

406846



No 406.846 Int. Cl. A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY.

RESIDENCIA: 307 East McCarty Street, Indianapolis,
Indiana USA.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA INHIBIR LA ACCION
DE LOS ANDROGENOS.

Prioridad: Patente USA n.º 182.123 del 20-9-1971.

406846

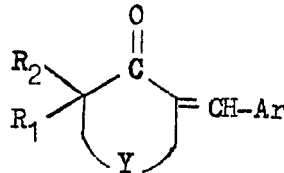
24



1 Esta invención se refiere a ciertas arilidenciclanonas y a un método para inhibir la acción andrógena. Especialmente, se refiere a un método para inhibir la acción de los andrógenos por administración de una cantidad efectiva

5 de una arilidenciclanona. Más especialmente, esta invención se refiere a un método para inhibir la acción de los andrógenos, que consiste en administrar a un sujeto que exhibe una superabundancia de acción andrógena una cantidad efectiva de una arilidenciclanona de fórmula:

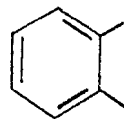
10



15

donde Y es -CHR-, -CHR-CHR- o -CHR-CHR-CHR-; cada radical R es independientemente hidrógeno, metilo, etilo o propilo; Ar es fenilo, furilo, tienilo, estirilo, naftilo o un derivado monosustituído o disustituído de cada uno de ellos, estando seleccionados los sustituyentes entre el grupo formado por alcoxi inferior, alquilo inferior, metilendioxi, amino, alquil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino, nitro y halógeno; R₁ es hidrógeno, ciclohexilo, fenilo, alquil(inferior)ciclohexilo o alquil(inferior)fenilo y R₂ es hidrógeno; R₁ y R₂ tomados unidos representan =CH-Ar como el definido aquí; o R₁ y R₂ unidos con la porción del anillo de ciclanona a la que están combinados es:

25



o un derivado alquílico inferior o alcoxílico inferior del mismo.

30

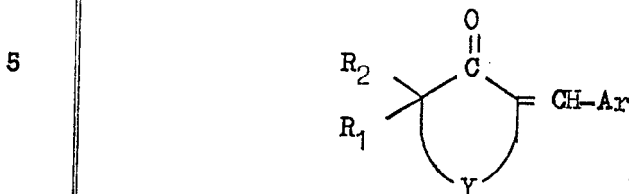
Otro aspecto de esta invención se refiere a una

406846

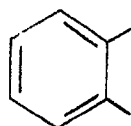


4 MAR. 1975

1 composición antiandrogénica que comprende un antibiótico,
un diluyente inerte y una proporción inhibidora de andróge-
no de una arilidenciclanona de fórmula:

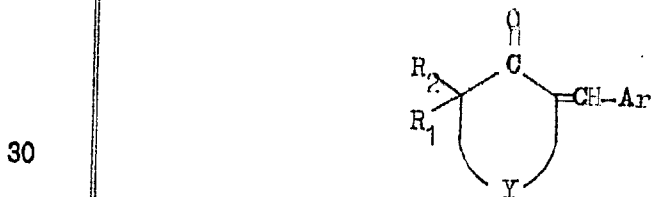


10 donde Y es -CHR-, -CHR-CHR- o -CHR-CHR-CHR-; cada uno de
los radicales R es independientemente hidrógeno, metilo, etil
lo o propilo; Ar es fenilo, furilo, tienilo, estirilo, naf-
tilo o un derivado monosustituído o disustituído de cada
uno de ellos, estando seleccionados los sustituyentes entre
15 el grupo formado por alcoxi inferior, alquilo inferior, me-
tilendioxi, amino, alquil(inferior)amino, dialquil(inferior)
amino, nitro y halógeno; R₁ es hidrógeno, ciclohexilo, feni-
lo, alquil(inferior)ciclohexilo o alquil(inferior)fenilo y
R₂ es hidrógeno; R₁ y R₂ unidos entre sí representan =CH-Ar
como se ha definido aquí; R₁ y R₂ junto con la porción del
20 anillo de ciclanona a la cual están unidos representan



25 o un derivado alquílico inferior o alcoílico inferior del
mismo..

Algunas de las arilidenciclanonas constituyen otro
aspecto de esta invención y responden a la fórmula

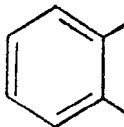


406846



24 MAR 1975

1 donde Y es -CHR-, -CHR-CHR- o -CHR-CHR-CHR-CHR-; cada uno
de los radicales R es independientemente hidrógeno, metilo,
etilo o propilo; Ar es fenilo, furilo, tienilo, estirilo,
5 naftilo o un derivado monosustituído o disustituído de ca-
da uno de ellos, estando seleccionados los sustituyentes
entre el grupo formado por alcoxi inferior, alquilo infe-
rior, metilendioxi, amino, alquil(inferior)amino, dialquil-
(inferior)amino, nitro y halógeno; R₁ es ciclohexilo, feni-
lo, alquil(inferior)ciclohexilo o alquil(inferior)fenilo y
10 R₂ es hidrógeno; y R₁ y R₂ unidos a la porción del anillo
de ciclanona con la cual están combinados es



15 o un derivado alquílico inferior o alcoxílico inferior del
mismo.

Los compuestos utilizados en esta invención son
ciclanonas que contienen por lo menos uno y opcionalmente
dos sustituyentes arilideno, cuyos sustituyentes están si-
20 tuados en los carbonos inmediatamente adyacentes al carbo-
nilo del anillo de ciclanona.

El término "inferior" en el sentido utilizado
aquí cuando nos referimos a alcoxi significa un grupo al-
coxi C₁-C₄ y está ilustrado, por ejemplo, por metoxi, eto-
25 xi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, y tero-buto-
xi. Cuando nos referimos a alquilo, el término "inferior"
se refiere a un grupo alquilo C₁-C₄ tal como metilo, eti-
lo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y tero-butilo.

