

P-53111



CASE 2017

409942

PATENTE  
DE  
INVENCION

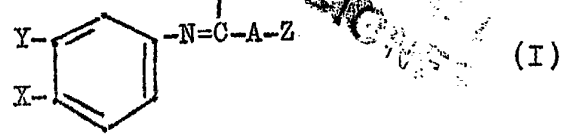
por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO DE N-ARILIMIDATO", a favor de la firma suiza SCHERICO LTD., residente en Töpferstrasse 5, 6000 Lucerne, Suiza.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a imidatos substituidos. Más concretamente este invento se refiere a N-arilimidatos terapéuticamente activos, a composiciones que contienen dichos compuestos y a su preparación y empleo como compuestos terapéuticamente activos.

Los N-arilimidatos del presente invento son aquellos que tienen la fórmula general



10.

POOR  
QUALITY



y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en cuya fórmula

5.  $R_1$  representa alquilo inferior, cicloalquilo inferior, aralquilo o arilo,
- X representa nitro, trifluorometilo o halógeno,
- Y representa hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alcancilo inferior, polifluoralcoxilo inferior, polifluoralquilo inferior o trifluorometiltio,
10. A representa  $-C \begin{matrix} \nearrow R_2 \\ \searrow R_3 \end{matrix}$ , en donde  $R_2$  y  $R_3$  representan, independientemente, alquilo Z-sustituido en el que la reacción de alquilo es de cadena lineal o ramificada y tiene 5 átomos de carbono a lo sumo, o  $R_2$  y  $R_3$  junto con el átomo de carbono al que están enlazados, representan cicloalquilo Z-sustituido en donde la fracción de cicloalquilo tiene 5 átomos de carbono a lo sumo, y
15. Z representa hidrógeno, halógeno o un grupo hidroxílico libre eterificado o esterificado, con la salvedad de que cuando X e Y son ambos cloro, o cuando X es cloro e Y es metilo, entonces  $R_1$  es alquilo inferior, cicloalquilo inferior o aralquilo.
- 20.

25. A menos que se indique de otro modo, el término "inferior" como aquí se usa en conexión con alquilo, cicloalquilo, alcoxilo, alcancilo y alcanciloxilo, significa que dichos grupos poseen 6 átomos de carbono a lo sumo. El término "polifluoro" cuando se aplica a una agrupación particular significa que por lo menos dos átomos de hidrógeno

de dicha agrupación están sustituidos por flúor e incluye los casos en donde la agrupación está parcialmente fluorada o es una agrupación per-fluoro.

En la fórmula I, A representa, de preferencia, la agrupación  $-C \begin{matrix} \nearrow R_2 \\ \searrow R_3 \end{matrix}$  en donde  $R_2$  y  $R_3$  representan, independientemente, alquilo  $Z$ -sustituido siendo la fracción de alquilo de cadena lineal o ramificada y estando dotada de 5 átomos de carbono a lo sumo. Cuando cada  $Z$  es hidrógeno, entonces la agrupación  $-A-Z$  puede ser, típicamente, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpropilo o, de preferencia, isopropilo. Cuando uno de los grupos  $Z$  representa halógeno o un grupo de hidroxilo libre eterificado o esterificado y los otros hidrógeno, entonces dicho grupo  $Z$  se enlaza, convenientemente, a un átomo de carbono terciario y la agrupación  $A-Z$  puede ser, típicamente, un grupo de 1-hidroxi-isopropílico. En el caso en donde  $Z$  es un grupo de hidroxilo eterificado o esterificado, entonces dichos grupos pueden representarse, apropiadamente, por  $OR_4$  y  $-O-\overset{O}{\parallel}C-R_5$ , donde  $R_4$  y  $R_5$  son radicales de hidrocarbilo e incluirán grupos de alcoxilo inferior y alcanciloxilo inferior.

De los grupos que  $R_1$  puede representar, aralquilo es típicamente un grupo de arilalquilo inferior, en particular un grupo de bencilo y arilo es, típicamente, un grupo que contiene unos 12 átomos de carbono a lo sumo y, en particular, puede ser un grupo de fenilo. Sin embargo,  $R_1$  es, de preferencia, un grupo de alquilo inferior. Las combinaciones particulares de X e Y son X representando yodo, bromo, cloro o, en particular, nitro e Y representando trifluorometilo y, asimismo, X, siendo nitro con Y siendo bromo o



cloro.

El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" es bien conocido en el arte y abarca sales derivadas de los ácidos orgánicos o inorgánicos.

