minutos. Aqueceu-se a mistura ao refluxo durante 1,5 horas, depois arrefeceu-se até 5°C e tratou-se, gota a gota, com água (750 ml). Extractou-se a mistura com clorofórmio (7x350 ml). Secaram-se (sulfato de magnésio) e evaporaram-se os extractos combinados. Sujeitou-se o resíduo a cromatografia "flash" em sílica gel, por eluição com acetato de etilo/metanol/trietilamina : 90/18/5, lavou-se com éter etílico e obteve-se a ($\pm$)-trans-2-amino-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida, um sólido incolor (2,3 g, 19%), p.f. 184-188°C.

EXEMPLO 7Composto BB

Arrefeceu-se uma solução de ($\pm$)-trans-2-amino-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotoamida (0,51 g) em piridina seca (5,3 ml) até 0°C e tratou-se, gota a gota, com cloreto de benzoílo (0,29 g) durante 16 minutos. Continuou-se a agitação, a 0°C, durante 2,5 horas.

Concentrou-se a solução in vacuo (40°C/0,3 mm Hg) e repartiu-se o resíduo entre clorofórmio (10 ml) e solução aquosa de carbonato de sódio 2M. Lavou-se a fase de clorofórmio com água (10 ml), secou-se (sulfato de magnésio) e evaporou-se. Sujeitou-se o resíduo a cromatografia "flash" em sílica gel, por eluição com clorofórmio/metanol : 95/5, lavou-se com éter etílico e obteve-se a ($\pm$)-trans-2-benzamido-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotoamida, um sólido amarelo (0,15 g, 29%) p.f. 125-130°C.

EXEMPLO 8Composto BC

Preparou-se este composto a partir de ($\pm$)-trans-2-amino-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotoamida (1,0 g) e de cloreto de acetilo (0,32 g) como se descreveu no Exemplo 2. Sujeitou-se o produto em bruto a cromatografia "flash" em sílica gel, por eluição com cloreto de metileno/metanol : 92/8, lavou-se com éter etílico e obteve-se a ($\pm$)-trans-2-acetamido-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotoamida, um sólido incolor (0,28 g, 24%), p.f. 226-229°C.

EXEMPLO 9Compostos BD, BE, BF e BG

Aqueceu-se ao refluxo uma mistura de 2-(3-piridil)ciclo-hexanona (10 g, 57 mmole), (R)-1-feniletilamina (8,1 ml 68 mmole) e hidrato do ácido p-toluenossulfônico (0,11 g, 0,57 mmole) em tolueno anidro (85 ml), num dispositivo de Dean-Stark, durante 3 horas, sob uma atmosfera de argon.



Concentrou-se a solução arrefecida in vacuo, a 14 mm Hg e 50° C e, depois, a 0,1 mm Hg e 40° C, e obteve-se o 2-(3-piridil)-1-[(R)-1-feniletilimino]ciclo-hexano na forma de um óleo vermelho em bruto (18 g) que foi usado na etapa seguinte sem qualquer purificação adicional.

Tratou-se, gota a gota, uma solução agitada do 2-(3-piridil)-1-[(R)-1-feniletilimino]ciclo-hexano em bruto (18 g), em tetra-hidrofurano anidro (80 ml), a -78° C, com n-butil-lítio (1,6M em hexano) (39,5 ml, 62,8 mmole) durante 1 hora.

Agitou-se a solução resultante, de cor vermelha forte, a -60° C durante 1 hora e, depois, arrefeceu-se até -78° C. Adicionou-se, gota a gota, uma solução de isotiocianato de metilo (5 g, 68,6 mmole) em tetra-hidrofurano (8 ml), durante um período de 10 minutos, à mistura reaccional, que se deixou depois aquecer até 0° C durante um período de 1 hora. Após um período adicional de 30 minutos, a 0° C, adicionou-se a mistura resultante a uma solução fria de cloreto de amônio (20% p/p) (100 ml). Removeu-se a fase orgânica e extractou-se a fase aquosa com éter etílico (2x100 ml). Lavaram-se as fracções orgânicas combinadas, sucessivamente, com água (100 ml) e salmoura (100 ml) e, depois, secaram-se sobre sulfato de magnésio. Concentrou-se in vacuo e obteve-se a 2-[(R)-1-feniletilimino]-(S)-1-(3-piridil)ciclo-hexano-N-metil-carbotioamida na forma de um óleo cor-de-laranja (23 g), que foi usado na etapa seguinte sem qualquer purificação adicional.