30 El término "halo" en el sentido utilizado aquí se
refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

406846



24 MAR. 1975

1 Son ilustrativos de los compuestos que pueden ser utilizados en esta invención los siguientes:

2,4-dibencilidenciclobutanona

2,5-dibencilidenciclopentanona

5 2,6-dibencilidenciclohexanona

2,7-dibencilidencicloheptanona

2,4-di(2-clorobenciliden)ciclobutanona

2,5-di(3-fluorbenciliden)ciclopentanona

2,6-di(4-bromobenciliden)ciclohexanona

10 2,6-di(3-yodobenciliden)ciclohexanona

2,5-di(4-metoxibenciliden)ciclopentanona

2,5-di(3-etoxibenciliden)-3-metilciclopentanona

2,6-di(4-isobutilbenciliden)-4-metilciclohexanona

2,5-di(3,4-dimetoxibenciliden)ciclopentanona

15 2,6-dibenciliden-3-metilciclohexanona

2,6-di(3-metoxi-4-hidroxibenciliden)ciclohexanona

2,4-di(4-toliliden)ciclobutanona

2,6-di(3-isopropilbenciliden)ciclohexanona

2,5-di(3-nitrobenciliden)ciclopentanona

20 2,6-di(4-aminobenciliden)ciclohexanona

2,5-di(4-etilaminobenciliden)ciclopentanona

2,4-di(3-dimetilaminobenciliden)ciclobutanona

2,6-di(2-furfuriliden)-3-metilciclohexanona

2,5-di(4-cloro-2-furfuriliden)ciclopentanona

25 2,6-di(2-teniliden)ciclohexanona

2,5-di(4-metil-2-teniliden)ciclopentanona

2,6-di-cinamilidenciclohexanona

2,5-di(α -naftilmetilen)ciclopentanona

2,7-di(β -naftilmetilen)cicloheptanona

30 2-bencilidenciclopentanona

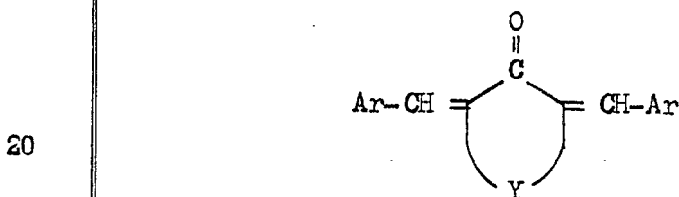
406846



- 1 2-benciliden-3-metilciclopentanona
2-benciliden-indanona-1
2-(α -naftilmetilen)indanona-1
2-ciclohexil-5-bencilidenciclopentanona
5 2-ciclohexil-6-benciliden-3-metilciclohexanona
2-ciclohexil-6-(3-teniliden)ciclohexanona
2-ciclohexil-4-(2-teniliden)ciclobutanona
2-fenil-6-(4-metoxibenciliden)-4-metilciclohexanona.

10 Los compuestos anteriores se dan solamente para ilustrar la variedad de estructuras que pueden ser utilizadas en el procedimiento de esta invención y la lista anterior no debe ser considerada como limitativa del alcance de la invención.

15 Son compuestos especialmente preferidos, que son administrados de acuerdo con el método de esta invención, las diarilidenciclanonas. Estas son definidas por la fórmula:



25 donde Y es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CHR}-\text{CH}_2-$; R es hidrógeno o metilo y Ar es fenilo, furilo, tienilo, estirilo, naftilo o un derivado monosustituído o disustituído de cada uno de ellos, estando seleccionados los sustituyentes entre el grupo formado por alcoxi inferior, alquilo inferior, metilendioxi, amino, alquil(inferior)amino, dialquil(inferior)amino, nitro y halógeno.

30 Las arilidenciclanonas utilizadas en esta invención pueden ser preparadas convenientemente por condensación

406846



24-MAR-1975

1 ción de la cetona cíclica apropiada con un arilaldehido
adecuado, en condiciones alcalinas. La síntesis puede efec-
tuarse utilizando cualquiera de diversas series de condicio-
5 nes de reacción. Por ejemplo, la cetona cíclica y el aril-
aldehido pueden ser disueltos juntos en un disolvente ade-
cuado y añadir la base a la solución. En otro esquema de
reacción, la cetona cíclica y la base pueden introducirse
en un disolvente adecuado, añadiendo el arilaldehido a la
mezcla. Según las sustancias reaccionantes particulares
10 utilizadas, la arilidenciclanona puede ser producida rápi-
damente y a la temperatura ambiente o más baja o puede ser
necesario calentar la mezcla de reacción con objeto de efec-
tuar la condensación de las sustancias reaccionantes. La
determinación de las condiciones de reacción se encuentra
15 dentro del alcance de los expertos en la técnica.

Si se desea una diarilidenciclanona, debe utili-
zarse una relación molar de arilaldehido a cetona cíclica
de 2:1 como mínimo y la cetona cíclica debe estar exenta
de sustituyentes en los átomos de carbono unidos a la fun-
20 ción carbonilo. En el caso de que se desee una monoariliden-
ciclanona, se emplea una relación molar de arilaldehido a
cetona cíclica de 1:1 o un ligero exceso del arilaldehido.
La cetona cíclica que se emplea estará apropiadamente sus-
tituida con sustituyentes destinados a encontrarse en el
25 producto final y estos son sustituyentes apropiados en uno
de los átomos de carbono adyacentes a la función carbonilo
de la cetona. Si el producto final debe ser una monoarili-
denciclanona sin sustituyentes en uno de los átomos de car-
30 bono adyacentes a la función carbonilo, con objeto de evi-

406846



24 MAR 1975

1 tar la preparación de una mezcla de monoarilidenciclanona y
diarilidenciclanona, será necesario modificar la cetona cí-
clica de manera que la sustitución arilidénica se produzca
solamente en uno de los carbonos adyacentes a la función
5 carbonilo. Esto puede ser conseguido, por ejemplo, haciendo
reaccionar en primer lugar la cetona cíclica seleccionada
con morfolina para producir una N-(1-cicloalquenil)morfoli-
na; en segundo lugar, condensando la morfolina sustituida
con el arilaldehído seleccionado y, en tercer lugar, escin-
10 diendo el producto en condiciones ácidas para obtener la mo-
noarilidenciclanona deseada, no sustituida en uno de los
átomos de carbono adyacentes a la función carbonilo.

15 El reactivo alcalino que se emplea en la reacción
de condensación solamente necesita ser uno que garantice
un medio de reacción básico. En general, y por razones de
comodidad y economía, puede emplearse un hidróxido de metal
alcalino, como, por ejemplo, hidróxido sódico o hidróxido
potásico.

20 Como ya se ha indicado previamente, esta invención
va dirigida a un método para inhibir la acción andrógena y
a compuestos y composiciones útiles en el mismo. La acción
de un andrógeno es evidenciada por el desarrollo de carac-
terísticas sexuales masculinas secundarias. Aunque impor-
25 tantes para el desarrollo normal, como se ha mencionado
previamente, los andrógenos pueden estimular y de hecho es-
timulan el desarrollo de propiedades indeseables, tales co-
mo acné e hipertrofia prostática. Resulta muy interesante
un agente que pueda inhibir pero no extinga la acción an-
30 drógena. Este agente, administrado a dosis apropiadas como
profiláctico o terapéutico, constituye la base de las ense-

406846

24



1 fianzas de esta invención. En general, una dosis adecuada
estará comprendida entre 0,1 mg y unos 50 mg aproximadamen-
te de la arilidenciclanona por kilogramo de peso corporal
del paciente y por día. Preferiblemente, la dosis será al-
5 rededor de 0,1 a 30 mg por kilogramo de peso corporal y
por día y, todavía mejor, alrededor de 1 mg a unos 5 mg
por kilogramo de peso corporal y por día.

10 Las arilidenciclanonas de esta invención son muy
interesantes no solamente debido a su actividad para inhi-
bir la acción de los andrógenos sino también debido a sus
niveles de toxicidad excepcionalmente bajos. Las ariliden-
ciclanonas son administrables en grandes dosis sin desarro-
llo de efectos secundarios perjudiciales graves.

15 Las arilidenciclanonas utilizadas de acuerdo con
el método de esta invención pueden ser administradas en
cualquier forma y manera adecuadas. La administración pue-
de realizarse por cualquiera de las vías habituales tales
como, por ejemplo, oral, tópica, subcutánea, intraperito-
neal e intramuscular.