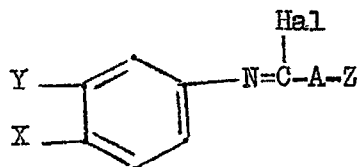
5. Como ejemplos específicos de los compuestos de la fórmula general I pueden citarse: N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropilcarbimidato de etilo; N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-isobutirimidato de etilo; N-(4-yodo-3-trifluorometilfenil)-isobutirimidato de etilo; N-(4'-nitro-3'-trifluorometilfenil)-2,3-dimetilbutirimidato de etilo;
10. N-(4'-nitro-3'-trifluorometilfenil)-2-metilbutirimidato de etilo; N-(4-bromo-3-trifluorometilfenil)-isobutirimidato de etilo; N-(4-nitrofenil)-isobutirimidato de etilo; N-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-isobutirimidato de etilo;
15. N-(3-bromo-4-nitrofenil)-isobutirimidato de etilo; N-(3-cloro-4-nitrofenil)-isobutirimidato de etilo.

Los compuestos de la fórmula general I pueden prepararse por métodos conocidos para la preparación de los compuestos previamente descritos que tienen estructura similar.

A continuación se describen los siguientes métodos:

A: En un método preferido se somete a alcoholisis un N-arilimidohaluro de la fórmula general II

25.



(II)



haciendo reaccionar el compuesto con un compuesto hidroxílico de la fórmula general III

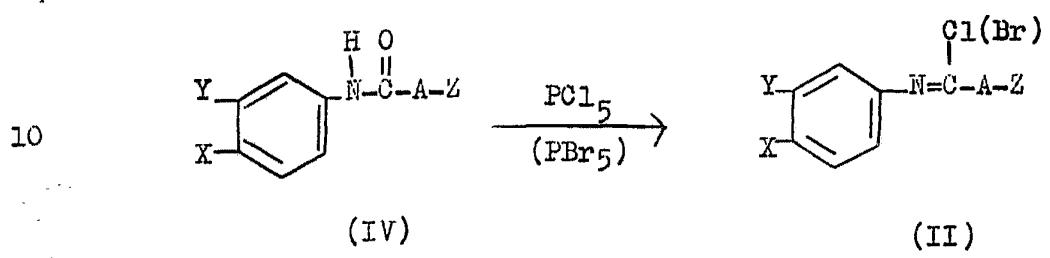


5. o, más preferiblemente, con una sal suya, en cuya fórmula X, Y, A y  $R_1$  tienen el significado indicado para la fórmula I y Z es hidrógeno, halógeno o un grupo hidroxílico eterificado. La sal del compuesto hidroxílico es, convenientemente, una sal de metal alcalino como la sal sódica o potásica, y el átomo de halógeno en el compuesto de la fórmula 10. II es, de preferencia, cloro o bromo.

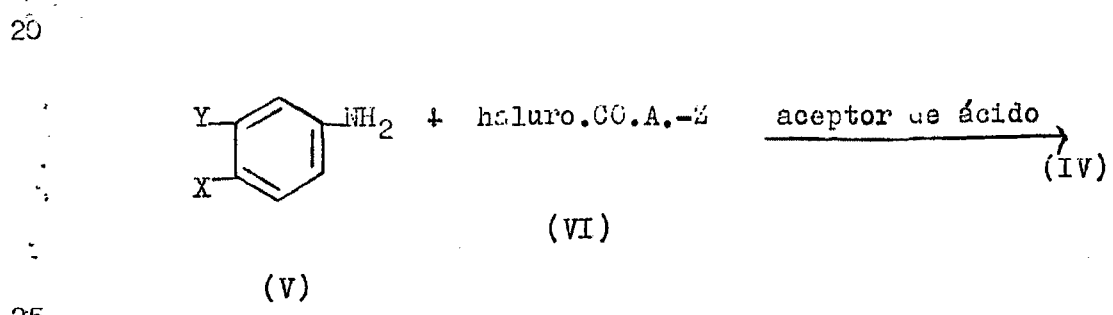
Las condiciones en las que se lleva a cabo la reacción no se consideran críticas. La reacción se realiza, de preferencia, en un disolvente inerte como éter dietílico, tolueno, cloroformo o, convenientemente, utilizando el compuesto  $R_1OH$  como el medio reaccional. La reacción se desarrolla de modo uniforme a la temperatura ambiente y, típicamente, se utilizan cantidades equimolares de los reactivos. La reacción dependerá de aquellos parámetros como son los reactivos específicos utilizados, la temperatura, etc., pero como guía puede decirse que la reacción a la temperatura ambiente de N-(4-nitro-3-trifluorometil-15. -fenil)-isobutircloroimidato con etóxido sódico se completó, de forma efectiva, en 1 hora y media aproximadamente y que, por lo general, será indicado un tiempo reaccional de 1 a 3 20. horas. Para aislar el producto deseado la mezcla reaccional puede enfriarse con agua, extraerse con un disolvente inmiscible en agua y, después de recuperarlo del disolvente, ser purificado utilizando las técnicas corrientes como destilación o recristalización. 25.