Tratou-se uma solução de 2-[(R)-1-feniletilimino]-(S)-1-(3-piridil)ciclo-hexano-N-metilcarbotioamida (23 g), em bruto, em metanol anidro (70 ml), a 0° C, sob atmosfera de argon, com cianoborohidreto de sódio (9 g, 143 mmole). Adicionou-se então, gota a gota, ácido acético glacial (9,8 ml, 170 mmole) à mistura, durante um período de 15 minutos, a 0° C. Deixou-se então a mistura reaccional aquecer até 20° C durante 1 hora e agitou-se durante mais 30 minutos a 20° C. Adicionou-se então, lentamente, solução aquosa de carbonato de sódio (1,5M) (115 ml, 173 mmole) à mistura reaccional, que se extractou depois com clorofórmio (2x200 ml). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados, sucessivamente, com água (200 ml) e salmoura (50 ml) e secaram-se sobre sulfato de sódio. Por concen

tração sob pressão reduzida a 30°C e 14 mmHg obteve-se um óleo vermelho em bruto, que foi recristalizado em acetato de etilo para se obter a (2R,1S)-2-[(R)-1-feniletilamino]-1-(3-piridil)ciclo-hexano-N-metilcarbotioamida (6,4 g, 18,1 mmole, 32% de rendimento global), p.f. 165-166°C. Determinado; C, 71,1%; H, 7,7%; N, 11,9%, S, 9,1%. $C_{21}H_{27}N_3S$ requer C, 71,3%, H, 7,7%, N, 11,9%, S, 9,1%. $[\alpha]_D^{25} = +61^\circ$ (C = 0,47, $CHCl_3$) 1H R.M.N. 1,05-1,805 (m,7H), 1,35 (d,3H), 2,35 (ddd,1H); 2,7 (dd,1H), 3,2 (d,3H), 3,2 (dd,1H), 3,7 (q,1H), 7,2-7,4 (m,6H), 8,0 (ddd,1H), 8,5 (dd,1H), 8,9 (d,1H), 9,8 s largo,1H).

De um modo similar prepararam-se os seguintes compostos:

* (2R,1S)-2-[(R)-1-(1-naftil)etilamina]-1-(3-piridil)ciclo-hexano-N-metilcarbotioamida (recristalizada em acetato de etilo) (47% de rendimento global) p.f. 204-205°C. Determinado: C, 74,4%; H, 7,4%; N, 10,3%; S, 7,8%. $C_{25}H_{29}N_3S$ requer C, 74,4%; H, 7,3%; N, 10,4%; S, 7,9%. $[\alpha]_D^{25} = -70^\circ$ (C = 0,5, $CHCl_3$) 1H R.M.N. 1,1 - 1,65 (m,6H), 1,4 (d,3H), 1,7 (bs,1H); 1,9 (ddd,1H), 2,4 (ddd,1H), 2,6 (dd,1H), 3,2 (d,3H), 3,5 (dd,1H), 4,6 (q,1H), 7,3 (dd,1H), 7,4 - 7,6 (m,4H), 7,8 (d,1H), 7,9 (dd,1H), 8,1 (m,2H), 8,5 (dd,1H), 9,0 (d,1H), 9,5 (s largo,1H),

* usando (R)-1-(1-naftil)etilamina como material de partida;

** (2R,1S)-2-[(R)-1-ciclo-hexiletilamino]-1-(3-piridil)ciclo-hexano-N-metilcarbotioamida (purificada por cromatografia "flash" em sílica gel, por eluição com uma mistura 55:40:5 de clorofórmio, éter etílico e etanol, e, depois, recristalizada em acetato de etilo) (17% de rendimento global) p.f. 138-139°C. Determinado C, 70,1%; H, 9,5%; N, 11,6%; S, 8,9%. $C_{21}H_{33}N_3S$ requer C, 70,1, H, 9,3; N, 11,7; S, 8,9. $[\alpha]_D^{25} = +30^\circ$ (C = 0,43, $CHCl_3$); RMN :- 0,98 (d,3H), 0,98 - 1,6 (m,9H), 1,6 - 1,9 (m,8H), 2,0-2,2 (m,2H), 2,6 (c,1H), 3,0 (dd,1H), 3,06 (dd,1H), 3,1 (d,3H), 7,3 (dd,1H), 7,9 (ddd,1H); 8,3 (dd,1H), 8,9 (d,1H), 10,0 (s largo,1H).