20 Las arilidenciclanonas pueden ser administradas
solas o en combinación con un diluyente inerte apropiado
como aceite de maíz o una mezcla de etanol y solución sa-
lina.

25 Análogamente, los antiandrógenos definidos por
esta invención pueden ser preparados para administración
oral utilizando cualquiera de las formas acostumbradas,
tales como, por ejemplo, pastillas, goma de mascar, cápsu-
las, tabletas y dulces medicinales.

30 Los preparados adecuados para administración tópi-

406846



1 ca pueden prepararse de forma similar. Estos son prepara-
dos en forma líquida para pulverizaciones, etc. Las locio-
nes, cremas, ungüentos, emplastos, etc, también son formas
preparativas adecuadas.

5 Los antiandrógenos también pueden encontrarse en
combinación con agentes terapéuticos que no interfieran,
por ejemplo antibióticos apropiados.

10 Los siguientes ejemplos ilustran esta invención
en lo relativo a la preparación y a la actividad de los
agentes antiandrógenos.

EJEMPLO 1

Preparación de 2,7-dibencilidencicloheptanona

15 Se disuelven alrededor de 22,4 g (0,2 moles) de
cicloheptanona y 42,4 g (0,4 moles) de benzaldehído en una
mezcla de 300 ml de metanol y 100 ml de agua. A esta solu-
ción se añaden gota a gota 120 ml de solución acuosa de
hidróxido potásico al 10 %, durante cuyo tiempo la solu-
ción se vuelve de un color amarillo pálido. La mezcla se
20 agita durante 3 horas, calentando a reflujo durante la
última hora y después se deja en reposo durante la noche.
Se forma un precipitado y la mezcla se filtra y el preci-
pitado se recristaliza en ácido acético diluído para dar
7,3 g de agujas amarillas de 2,7-dibencilidencicloheptano-
na, p.f. 105-107°C.

EJEMPLO 2

Preparación de 2,6-dibenciliden-4-metilciclohexanona

30 Se disuelven alrededor de 22,4 g (0,2 moles) de
4-metilciclohexanona y 53,0 g (0,5 moles) de benzaldehído
en 350 ml de metanol. A esta solución agitada se añaden

406846



1 gota a gota 100 ml de solución acuosa de hidróxido potásico al 10 %. Al cabo de 45 minutos se ha formado un precipitado amarillo y se continúa agitando durante 6 horas más. Se filtra la mezcla y la torta amarilla se recristaliza en metanol/agua para dar 45 g de agujas de color amarillo canario de 2,6-dibenciliden-4-metilciclohexanona, p.f. 5 96,5-98,5°C.

EJEMPLO 3

Preparación de 2,5-di-(4-toliliden)ciclopentanona

10 Se disuelven alrededor de 21,0 g (0,25 moles) de ciclopentanona y 61,5 g (0,51 moles) de p-tolilaldehído en una mezcla de 300 ml de metanol y 100 ml de agua. La solución resultante se enfría a 5°C con agitación y se añaden, a lo largo de un periodo de 5 minutos, 90 ml de solución 15 acuosa de hidróxido potásico al 10 %. Dentro de los 10 minutos se forma un denso precipitado amarillo. La mezcla de reacción se agita durante 6 horas más, durante cuyo tiempo se deja calentar a la temperatura ambiente. Se filtra la mezcla y el sólido se recristaliza en ácido acético glacial 20 conteniendo dimetilformamida. Se recogen alrededor de 63 g de 2,5-di-(4-toliliden)ciclopentanona, en forma de agujas de color amarillo canario brillante, con un punto de fusión de 236-238,5°C.

EJEMPLO 4

Preparación de 2,5-di-(4-metoxibenciliden)ciclopentanona

25 Se disuelven alrededor de 21,0 g (0,25 moles) de ciclopentanona y 70,7 g (0,52 moles) de p-anisalaldehído en 300 ml de metanol. La solución resultante se enfría a 5°C con agitación y se añaden, durante un periodo de 3 minutos, 30

406846



MAR. 1975

1 100 ml de solución acuosa de hidróxido potásico al 10 %.
Casi inmediatamente se forma un precipitado y se continúa
agitando la mezcla de reacción sin enfriarla mientras se
calienta hasta la temperatura ambiente. Se filtra la mezcla
5 y el sólido se recristaliza en una mezcla de ácido acético
glacial y dimetilformamida. Se recogen alrededor de 75,5 g
de 2,5-di(4-metoxibenciliden)ciclopentanona, en forma de
copos de color amarillo canario, con un punto de fusión de
208-210,5°C.

10

EJEMPLO 5

Preparación de 1,5-di-(3,4-dimetoxibenciliden)ciclopentanona

15

Se disuelven alrededor de 21,0 g (0,25 moles) de
ciclopentanona y 86,3 g (0,52 moles) de 3,4-dimetoxibenzal-
dehído en 300 ml de metanol. La solución resultante se en-
fría a unos 5°C con agitación y se añaden 90 ml de solución
acuosa de hidróxido potásico al 10 %. Al cabo de unos 10
minutos se forma un denso precipitado amarillo. La mezcla
de reacción se filtra y el sólido se recristaliza en una
mezcla de ácido acético glacial y dimetilformamida. Se re-
cogen alrededor de 88,7 g de 2,5-di-(3,4-dimetoxibenciliden)
20 den)ciclopentanona, en forma de polvo amarillo canario, con
un punto de fusión de 191-193°C.

20

EJEMPLO 6

Preparación de 2,5-di-(4-dimetilaminobenciliden)ciclopenta-
nona

25

Se disuelven alrededor de 16,8 g (0,2 moles) de
ciclopentanona y 67,0 g (0,45 moles) de p-dimetilaminoben-
zaldehído en 450 ml de metanol. Se agita la solución resul-
tante y, a la temperatura ambiente y a lo largo de un perio-
do de 15 minutos, se añaden 100 ml de solución acuosa de
30

30

406846



MAR. 1975

1 hidróxido potásico al 10 %. Se forma una precipitado naran-
ja, continuándose la agitación durante 5 horas, después de
lo cual la mezcla de reacción se deja en reposo durante la
noche. Se filtra la mezcla y el sólido se recristaliza en
5 dimetilformamida. Se recogen alrededor de 58,5 g de 2,5-di-
(4-dimetilaminobenciliden)ciclopentanona, un material cris-
talino de color naranja intenso, con un punto de fusión
de 269-273°C (desc.).

EJEMPLO 7

10 Preparación de 2,5-di-(4-nitrobenciliden)ciclopentanona

Se disuelven alrededor de 6,7 g (0,082 moles) de
ciclopentanona en una mezcla de 75 ml de metanol y 15 ml
de hidróxido sódico 2 N y la solución resultante se enfría
en un baño de hielo. A esta solución se añaden gota a gota,
15 agitando la mezcla continuamente, 25 g (0,165 moles) de p-
nitrobenzaldehido disueltos en 125 ml de una mezcla de te-
trahidofurano y metanol. La mezcla se vuelve de color rojo
oscuro y se continúa agitando durante unas 8 horas una vez
terminada la adición gota a gota. La mezcla se deja en re-
20 poso durante la noche y un sólido que precipita se separa
por filtración. El sólido se recristaliza en una mezcla
de ácido acético glacial y dimetilformamida para dar alre-
dedor de 21 g de 2,5-di-(4-nitrobenciliden)ciclopentanona
en forma de cristales dorados, con un punto de fusión de
25 249-254°C (desc.).