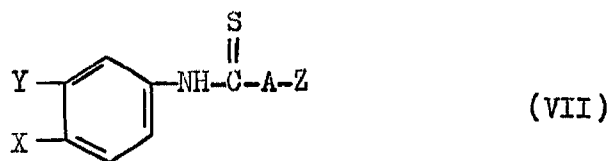
Los materiales de partida de N-arilhaloimidato pueden prepararse fácilmente a partir de las anilidas correspondientes IV mediante tratamiento con pentacloruro fosfórico o pentabromuro fosfórico en un disolvente inerte como el tolueno o el benceno bajo condiciones anhidras, de modo que se evite la hidrólisis del producto N-arilhaloimidato. Esto se representa esquemáticamente por:



A su vez los materiales de partida de anilida de la fórmula IV pueden prepararse condensando una apropiada anilina X,Y-sustituida V y haluro de acilo VI, por ejemplo, calentando los reactivos en un medio inerte y en presencia de un aceptor de ácido como una amina orgánica terciaria o una sal inorgánica básica, según se representa en el siguiente esquema:



B. Otro método para la preparación de los compuestos de la fórmula general I comprende el condensar una tianilida de la fórmula general VII



con un éter de haloformato de la fórmula general VIII



en cuya fórmula X, Y, Z, A y  $R_1$  tienen el significado indicado en la fórmula I y Hal. representa halógeno, de preferencia cloro.

15

Por lo general, los reactivos se calientan juntos en cantidades equimilares hasta que se consume el material de partida de tioanilida y luego se aísla el producto deseado utilizando técnicas conocidas. El material de partida de tioanilida puede obtenerse a partir de la anilida correspondiente mediante reacción con  $P_2S_5$ , o haciendo reaccionar una anilina X,Y-sustituida con un compuesto tio de la

20

fórmula  $Z-A-C-SH$  o con un éster suyo, en donde X, Y, A y Z tienen el significado indicado antes.

C: Los compuestos de la fórmula general I en la que X es nitro pueden prepararse, asimismo, condensando un halobenceno de la fórmula general IX



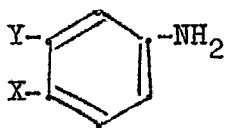


con un éster de ácido imídico de la fórmula general X



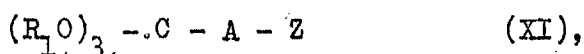
5. en cuya fórmula Y, Z, A y R<sub>1</sub> tienen el significado indicado en la fórmula I, X representa nitro y Hal, representa halógeno, de preferencia cloro. La reacción se lleva a cabo, típicamente, en un disolvente inerte como el dimetilsulfóxido y en presencia de un catalizador básico como el carbonato potásico.

10. D: Otro método para la preparación de los compuestos de la fórmula I comprende condensar un derivado de anilina de la fórmula general V



(V)

15. con un ortoéster de la fórmula general XI



20. en cuya fórmula X, Y, A y R<sub>1</sub> tienen el significado indicado para la fórmula I y Z representa hidrógeno o halógeno, siendo la relación entre el ortoéster y el derivado de anilina empleado en la reacción, de preferencia, no sustancialmente superior a 1:1. La reacción se lleva a cabo, convenientemente, calentando una mezcla equimolar de los reactivos en la ausencia de un disolvente o, si se desea en presencia de un disolvente sustancialmente inerte.

25.

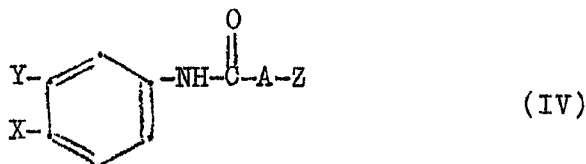
Una gama de temperatura que puede utilizarse viene dada, como ejemplo, por el caso del empleo de 4-nitro-3-trifluorometil-anilina y trietilortoisoobutirato como reactivos en donde la reacción se lleva a cabo, convenientemen-

30 MAR 1972

to, a una temperatura de 150-155°C.