** usando (R)-1-ciclo-hexiletilamina como material de partida; e

*** ($\pm$)-(2R,1S)-1-[(R)-1-(4-fluorofenil)etilamino]-2-(3-piridil)ciclo-hexano-N-metilcarbotioamida (purificada por cromatografia "flash" em coluna de sílica gel, por eluição com uma mistura 55:40:5 de clorofórmio, éter etílico e etanol, e, depois recristalizada em acetato de etilo) (10% de rendimento global) p.f.

130-135°C. Determinado C, 67,8; H, 7,2; N, 11,3; S, 8,6%.

$C_{21}H_{26}FN_3S$ requer C, 67,9; H, 7,1; N, 11,3; S, 8,6; RMN :- 1,0-1,2 (m,1H), 1,2-1,8 (c,9H); 2,35 (m,H), 2,5-2,6 (m,1H), 3,1 (d,3H), 3,2-3,3 (dd,1H), 3,6 (q,1H), 8,5 (m,1H), 8,9 (m,1H), 9,2-9,3 (singlete largo, 1H).

*** usando ($\pm$)-1-(4-fluorofenil)etilamina como material de partida.

EXEMPLO 10

Composto CA

Tratou-se uma solução agitada de ($\pm$)-trans-2-amino-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida (0,5 g) em piridina seca (5 ml), gota a gota, com cloreto de benzenossulfonilo, a 0°C. Continuou-se a agitação a 0°C durante 1,5 horas. Evaporou-se a solução in vacuo e repartiu-se o resíduo entre água (10 ml) e clorofórmio (10 ml), lavou-se a fase orgânica com água (10 ml), secou-se e evaporou-se. Sujeitou-se o óleo vermelho resultante a cromatografia "flash" em sílica gel, por eluição com uma mistura de cloreto de metileno e metanol (96:4 v/v), e obteve-se, após trituração com éter etílico, a ($\pm$)-trans-N-metil-2-fenilsulfonamida-1-(3-piridil)-ciclo-hexanocarbotioamida (0,16 g) na forma de um sólido côr-de-laranja claro, p.f. 254-255°C. [RMN (400MHz):- 1,3-2,4 (8H,m), 3,0 (3H,d), 4,7 (1H,m), 5,2 (1H,d), 7,1 (1H,q), 7,5 (2H,t), 7,57 (1H,m), 7,62 (1H,br), 7,7 (2H,m), 7,9 (1H,m), 8,4 (1H,m), 8,5 (1H,d)].

EXEMPLO 11

Compostos CB, CC e CD

Tratou-se uma suspensão agitada de ($\pm$)-N-metil-2-oxo-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida (2,5 g) e anilina (3,72 g) em diclorometano anidro (30 ml), sob atmosfera de argon, gota a gota, com tetracloreto de titânio (0,8 ml), a 25°C. Agitou-se a mistura reaccional a 25°C até a reacção estar completa (conforme determinado por análise do CCF) e, depois, adicionou-se a uma solução de bicarbonato de sódio (16,8 g) em água (100 ml) e agitou-se durante 15 minutos. Filtrou-se a mistura através de uma camada de celite e extractou-se a fase aquosa com diclorometano (3x75 ml). Lavaram-se



as fases orgânicas combinadas com solução aquosa de bicarbonato de sódio (100 ml; 10% p/p), com água (50 ml) e com salmoura (100 ml), e, depois, secaram-se sobre sulfato de sódio e concentraram-se in vacuo, obtendo-se a N-metil-2-fenilimino-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida na forma de um óleo em bruto.