EJEMPLO 8

Preparación de 2,5-di-(2-teniliden)ciclopentanona

Se disuelven alrededor de 8,4 g (0,1 moles) de
ciclopentanona y 22,4 g (0,2 moles) de tiofen-2-aldehido
30 en 100 ml de metanol. A la mezcla se añaden alrededor de

406846



1975

1 50 ml de solución acuosa de hidróxido potásico al 10 %, formándose un precipitado durante la adición. La mezcla se agita durante 4 horas más, transcurrido cuyo tiempo se recoge el sólido por filtración y se recristaliza en ácido acético. Se recogen alrededor de 9,0 g de 2,5-di-(2-teniliden)ciclopentanona, en forma de agujas pardo-doradas, con un punto de fusión de 225-228°C.

EJEMPLO 9

Preparación de 2,6-di-(2-teniliden)ciclohexanona

10 Se disuelven alrededor de 29,4 g (0,3 moles) de ciclohexanona y 67,2 g (0,6 moles) de tiofen-2-aldehído en 200 ml de metanol. A la solución agitada se añaden gota a gota alrededor de 100 ml de solución acuosa de hidróxido potásico al 5 %. Se forma un precipitado amarillo una vez completada la adición del hidróxido potásico. Se continúa agitando durante unas 6 horas, después de lo cual el sólido se separa por filtración y se recristaliza en una mezcla de etanol y ácido acético glacial. Se recogen alrededor de 61,4 g de 2,6-di-(2-teniliden)ciclohexanona, en forma de agujas amarillo parduzcas, con un punto de fusión de 152-155°C.

EJEMPLO 10

Preparación de 1,5-di-(4-clorobenciliden)ciclopentanona

25 Se disuelven alrededor de 21 g (0,25 moles) de ciclopentanona y 74,4 g (0,53 moles) de p-clorobenzaldehído en 300 ml de metanol. Se añaden alrededor de 90 ml de solución acuosa de hidróxido potásico al 10 %, a lo largo de un periodo de 5 minutos. Se forma un denso precipitado amarillo y la mezcla de reacción se deja en reposo durante la noche, después de lo cual el sólido se separa por filtra-

406846



1 ción. Una vez recristalizado el sólido en una mezcla de ácido
do acético glacial y dimetilformamida, da alrededor de
81,5 g de 2,5-di-(4-clorobenciliden)ciclopentanona en for-
ma de copos amarillos con un punto de fusión de 218-220°C.

5

EJEMPLO 11

Preparación de 2,6-dibenciliden-3-metilciclohexanona

Se disuelven alrededor de 22,4 g (0,2 moles) de 3-
metilciclohexanona y 53 g (0,5 moles) de benzaldehído en
350 ml de metanol. A la solución agitada se añaden gota a
gota alrededor de 110 ml de solución acuosa de hidróxido
potásico al 10 %. La mezcla se deja en reposo durante la
noche, formándose un precipitado en este tiempo. El preci-
pitado se separa por filtración y se recristaliza en una
mezcla de etanol y agua para producir alrededor de 43,0 g
de 2,6-dibenciliden-3-metilciclohexanona, con un punto de
fusión de 110-113°C.

10

15

EJEMPLO 12

Preparación de 2-bencilidenciclopentanona

Se disuelven alrededor de 84 g (1 mol) de ciclopent-
tanona y 104,4 g (1,2 moles) de morfolina en 175 ml de ben-
ceno seco. La mezcla se calienta a reflujo durante 8 horas
y se utiliza un separador de agua para eliminar el agua forma-
da durante la reacción. Se separan el benceno y la morfo-
lina de la mezcla de reacción a vacío sobre un baño de va-
por y el residuo se destila para producir 110 g de N-(1-ci-
clopentenil)morfolina, p.e. 116-118°C/22 mm.

20

25

A 100 ml de benceno se añaden 31,8 g (0,3 moles)
de benzaldehído y 61,2 g (0,4 moles) de N-(1-ciclopentenil)
morfolina. La solución amarilla resultante se calienta a
reflujo durante 12 horas, utilizando un separador de agua

30

406846



24 MAR. 1975

1 para recoger el agua formada durante la reacción. Se reco-
gen en el separador alrededor de 5 ml de agua, durante el
periodo de reflujo. Después la mezcla de reacción se en-
fría a la temperatura ambiente y se añade con agitación
5 una solución de 60 ml de ácido clorhídrico concentrado y
60 ml de agua. A la mezcla se añaden 50 ml de benceno y se
continúa agitando durante una hora. Después se separa la ca-
pa acuosa del benceno y se extrae con benceno adicional que
se combina con la mezcla de reacción bencénica. El benceno
10 se separa a vacío para dar un residuo denso, pardo oscuro,
que cristaliza al permanecer en reposo. Después el residuo
se destila para producir 33,5 g de 2-bencilidenciclopenta-
nona con un punto de ebullición de 136-140°C/0,65-0,7 mm.
Esta sustancia cristaliza al enfriar dando un sólido ligero
15 amarillo con un punto de fusión de 67-70°C.

EJEMPLO 13

Preparación de 2-bencilidenciclohexanona

20 En 150 ml de benceno seco se disuelven alrededor
de 50,1 g (0,3 moles) de N-(1-ciclohexenil)morfolina (pre-
parada en la forma descrita en el Ejemplo 12) y unos 42,4 g
(0,4 moles) de benzaldehído. La solución resultante se ca-
lienta a reflujo durante 24 horas, utilizando un separador
de agua para recoger el agua formada durante la reacción.
25 Después la mezcla de reacción se enfría a la temperatura
ambiente y se añade con agitación, durante una hora aproxi-
madamente, una mezcla de unos 70 ml de ácido clorhídrico
concentrado y 70 ml de agua. La capa acuosa se separa de
la capa bencénica y se extrae con más benceno, que se com-
bina con la mezcla de reacción bencénica. Se separa el ben-
30 ceno y el residuo se destila para producir un aceite de co-

406846



MAR. 1975

1 lor paja que cristaliza al permanecer en reposo. Por recris-
talización en hexeno se obtienen alrededor de 15 g de 2-ben-
cilidenciclohexanona, con un punto de fusión de 110-114°C.

EJEMPLO 14

5 Preparación de 2-(4-clorobenciliden)ciclopentanona

Se disuelven alrededor de 15,3 g (0,1 moles) de
N-(1-ciclopentenil)morfolina (preparada como se ha descrito
en el Ejemplo 12) y unos 15,0 g (0,1 moles) de p-cloroben-
zaldehído en 150 ml de benceno seco. La solución resultan-
te se calienta a reflujo durante 18 horas, utilizando un se-
parador de agua para recoger el agua producida durante la
reacción. La mezcla de reacción se enfría a la temperatura
ambiente y se añade una mezcla de unos 25 ml de ácido clor-
hídrico concentrado y 25 ml de agua, junto con 50 ml de
benceno. Se separa la capa bencénica de la capa acuosa y el
benceno se evapora hasta dar un residuo oscuro que solidi-
fica al permanecer en reposo. Por recristalización en hexa-
no se obtienen alrededor de 7,5 g de 2-(4-clorobenciliden)-
ciclopentanona, en forma de cristales pardo dorados, con
un punto de fusión de 68-73°C.