E: Todavía otro método para la preparación de los compuestos de la fórmula general I comprende la O-alkilación de una anilida de la fórmula general IV

5.



10.

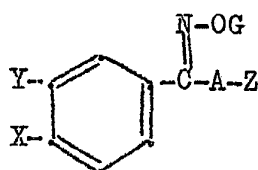
en cuya fórmula X, Y y A tienen el significado indicado para la fórmula I y Z es hidrógeno o halógeno, con un fuerte agente alquilante para obtener el compuesto requerido de la fórmula general I, en donde R<sub>1</sub> es alquilo inferior, cicloalquilo inferior o aralquilo.

15.

Los agentes representativos de alquilación fuerte son los agentes de alquilación iónicos como los que proporcionan los iones de dialquilalonio [por ejemplo (R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>Br<sup>+</sup>] y los iones de trialquiloxonio [por ejemplo (R<sub>1</sub>)<sub>3</sub>O<sup>+</sup>] y en particular los hexafluoroantimonatos [por ejemplo R<sub>1</sub><sup>+</sup>Sb.F<sub>6</sub><sup>-</sup>]; estos agentes puede designarse genéricamente como agentes de alquilación carbocatiónica. Además de los agentes iónicos pueden emplearse, asimismo, los agentes de alquilación no iónicos, por ejemplo, los alquilfluorosulfonatos. Cuando la alquilación se efectúa mediante hexafluoroantimonatos, ésta puede llevarse a cabo, en forma apropiada, en dióxido de azufre según el método de Olah G.A. y colaboradores, J.A.C.S. 94, 156 (1972).

25.

F: Un método ulterior para la preparación de los compuestos de la fórmula general I comprende el someter un derivado de oxima de la fórmula general XII

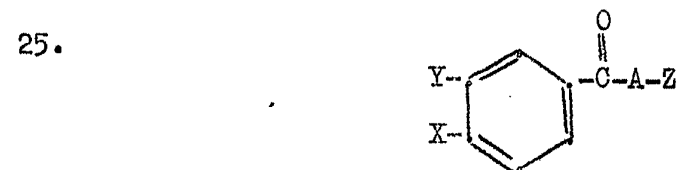


(XII)

5. en la que X, Y y A tienen el significado indicado para la fórmula I, Z es hidrógeno, halógeno o un grupo hidroxílico eterificado o esterificado y G es un grupo acílico, como acetilo y, de preferencia, mesilo o tosilo, a una transposición del tipo Beckmann en presencia de un compuesto de hidroxilo de la fórmula  $R_1OH$ , donde  $R_1$  tiene el significado indicado en la fórmula I.

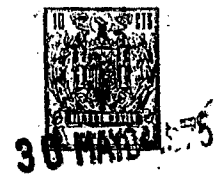
10. La transposición puede llevarse a cabo utilizando el compuesto  $R_1OH$  como disolvente, o alternativamente, en presencia de otro disolvente inerte, a una temperatura comprendida entre 0 a 150°C aproximadamente, de preferencia en torno de la temperatura ambiente, o sea 10 - 25°C. El derivado de oxima XII, utilizado como material de partida, puede prepararse utilizando técnicas conocidas, por ejemplo, haciendo reaccionar una cetona apropiadamente sustituida con un derivado O-acílico de hidroxilamina.

15. G: Un método ulterior para la preparación de los compuestos de la fórmula I comprende tratar una acetona de la fórmula general XIII



(XIII)

25. en la que X, Y y A tienen el significado indicado para la fórmula I y Z es hidrógeno, halógeno o un grupo hidroxílico



co oterificado o esterificado, con ácido hidrazoico bajo condiciones sustancialmente de conformidad con la reacción de Schmidt y en presencia de un compuesto hidroxílico de la fórmula  $R_1OH$  en donde  $R_1$  tiene el significado indicado para la fórmula I.

5.

La reacción puede llevarse a cabo, convenientemente, en presencia de un ácido fuerte a una temperatura comprendida entre  $-20^{\circ}C$  y  $50^{\circ}C$ , de preferencia entre  $20^{\circ}$  y  $25^{\circ}C$ .

La preparación de los compuestos de la fórmula general I se ilustrarán ahora por medio de los ejemplos siguientes, en donde los ejemplos 1 a 3 ilustran la preparación de los materiales de partida y los ejemplos 4 en adelante la preparación de los productos finales de la fórmula I.