Tratou-se uma solução agitada da N-metil-2-fenilimino-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida, em bruto, em diclorometano (15 ml), arrefecida a 0°C sob uma atmosfera de ârgon, com uma única porção de cianoboro-hidreto de sódio (1,6 g). Depois, adicionou-se metanol seco (30 ml), seguido da adição, gota a gota, de ácido acético glacial (3 ml). Deixou-se a temperatura subir até 25°C e então adicionou-se a mistura reaccional a uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (150 ml). Extractou-se a fase aquosa com diclorometano (3x100 ml) e lavaram-se os extractos orgânicos combinados com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (100 ml), com água (50 ml) e, depois, com salmoura (100 ml), secaram-se sobre sulfato de sódio e concentraram-se in vacuo, e obteve-se um óleo em bruto que foi cristalizado numa mistura de éter etílico e acetato de etilo para dar a (±)-trans-N-metil-2-fenilamino-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida (1,9 g, 5,83 mmole) p.f. 195-196°C. [RMN :- 1,42-1,67 (m,4H); 1,80-1,90 (m,1H); 2,11-2,18 (m,1H); 2,31-2,37 (m,1H); 2,62-2,70 (m,1H); 3,00 (d,3H); 3,61 (bd, 1H); 4,49 (bs,1H); 6,62 (dd,2H); 6,74 (ddt,1H); 7,13 (dt,2H); 7,23 (dd,1H); 7,90 (dt,1H); 8,42 (bs,1H); 8,46 (dd,1H); 8,75 (d, 1H). Análise elementar:- C,70,40;H,7,20;N,12,90;S,9,70%; calculado:- C,70,10;H,7,10;N,12,90;S,9,80%].

Procedendo de um modo análogo, mas substituindo a anilina pelas quantidades apropriadas de benzilamina e de 3-piridilmetilamina, respectivamente, prepararam-se:-

a (±)-trans-N-metil-1-benzilamino-2-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida, p.f. 125-126°C (de uma mistura de éter isopropílico e de éter etílico) [RMN :- 1,25-1,66 (m, 5H); 1,73-1,79 (m, 1H); 2,11-2,18 (m, 1H); 2,25 (dt, 1H); 2,73-2,80 (m, 1H); 3,04 (d, 3H); 3,33 (dd, 1H), 3,75 (dd, 2H); 7,24-7,37 (m, 6H); 8,05 (dt, 1H); 8,48 (dd, 1H); 8,91 (d, 1H); 9,00 (bs, 1H); Calculado:- C, 70,70; H, 7,40; N, 12,40; S, 9,50%; Determinado:- C, 70,50; H, 7,50; N,

12,30; S, 9,50%], e a (-)-(1R,2S)-N-metil-2-(3-piridil)metilamino-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida, p.f. 141-142° C (de acetato de etilo) [RMN :- 1,29-1,63 (m,6H), 1,68-1,75 (m,1H); 2,08-2,14 (m,1H); 2,42 (dt, 1H); 2,53-2,59 (m, 1H); 3,06 (d, 3H); 3,59 (dd, 1H); 3,75 (dd, 2H); 7,24-7,29 (m, 2H); 7,55 (dt, 1H); 8,10 (dd, 1H); 8,48-8,52 (m, 2H); 8,60 (bs, 1H); 8,93 (d, 1H); Calculado:- C, 67,00; H, 7,10; N, 16,45; S, 9,40%; Determinado:- C, 66,80; H, 7,20; N, 16,30; S, 9,60%; $[\alpha]_D^{25} = -66,9^\circ$ (c = 0,538, CHCl₃)].

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 1

Tratou-se uma solução de (+)-N-metil-2-oxo-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida (0,5 g, 2 mmole) em piridina (5 ml), a 60° C, com hidrocloreto de O-benzil-hidroxilamina (0,65 g, 4 mmole) e, depois, agitou-se a mistura resultante durante 24 horas, a 60° C. Repartiu-se a mistura reaccional entre água (50 ml) e acetato de etilo (25 ml) e, depois, extractou-se a fase aquosa com acetato de etilo (2x25 ml). Lavaram-se os extractos orgânicos combinados com salmoura (50 ml) e, depois, secaram-se sobre sulfato de magnésio. Por concentração in vacuo obteve-se um óleo em bruto que foi recristalizado em acetato de etilo para dar a (+)-anti-N-metil-2-benziloximino-1-(3-piridil)ciclo-hexanona (0,57 g, 1,6 mmole), p.f. 128-130° C. RMN 1,48-2,15 (c, 4H), 2,16-2,40 (m, 2H), 2,8-2,96 (m, 2H), 2,96-3,04 (d, 3H), 5,02-5,08 (s, 2H), 7,12-7,22 (c, 3H), 7,32-7,44 (c, 3H), 7,44-7,56 (m, 2H), 8,16-8,38 (bs, 1H), 8,38-8,52 (c, 2H). Determinado:- C, 67,7; H, 6,5; N, 11,9; S, 9,0%; Calculado:- C, 68,0; H, 6,6; N, 11,9; S, 9,1%.