EJEMPLO 15

Preparación de 2-ciclohexil-6-bencilidenciclohexanona

Se disuelven alrededor de 18,0 g (0,1 moles) de
2-ciclohexilciclohexanona y 13,7 g (0,13 moles) de benzal-
dehído en 75 ml de metanol. A esta mezcla agitada se aña-
den gota a gota 50 ml de solución acuosa de hidróxido potá-
sico al 10 %. La solución se vuelve amarillo pálido y tur-
bia durante la adición del hidróxido potásico y la mezcla
resultante se calienta a reflujo con agitación durante 5 ho-

406846



24-MAR-1975

1 ras. Después se deja en reposo durante 3 días, durante los
cuales se forma un precipitado que se separa por filtra-
ción de la mezcla. El sólido recogido se recrystaliza en
5 metanol que contiene una pequeña cantidad de etanol y agua
para dar 19,2 g de 2-ciclohexil-6-bencilidenciclohexanona,
en forma de cristales blancos con un punto de fusión de
95-97°C.

EJEMPLO 16

Preparación de 2-benciliden-1-indanona

10 Se disuelven alrededor de 13,2 g (0,1 moles) de
indanona y 12,7 g (0,12 moles) de benzaldehído en 300 ml
de metanol. A esta mezcla agitada se añaden gota a gota
90 ml de solución acuosa de hidróxido potásico al 10 %, du-
rante un periodo de 20 minutos. Cuando se ha agregado apro-
ximadamente la mitad del hidróxido potásico, se forma un
15 precipitado blanco. Una vez completada la adición de hi-
dróxido potásico, la mezcla de reacción se agita a la tem-
peratura ambiente durante 3,5 horas, después de lo cual el
sólido blanco se recoge por filtración. El sólido blanco
20 se cristaliza en una mezcla de etanol y agua para dar
19,5 g de 2-benciliden-1-indanona, en forma de material
cristalino blanco con un punto de fusión de 108,5-110,5°C.

EJEMPLO 17

Preparación de 2-benciliden-6-metoxitetralona-1

25 A la temperatura ambiente, se agitan alrededor
de 10,5 g (0,06 moles) de 6-metoxitetralona-1 en 100 ml de
solución acuosa de hidróxido potásico al 10 %, agregándose
mientras tanto gota a gota 15,9 g (0,15 moles) de benzalde-
hído en 300 ml de metanol. Se continúa agitando durante
30 4 horas, durante las cuales no se forma precipitado. La

406846



24 MAR. 1975

1 mezcla de reacción se refrigera durante la noche, formándose
se entonces un precipitado. Este último se recoge y recris-
taliza en una mezcla de etanol y agua para producir alrede-
5 dor de 3,2 g de 2-benciliden-6-metoxitetralona-1, con un
punto de fusión de 96-98°C.

Otros compuestos representativos son los siguientes:

2,4-dibencilidenciclobutanona, p.f. 175-178°C

2,5-dibencilidenciclopentanona, p.f. 186-189°C

2,6-dibencilidenciclohexanona, p.f. 115-117°C

10 2,5-di(3-metoxi-4-hidroxibenciliden)ciclopentanona, p.f.
184-187°C

2,6-di(3-metoxi-4-hidroxibenciliden)ciclohexanona, p.f.
178-180°C

2,5-di(3-clorobenciliden)ciclopentanona, p.f. 162-166°C

15 2,5-di(4-fluorbenciliden)ciclopentanona, p.f. 237-241°C

2,5-di(3,4-metilendioxibenciliden)ciclopentanona, p.f.
244-246°C

2,5-dicinamilidenciclopentanona, p.f. 225,5-227°C

2,5-di(β-metilcinamiliden)ciclopentanona, p.f. 185-187°C

20 2,5-di(α-naftilmetilen)ciclopentanona, p.f. 184,5-185,5°C

2,5-di(2-furfuriliden)ciclopentanona, p.f. 163-166°C

2,4-di(2-teniliden)ciclobutanona, p.f. 182-184°C

2-benciliden-6-(4-isopropilfenil)ciclohexanona, p.f. 70°C

25 2-(2-teniliden)-6-ciclohexilciclohexanona, p.f. 68-69°C.

La actividad antiandrógena de las arilidenciclano-
nas definidas por esta invención puede ser demostrada por
un ensayo antiandrógeno habitual, realizado de acuerdo con
el siguiente esquema, utilizando ratas macho no maduras.

30 Estas ratas, cuando tienen 21 días de edad, son castradas

406846



10 MAR. 1976

1 y separadas en dos grupos como mínimo, un grupo estimula-
do por testosterona que comprende 12 ratas y uno o más gru-
pos experimentales, cada uno de ellos de 6 ratas. Comenzan-
do el día de la castración, el grupo estimulado con testos-
5 terona recibe 0,2 mg de testosterona por día, durante 12
días consecutivos. El grupo experimental (un grupo para ca-
da compuesto y nivel de dosificación ensayados) recibe dia-
riamente una inyección de 0,2 mg de testosterona así como
una inyección subcutánea de la cantidad prescrita del com-
10 puesto experimental, durante 12 días consecutivos. Al déci-
motercer día, todas las ratas, todas ellas de 33 días de
edad, son sacrificadas y sometidas a autopsia, extrayéndose
y pesándose las siguientes glándulas endocrinas:

15

- a. vesículas seminales
- b. próstata ventral
- c. ano elevador
- d. glándulas prepuciales.

20

Los pesos de los órganos de cada grupo experimen-
tal son comparados con los del grupo estimulado con testos-
terona y las diferencias son calculadas y expresadas como
porcentaje de inhibición.

25

El efecto de la arilidenciclanona administrada
sobre la testosterona es evidenciado por el fallo de las
glándulas endocrinas pesadas para crecer a la velocidad
indicada para las ratas estimuladas con testosterona, que
no reciben ninguna cantidad de la arilidenciclanona.

30

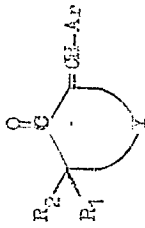
La siguiente Tabla I muestra la actividad inhibi-
dora del efecto andrógeno de las arilidenciclanonas.

406846

TABLE I

Aspirin Analogs - Acetylsalicylic Acid Derivatives

406846

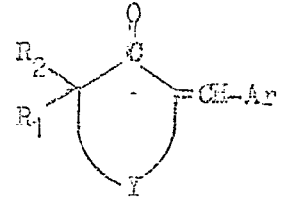


R ₁ , R ₂	Compound		Dosis mg/día	Porcentaje de disminución ^c				
	Ar	Y		VS	PV	AE	PP	
S	Fenilo	-CH ₂ -	1,0	57	48	34	17	
S	Fenilo	-CH ₂ -	2,0 ^b	50	30	29	21	
S	Fenilo	-CH ₂ -	3,0	51	36	30	28	
S	Fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	2,0	0	0	27	34	
S	Fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	42	26	28	15	
S	Fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	33	15	11	36	
S	Fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2,0	14	13	19	35	
S	Fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - Cl ₃	0,01	24	7	27	28	
S	Fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - Cl ₃	0,03	34	27	35	59	
S	Fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH ₃	0,1	46	42	34	37	
S	Fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - CH ₃	2,0	48	47	19	33	
S	4-Tolilo	-CH ₂ -CH ₂ -	2,0	9	11	19	4	
S	4-Tolilo	-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	64	39	37	39	
S	4-Tolilo	-CH ₂ -CH ₂ -	2,0	16	7	27	22	
S	3,4-Dihidroxifenilo	-CH ₂ -CH ₂ - Cl ₃	0,01	11	11	11	11	
S	3,4-Dihidroxifenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	0,03	23	13	25	26	
S	3,4-Dihidroxifenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	0,1	43	35	11	17	
S	3,4-Dihidroxifenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	0,3	49	40	31	31	

406846

TABLE I

Actividad antitumoral en Artilidona y derivados



	Compuesto			Dosis mg/día	VS
	R ₁ , R ₂ ^a	Ar	Y		
10	S	Fenilo	--CH ₂ --	1,0	5
	S	Fenilo	--CH ₂ --	2,0 ^b	5
	S	Fenilo	--CH ₂ --	3,0	5
	S	Fenilo	--CH ₂ --CH ₂ --	2,0	
	S	Fenilo	--CH ₂ --CH ₂ --CH ₂ --	1,0	4
15	S	Fenilo	--CH ₂ --CH ₂ --CH ₂ --	2,0 ^b	3
	S	Fenilo	--CH ₂ --CH ₂ --CH ₂ --CH ₂ --	2,0	1
	S	Fenilo	--CH ₂ --CH(CH ₃)--CH ₂ --	0,01	2
	S	Fenilo	--CH ₂ --CH(CH ₃)--CH ₂ --	0,03	3
	S	Fenilo	--CH ₂ --CH(CH ₃)--CH ₂ --	0,1	4
20	S	Fenilo	--CH ₂ --CH(CH ₃)--CH ₂ --	2,0	4
	S	4-Metilo	--CH ₂ --CH ₂ --	2,0	
	S	4-Metilo	--CH ₂ --CH ₂ --	3,0	6
	S	4-Metilo	--CH ₂ --CH ₂ --	2,0	1
	S	3,4-Dimetilo	--CH ₂ --CH ₂ --	0,01	1
25	S	3,4-Dimetilo	--CH ₂ --CH ₂ --	0,03	2
	S	3,4-Dimetilo	--CH ₂ --CH ₂ --	0,1	4
	S	3,4-Dimetilo	--CH ₂ --CH ₂ --	0,3	1

**POOR
QUALITY**

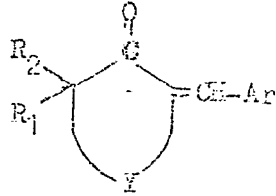
406846



PARTE I

Actividad antitumoral en el ratón - Análisis de regresión

406846



Y	Dosis mg/día	Porcentaje de distribución ^c			
		VS	EV	AE	PP
-CH ₂ -	1,0	57	46	34	17
-CH ₂ -	2,0 ^b	50	30	29	21
-CH ₂ -	3,0	51	36	30	28
-CH ₂ -CH ₂ -	2,0	0	0	27	34
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	42	26	28	15
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	33	15	11	36
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2,0	14	13	19	35
-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -	0,01	24	7	27	28
-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -	0,03	34	27	35	59
-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -	0,1	46	42	34	37
-CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂ -	2,0	48	47	19	33
-CH ₂ -CH ₂ -	2,0	9	11	19	4
-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	64	39	37	39
-CH ₂ -CH ₂ -	2,0	16	7	27	22
-CH ₂ -CH ₂ -	0,01	0	2	10	10
-CH ₂ -CH ₂ -	0,03	23	22	25	26
-CH ₂ -CH ₂ -	0,1	43	36	10	17
-CH ₂ -CH ₂ -	0,3	40	41	31	20

POOR
QUALITY



406846

ANEXO I (continuación)

406846

R ₁ , R ₂ ^a	Compuesto		Dosis mg/día	Porcentaje de disminución ^c				
	Ar	Y		VS	PV	AE	IP	
5	S	3,4-Dinitroxisfenilo -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	42	50	32	29	
	S	3,4-Dinitroxisfenilo -CH ₂ -CH ₂ -	3,0	58	64	38	32	
	S	3,4-Dinitroxisfenilo -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	0,01	9	14	26	24	
	S	3,4-Dinitroxisfenilo -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	0,03	5	13	22	22	
10	S	3,4-Dinitroxisfenilo -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	0,1	7	16	17	31	
	S	3,4-Dinitroxisfenilo -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	36	43	19	18	
	S	3-Nitroxi-4-hidroxi Fenilo -CH ₂ -CH ₂ -	0,03	21	26	27	0	
15	S	3-Nitroxi-4-hidroxi Fenilo -CH ₂ -CH ₂ -	0,1	43	39	29	28	
	S	3-Nitroxi-4-hidroxi Fenilo -CH ₂ -CH ₂ -	0,3	40	36	28	26	
	S	3-Nitroxi-4-hidroxi Fenilo -CH ₂ -CH ₂ -	2,0	21	34	6	0	
	S	3-Nitroxi-4-hidroxi Fenilo -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	0,03	38	40	52	23	
20	S	3-Nitroxi-4-hidroxi Fenilo -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	0,1	20	32	26	13	
	S	3-Nitroxi-4-hidroxi Fenilo -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	0,3	35	36	20	39	
	S	3-Nitroxi-4-hidroxi Fenilo -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	40	31	19	33	
	S	3-Nitroxi-4-hidroxi Fenilo -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,0	43	41	3	40	
25	S	3-Chlorofenilo -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	41	57	31	27	
	S	4-Fluorofenilo -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	40	51	35	21	
	S	3,4-Dinitroxi-4-hidroxi Fenilo -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	12	7	10	20	
	S	3,4-Dinitroxi-4-hidroxi Fenilo -CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	61	45	50	37	
30	S	3,4-Dinitroxi-4-hidroxi Fenilo -CH ₂ -CH ₂ -	3,0	57	41	49	47	

406846

TABLA I (continuación)

		Compuesto			Dosis mg/día	VS
	R ₁ , R ₂ ^a	Ar	Y			
5	S	3,4-Dimetoxifenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	42	
	S	3,4-Dimetoxifenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	58	
	S	3,4-Dimetoxifenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	0,01	9	
	S	3,4-Dimetoxifenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	0,03	5	
10	S	3,4-Dimetoxifenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	0,1	7	
	S	3,4-Dimetoxifenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	36	
	S	3-Metoxi-4-hidroxi- fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	0,03	21	
	S	3-Metoxi-4-hidroxi- fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	0,1	43	
15	S	3-Metoxi-4-hidroxi- fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	0,3	40	
	S	3-Metoxi-4-hidroxi- fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	2,0	21	
	S	3-Metoxi-4-hidroxi- fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	0,03	38	
	S	3-Metoxi-4-hidroxi- fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	0,1	20	
20	S	3-Metoxi-4-hidroxi- fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	0,3	35	
	S	3-Metoxi-4-hidroxi- fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	40	
	S	3-Metoxi-4-hidroxi- fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,0	43	
25	S	3-Clorofenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	41	
	S	4-Fluorfenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	40	
	S	3,4-Metilendioxi- fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	12	
	S	3,4-Metilendioxi- fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	61	
30	S	3,4-Metilendioxi- fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	57	