EXEMPLO DE REFERÊNCIA 2

Procedendo de um modo similar ao descrito no Exemplo de Referência 1, preparou-se a (-)-(S)-anti-2-(2,3,4,5,6-pentafluorobenziloximino)-N-metil-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida, p.f. 115-116° C, a partir de (S)-N-metil-2-oxo-1-(3-piridil)ciclo-hexanocarbotioamida.

O presente invento inclui no seu âmbito o processo de preparação de composições farmacêuticas que contêm um, ou mais, compos-



tos com a fórmula geral (I), ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis, em associação com um transportador ou revestimento farmacêuticamente aceitável. Na prática clínica os compostos do presente invento podem ser administrados rectalmente mas, de preferência, são administrados parentericamente, por inalação se apropriado ou, mais preferivelmente, oralmente.

As composições sólidas para administração oral incluem comprimidos, pílulas, pós e grânulos. Em tais composições sólidas, misturam-se um ou mais compostos activos com pelo menos um diluente inerte, tal como amido, sacarose ou lactose. As composições também podem compreender, como é prática usual, substâncias adicionais que não os diluentes inertes, p.e. agentes lubrificantes, tal como estearato de magnésio.

As composições líquidas para administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes e elixires, farmacêuticamente aceitáveis, contendo diluentes inertes normalmente usados na arte, tal como água e parafina líquida. Além dos diluentes inertes estas composições podem compreender adjuvantes, tais como agentes molhantes e de suspensão, e agentes edulcorantes, para conferir sabor, aromatizantes e conservantes. As composições para administração oral, de acordo com o presente invento, também incluem cápsulas de materiais absorvíveis, tais como gelatina, contendo uma ou mais substâncias activas conjuntamente com, ou sem, diluentes ou excipientes.

As preparações para administração parentérica, de acordo com o presente invento, incluem soluções, suspensões e emulsões aquosas, aquosas-orgânicas e orgânicas estéreis são exemplo de solventes orgânicos ou de meios de suspensão o propilenoglicol, o polietileno-glicol, óleos vegetais, tais como o azeite, e ésteres orgânicos injectáveis, tais como o oleato de etilo. As composições também podem conter adjuvantes tais como agentes estabilizantes, conservantes, molhantes, emulsionantes e dispersantes. Podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro retentor de bactérias, por incorporação nas composições de agentes esterilizantes, por irradiação ou por aquecimento. Também podem ser preparadas na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas, imediatamente antes da sua utilização, em



água esterilizada ou num outro meio estéril injectável.

As composições para inalação podem ser soluções aquosas estéreis, que são então nebulizadas, ou pós secos formulados de acordo com métodos conhecidos.

As composições sólidas para administração rectal incluem supositórios, formulados de acordo com métodos conhecidos, e contendo um ou mais compostos com a fórmula (I) ou os seus sais farmacêuticamente aceitáveis.

A percentagem de ingrediente activo nas composições do presente invento pode ser variada, sendo necessário que constitua uma proporção tal que se obtenha uma dosagem adequada. Obviamente várias formas de dosagem unitária podem ser administradas sensivelmente ao mesmo tempo. A dosagem empregue será determinada pelo médico e depende do efeito terapêutico desejado, da via de administração e da duração do tratamento, e da condição do doente. Para um adulto, as doses são geralmente, de 0,001 a 50 mg/kg de peso corporal por dia, por administração oral. Por inalação a dosagem diária preferida é de 0,001 a 5 mg/kg de peso corporal.

Também se podem aplicar os compostos topicamente, para inibição da perda de cabelo associado à calvície masculina típica, sendo a dosagem diária preferida de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal aplicada, por exemplo, em porções de 5 ml duas ou três vezes por dia.

O Exemplo de composição seguinte ilustra as composições farmacêuticas de acordo com o presente invento.

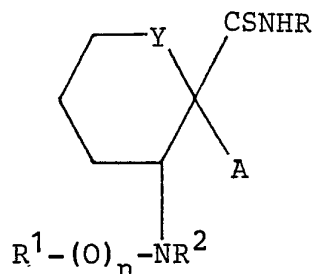
EXEMPLO DE COMPOSIÇÃO

Prepararam-se cápsulas de gelatina, de tamanho nº 2, de acordo com o procedimento normal, cada uma contendo:

(±)-trans-2-benziloxiamino-N-metil-1-(3-piridil)-ciclo-hexanocarbotioamida	20 mg
lactose	100 mg
amido	60 mg
dextrina	40 mg
estearato de magnésio	1 mg


REIVINDICAÇÕES

1. - Processo de preparação de um derivado da tioformamida com a fórmula geral

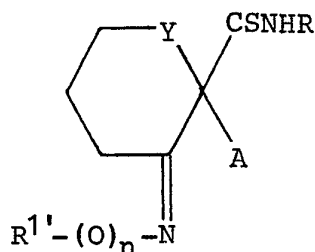


I

na qual R representa um radical alquilo, de cadeia linear ou ramificada, contendo 1 a 4 átomos de carbono, A representa um radical heterocíclico aromático contendo um ou dois átomos de azoto (opcionalmente substituído por um radical alquilo ou alcóxido, de cadeia linear ou ramificada, contendo 1 a 4 átomos de carbono, ou por um átomo de halogênio), selecionado de entre pirid-3-ilo, isoquinolin-4-ilo, tetra-hidroquinolin-3-ilo, quinolin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimid-5-ilo, tiazol-5-ilo, tieno[2,3-b]piridin-5-ilo, pirazin-2-ilo, indol-3-ilo e tieno[3,2-b]piridin-6-ilo, ou representa um grupo fenilo, opcionalmente substituído, e Y representa uma ligação de valência ou um radical metileno ou etileno, R² representa um átomo de hidrogênio, um grupo, opcionalmente substituído, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclilalquilo aromático ou heterocicliloxialquilo aromático ou um grupo BC(=O)- onde B representa um grupo alquilo, arilo ou heterocíclico aromático, opcionalmente substituído, n representa 0 ou 1, e quando n representa 0, R¹ pode representar um átomo de hidrogênio, um grupo opcionalmente substituído, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclilalquilo aromático ou heterocicliloxialquilo aromático ou um grupo BC(=O)- ou BSO₂-, e quando n representa 1, R¹ representa um radical alquilo, de cadeia linear ou ramificada, contendo 1 a 4 átomos de carbono que está não substituído ou substituído por um ou mais substituintes selecionados de entre os grupos alcenilo C₂-₄, carboxi, alcoxi C₂-₅ carbonilo, hidroxí, alcoxi C₁-₄, carbamoílo (não substituído ou substituído por um ou dois grupos alquilo C₁-₄), amino, alquilC₁-₄ amino e di-alquilC₁-₄ amino ou represen-

ta um radical benzilo, feniletilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo ou pirid-3-ilmetilo, cada um dos quais pode estar substituído no anel por um ou mais átomos de halogênio ou grupos hidroxil, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} (o alcoxi estando não substituído ou substituído como se definiu para os grupos alquilo representados por R^1), ciano, nitro, trifluorometilo, carboxi, alquil C_{1-4} amino, alcanoil- C_{2-5} amino ou alcoxi C_{2-5} carbonilo, e dos seus sais farmacêuticamente aceitáveis, caracterizado por compreender:

- (A) quando R^2 representa o átomo de hidrogênio, a redução de um composto de fórmula geral



III

na qual $R^{1'}$ é definido como anteriormente para R^1 ou quando n é 1, $R^{1'}$ pode representar o átomo de hidrogênio;

- (B) quando um ou ambos os grupos R^1 e R^2 representam um grupo, opcionalmente substituído, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclilalquilo aromático ou heterocicliloxialquilo aromático, a reação de um composto com a fórmula geral (I), onde pelo menos, um dos grupos R^1 e R^2 representa o átomo de hidrogênio, com o halogeneto de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, ariloxialquilo, heterociclilalquilo aromático ou heterocicliloxialquilo aromático, correspondente, na ausência ou na presença de um solvente orgânico inerte;
- (C) quando um ou ambos os grupos R^1 e R^2 representam um grupo $BC(=O)-$, definido como anteriormente, a reação de um composto de fórmula geral (I) onde, pelo menos, um dos grupos R^1 e R^2 representa um átomo de hidrogênio, com um halogeneto de ácido de um composto de fórmula geral

BCOOH

(IV)

ou com um seu anidrido de ácido reactivo;

- (D) quando R^1 representa um grupo BSO_2- , definido como anteriormente, a reacção de um composto de fórmula geral (I), onde n é 0 e R^1 representa um átomo de hidrogênio, com um halogeneto de sulfonilo de fórmula geral



onde B é definido como anteriormente e X^1 representa um átomo de halogéneo; opcionalmente, seguida da conversão de um derivado de tioformamida assim obtido num seu sal farmacêuticamente aceitável.

2. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por Y representar metileno.

3. - Processo de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado por A representar 3-piridilo, 6-cloropirid-3-ilo, 5-bromopirid-3-ilo, 3-quinolinilo, 4-isoquinolinilo ou 5-pirimidilo ou fenilo, substituído na posição 3 e/ou 5 com um grupo atractivo de electrões e, opcionalmente, substituído, adicionalmente, com átomo(s) de halogéneo, grupo(s) alquilo C_{1-4} ou arilo C_{6-12} (p.e., fenilo), ou

o grupo fenilo A pode estar substituído com átomo(s) de halogéneo, grupo(s) alquilo C_{1-4} ou arilo C_{6-12} ou com substituintes que formem juntos um anel fundido.

4. - Processo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por o grupo atractivo de electrões ser um grupo ciano, nitro, trifluorometilo, carbamoílo, carboxi, alcanóilo C_{2-5} , alcoxi C_{2-5} carbonilo ou alquil C_{1-4} sulfonilo ou um átomo de flúor, cloro ou bromo.

5. - Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por A representar fenilo, 4-clorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-nitrofenilo, 3,4-diclorofenilo ou 2-naftilo.

6. - Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por B representar um grupo fenilo, pirid-3-ilo ou tien-2-ilo ou um grupo alquilo de cadeia linear ou ramifi-



cada (contendo de 1 a 6 átomos de carbono), cada um dos quais pode estar, opcionalmente, substituído por um ou mais substituintes seleccionados entre os átomos de halogéneo ou os grupos hidroxil, alquilo C_{1-4} , alcenilo C_{2-4} , alcoxi C_{1-4} , tetra-hidropirani-oxi, ciano, nitro, trifluorometilo, carboxi, benzoílamino, amónio quaternário, amino, alquil C_{1-4} amino e di-alquil C_{1-4} amino (opcionalmente, substituídos por grupos hidroxil), alcoxi C_{2-5} , carbonilamino, alcanóil C_{2-5} amino ou alcocil C_{2-5} carbonilo ou carbamoílo (não substituído ou substituído por um ou por dois grupos alquilo C_{1-4} , por sua vez opcionalmente substituídos por grupos hidroxil) e dois substituintes no átomo de azoto podem formar juntos um radical divalente de cadeia linear ou ramificada contendo de 4 a 6 átomos na cadeia que pode conter em opção um heteroátomo adicional, ou B representa um radical benzilo, feniletilo, 1-naftilmetilo, 2-naftilmetilo ou pirid-3-ilmetilo.

7. - Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por B representar um grupo fenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-metoxifenilo, 2-carboxifenilo, pirid-3-ilo, tien-2-ilo, metilo, butilo, 2-carboxietilo, 2-metoxicarboniletilo, hidroximetilo, tetra-hidropirani-oximetilo, aminometilo, t-butoxicarbonilaminometilo, benzilaminometilo, benzilo, feniletilo ou N-metilpiperidinocarboniletilo.

8. - Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por R_2 representar um átomo de hidrogénio..

9. - Processo de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, caracterizado por o grupo amino R^1R^2N - ser 1-feniletilamino, 1-(1-naftil)etilamino, 1-ciclo-hexiletilamino ou 1-(pirid-3-il)etilamino.

10. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto preparado ter uma ou mais das características seguintes:

- (i) R representa metilo;
- (ii) A representa 3-piridilo;
- (iii) Y representa metileno;
- (iv) B representa alquilo inferior ou fenilo opcionalmente substituído;

- (v) R^2 representa hidrogénio;
- (vi) R^1 representa hidrogénio, alquilo inferior, opcionalmente, contendo um substituinte seleccionado entre os grupos naftilo e fenilo opcionalmente substituído ou 3-piridilo, cicloalquilo e hidroxil, ou representa um grupo alcanóilo inferior ou aroílo ou arilsulfonilo.

11. - Processo de preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por compreender associar um composto de fórmula (I), ou um seu sal farmacêuticamente aceitável, preparado de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, com um transportador ou diluente farmacêuticamente aceitável.

Lisboa, 15. JUN 1990

Por RHÔNE-POULENC SANTÉ

- O AGENTE OFICIAL -

O ADJUNTO