06846

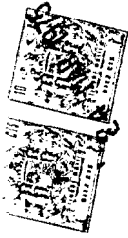
TABLA I (continuación)

406846

Y	Dosis mg/día	Porcentaje de disminución ^c			
		VS	PV	AE	PP
CH ₂ -CH ₂ -	1,0	42	50	32	29
CH ₂ -CH ₂ -	3,0	58	64	38	32
CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	0,01	9	14	26	24
CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	0,03	5	13	22	22
CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	0,1	7	16	17	31
CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	36	43	19	18
CH ₂ -CH ₂ -	0,03	21	26	27	0
CH ₂ -CH ₂ -	0,1	43	39	29	28
CH ₂ -CH ₂ -	0,3	40	36	28	26
CH ₂ -CH ₂ -	2,0	21	34	6	0
CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	0,03	38	40	52	23
CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	0,1	20	32	26	13
CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	0,3	35	36	20	39
CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	40	31	19	33
CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,0	43	41	3	40
CH ₂ -CH ₂ -	1,0	41	57	31	27
CH ₂ -CH ₂ -	1,0	40	51	35	21
CH ₂ -CH ₂ -	1,0	12	7	10	20
CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	61	45	50	37
CH ₂ -CH ₂ -	3,0	57	41	49	47

406846

406846



1

TABLA I (continuación)

Porcentaje de disminución^c

Compuesto		Y	Dosis mg/día	Porcentaje de disminución ^c				
R ₁ , R ₂ ^a	Ar			VS	FV	AE	FP	
S	4-Dimetilaminofenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	15	7	26	24	
S	4-Nitrofenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	0,5	0	21	9	17	
S	α-Es tirilo	-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	61	36	42	15	
S	α-Estirilo	-CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	55	50	32	21	
S	α-Estirilo	-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	54	26	3	18	
S	α-Metil-α-estirilo	-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	43	34	22	23	
S	α-Naftilo	-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	40	40	26	0	
S	α-Naftilo	-CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	33	0	3	10	
S	α-Naftilo	-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	28	16	26	0	
S	2-Furilo	-CH ₂ -CH ₂ -	0,3	12	11	4	0	
S	2-Furilo	-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	30	41	16	24	
S	2-Furilo	-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	48	48	29	16	
S	2-Tienilo	-CH ₂ -	1,0	27	37	15	16	
S	2-Tienilo	-CH ₂ -	3,0	44	38	35	24	
S	2-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	46	23	47	46	
S	2-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -	3,0 ^b	68	43	27	40	
S	2-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	55	38	40	29	
S	2-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	50	35	38	18	
S	2-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,0	46	39	35	2	
S	3-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	51	38	41	36	
S	3-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	47	35	23	29	
S	3-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	22	9	28	24	
H,H	Fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	52	40	38	28	
H,H	Fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	43	28	19	22	
Ciclohexilo,H	Fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	42	0	12	14	
4-Ciclo,H	Fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	41	28	23	43	
4-Ciclo,H	Fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	48	8	11	16	
Ciclohexilo,H	2-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	10	14	35	31	
Ciclohexilo,H	2-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	52	45	37	50	
Ciclohexilo,H	3-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2,0	59	53	35	39	
Ciclohexilo,H	3-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	52	42	40	21	
Fenilo	Fenilo	-CH ₂ -	2,0 ^a	55	8	30	40	
Fenilo	Fenilo	-CH ₂ -	3,0	48	37	20	48	

50

406846

TABLA I (continuaci

1

5

10

15

20

25

30

Compuesto				
R ₁ , R ₂ ^a	Ar	Y	Dosis mg/día	VS
S	4-Dimetilaminofenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	15
S	4-Nitrofenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	0,5	0
S	α-Estirilo	-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	61
S	α-Estirilo	-CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	55
S	α-Estirilo	-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	54
S	α-Metil-α-estirilo	-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	43
S	α-Naftilo	-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	40
S	α-Naftilo	-CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	33
S	α-Naftilo	-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	28
S	2-Furilo	-CH ₂ -CH ₂ -	0,3	12
S	2-Furilo	-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	30
S	2-Furilo	-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	48
S	2-Tienilo	-CH ₂ -	1,0	27
S	2-Tienilo	-CH ₂ -	3,0	44
S	2-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	46
S	2-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -	3,0 ^b	68
S	2-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	55
S	2-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	50
S	2-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,0	46
S	3-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	51
S	3-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	47
S	3-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	22
H,H	Fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	52
H,H	Fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	43
Ciclohexilo,H	Fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	42
4-Cumilo,H	Fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	41
4-Cumilo,H	Fenilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	48
Ciclohexilo,H	2-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	10
Ciclohexilo,H	3-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	52
Ciclohexilo,H	3-Tienilo	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2,0	59
	Fenilo	-CH ₂ -	1,0	52
	Fenilo	-CH ₂ -	2,0 ^b	55
	Fenilo	-CH ₂ -	3,0	48

06846

406846



TABLA I (continuación)

Y	Dosis mg/día	Porcentaje de disminución ^c			
		VS	PV	AE	PP
-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	15	7	26	24
-CH ₂ -CH ₂ -	0,5	0	21	9	17
-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	61	36	42	15
-CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	55	50	32	21
-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	54	26	3	18
-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	43	34	22	23
-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	40	40	26	0
-CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	33	0	3	10
-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	28	16	26	0
-CH ₂ -CH ₂ -	0,3	12	11	4	0
-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	30	41	16	24
-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	48	48	29	16
-CH ₂ -	1,0	27	37	15	16
-CH ₂ -	3,0	44	38	35	24
-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	46	23	47	46
-CH ₂ -CH ₂ -	3,0 ^b	68	43	27	40
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	55	38	40	29
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	50	35	38	18
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	3,0	46	39	35	2
-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	51	38	41	36
-CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	47	35	23	29
-CH ₂ -CH ₂ -	3,0	22	9	28	24
-CH ₂ -CH ₂ -	1,0	52	40	38	28
-CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	43	28	19	22
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	42	0	12	14
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	41	28	23	43
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2,0 ^b	48	8	11	16
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	10	14	35	31
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	1,0	52	45	37	50
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	2,0	59	53	35	39
-CH ₂ -	1,0	52	42	40	21
-CH ₂ -	2,0 ^b	55	8	30	40
-CH ₂ -	3,0	48	37	20	48

406846



- 1 a. S significa que R_1 y R_2 unidos son el radical $Ar-CH=$
b. La dosis de testosterona fué de 0,1 mg/día en lugar de
los 0,2 mg/día prescritos.
c. VS = vesícula seminal;
5 PV = próstata ventral;
AE = ano elevador;
PP = glándulas prepuciales.

10 La acción antiandrógena de las arilidenciclanonas de esta invención también puede ser demostrada por el efecto inhibitor que ejercen sobre la absorción de testosterona por un órgano que depende del andrógeno. Como en el caso del procedimiento de ensayo anteriormente descrito, se utilizaron ratas macho no maduras, cada una de ellas de 15 21 días de edad. Estas ratas fueron mantenidas intactas y fueron separadas en cuatro grupos, arbitrariamente designados como grupos A, B, C y D. La arilidenciclanona utilizada en este ensayo era 4-metil-2,6-dibencilidenciclohexanona. El grupo A recibió una dosis única de 3,0 mg de la arilidenciclanona y 30 minutos más tarde recibió testosterona tritiada (TH^3). El grupo B recibió diariamente 3,0 mg de 20 la arilidenciclanona durante 3 días consecutivos y 24 horas más tarde recibió la TH^3 . El grupo C recibió diariamente 3,0 mg de la arilidenciclanona durante 12 días consecutivos y 24 horas después de la última administración recibió la TH^3 . El grupo D no recibió nada salvo la administración única de la TH^3 . Todas las ratas fueron sometidas a 25 autopsia 30 minutos después de la administración de la TH^3 extirpándose la próstata ventral de cada una de ellas. Como indica la siguiente Tabla II, la presencia de testosterona radiactiva había sido marcadamente reducida en las 30

406846



1 glándulas de la próstata ventral de aquellas ratas que reci-
bieron primeramente la arilidenciclanona, en relación con
las ratas que recibieron solamente la testosterona radiao-
tiva.

5

TABLA II

Inhibición de la absorción de testosterona

<u>Grupo de ensayo</u>	<u>Dosis/día</u>	<u>Días</u>	<u>Porcentaje de in- hibición de la ab- sorción de TH³</u>
A	3,0	1	23
10 B	3,0	3	42
C	3,0	12	61

15

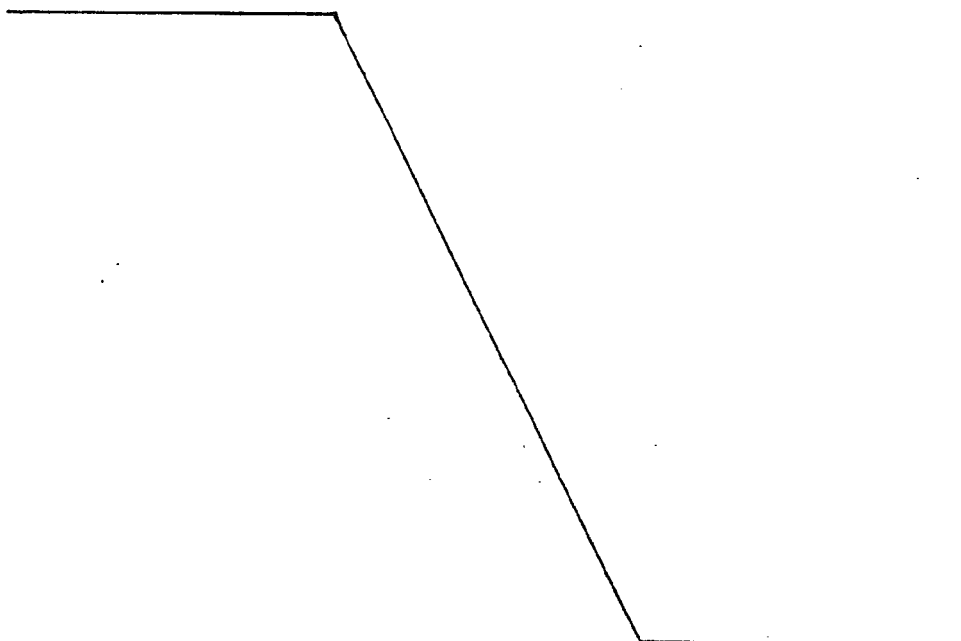
Los resultados anteriores indican claramente la capacidad de los compuestos de esta invención para inhibir la absorción de testosterona por las glándulas que dependen del andrógeno y con ello inhibir la acción de los andróge- nos evitando su retención en dichas glándulas.

En resumen, la Patente de Invención que se soli- cita deberá recaer sobre las siguientes:

20

25

30

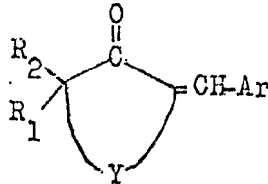


406846

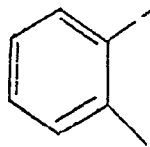


REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para inhibir la acción de los andrógenos, caracterizado por administrar a un sujeto que exhibe una superabundancia de acción andrógena una cantidad efectiva de una arilidenciclanona de fórmula



donde Y es -CHR-, -CHR-CHR- o -CHR-CHR-CHR-; cada uno de los radicales R es independientemente hidrógeno, metilo, etilo o propilo; Ar es fenilo, furilo, tienilo, estirilo, naftilo o un derivado monosustituído o disustituído de cada uno de ellos estando seleccionados los sustituyentes entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, metilendioxi, amino, alquil (inferior) amino, dialquil-(inferior) amino, nitro y halógeno; R₁ es hidrógeno, ciclohexilo, fenilo, alquil(inferior)ciclohexilo o alquil(inferior)fenilo y R₂ es hidrógeno; R₁ y R₂ unidos representan -CH-Ar como aquí se ha definido; o bien R₁ y R₂ junto con la porción del anillo de ciclanona a la cual están unidos representan



o un derivado alquílico inferior o alcoxílico inferior del mismo.

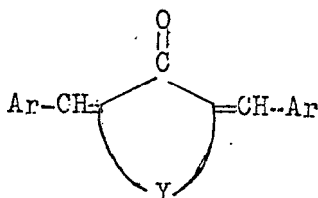
2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado por administrar alrededor de 0,1 a 50 mg de la arilidenciclanona por kilogramo de peso corporal del sujeto y por día.

17 AGU. 1948



1 3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por administrar una arilidenciclanona de fórmula

5



10

donde Y es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{CHR}-\text{CH}_2-$; R es hidrógeno o metilo y Ar es fenilo, furilo, tienilo, estirilo, naftilo o un derivado monosustituído o disustituído de cada uno de ellos, estando seleccionados los sustituyentes entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, alquilo inferior, metilendioxi, aminoalquil(inferior)amino, dialquil(inferior)-amino, nitro y halógeno.

15

20

4. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por administrar un compuesto seleccionado entre 2,5-di(3,4-dimetoxibenciliden)ciclohexanona, 2,6-dibenciliden-4-metilciclohexanona y 2,6-di(3-metoxi-4-hidroxi-benciliden)ciclohexanona.

25

5. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por: UN PROCEDIMIENTO PARA INHIBIR LA ACCION DE LOS ANDROGENOS.

- 28 -
406846



1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de veintiocho pá-
ginas mecanografiadas.

5 Madrid, 19 de Septiembre de 1972
BERNARDO UNGRIA
P.P.

A handwritten signature in dark ink is written over the typed name 'BERNARDO UNGRIA'. The signature is stylized and appears to read 'Bernardo Ungria'.

1
5
10
15
20
25
30

A handwritten mark, possibly a checkmark or the letter 'N', is written in the left margin between the numbers 25 and 30.