10.

15.

#### EJEMPLO 1

#### 4-nitro-3-trifluorometilisobutiranilida.-

Se adicionan lentamente y en forma de gotas 54 g de isobutirilcloruro a una solución agitada y enfriada de 100 g de 4-nitro-3-trifluorometilanilina en 400 cc de piridina y luego se calienta la mezcla reaccional en un baño de vapor durante 1 1/2 horas. La mezcla resultante se enfría y se vierte en agua helada, se filtra y se lava con agua la anilida bruta y el producto de este ejemplo se cristaliza en benceno para obtener material analíticamente puro, punto de fusión  $111,5 - 112,5^{\circ}C$ .

20.

25.

Sustituyendo el reactivo de isobutirilcloruro utilizado en el ejemplo precedente con una cantidad equivalente de otros agentes acilantes de cadena ramificada o cíclicos (por ejemplo anhídridos acílicos o cloruros ací-



975

licos) como cloruro de ciclobutilcarbonilo, 2,3-dimetilbutiricloruro o similares y siguiendo sustancialmente el procedimiento indicado en este ejemplo pueden obtenerse otras anilidas X,Y-disustituidas de la fórmula IV.

5. De modo análogo, sustituyendo las anilinas X,Y-disustituidas indicadas en este ejemplo con una cantidad equivalente de otras anilinas adecuadamente sustituidas como 3-bromo-4-nitroanilina, 3-trifluorometoxi-4-bromoanilina, 3-nitro-4-bromoanilina, 3,4-dinitroanilina, 3-yodo-4-nitroanilina, 3-metil-4-nitroanilina o similares y siguiendo, sustancialmente, el procedimiento establecido en este ejemplo, pueden obtenerse otras anilidas X,Y-disustituidas de la fórmula IV.
- 10.

15. Ejemplos de dichas anilidas X,Y-disustituidas son las siguientes: 3',4'-dinitro-2-metilbutiranilida; 4-cloro-3-trifluorometil-ciclobutilcarbanilida; 3-cloro-4-yodociclopropilcarbanilida; 3'-bromo-4'-nitro-2-metilvalerianilida; 3-yodo-4-trifluorometil-isobutiranilida; 3'-metil-4'-nitro-2-metil-caproanilida; 3'-acetil-4'-yodo-2,3-dimetil-valerianilida; 3'-acetil-4'-nitro-2,3-dimetil-valerianilida; 3-metoxi-4-nitroisobutiranilida; 3-etil-4-trifluorometil-isobutiranilida; 3-propioniloxi-4-bromo-2-metilvalerianilida; 3'-propioniloxi-4'-nitro-2-metilvalerianilida; 3'-trifluorometiltio-4'-nitro-2,3-dimetilvalerianilida; 3-propil-4-cloroisobutiranilida; 3-bromo-4-trifluorometilciclopropilcarbanilida; 3'-bromo-4'-nitro-2,3-dimetilbutiranilida; 3-nitro-4-bromoisobutiranilida; 3'-yodo-4'-cloro-2-metilbutiranilida; 4-nitrociclopropilcarbanilida; 3'-propionil-4'-trifluorometil-2,3-dimetilbutiranilida; 3'-pro-
- 20.
- 25.



1275

5. pionil-4'-nitro-2,3-dimetilbutiranilida; 4-trifluorometil-isobutiranilida; 3'-trifluorometil-4'-nitro-2-metilbutiranilida; 3-fluoro-4-nitroisobutiranilida; 3-trifluorometil-4-cloroisobutiranilida; 4-nitroisobutiranilida; 3'-trifluorometil-4'-nitro-2-etil-butiranilida; 3-bromo-4-nitroisobutiranilida; 3'-trifluorometil-4'-nitro-2,3-dimetilbutiranilida; 3-trifluorometil-4-bromoisobutiranilida.

10. Cuando se desee preparar una anilida X,Y-disubstituida no mencionada aquí de forma concreta, dichos compuestos puede prepararse con procedimientos análogos conocidos en el arte.

#### EJEMPLO 2

##### N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-isobutirclorimidato.

15. Se adicionan 20,8 g de pentacloruro fosfórico a 2,7 g de 4-nitro-3-trifluorometil-isobutiranilida preparada como en el ejemplo 1, en 100 cc de tolueno. La adición de pentacloruro fosfórico inicia una reacción espontánea con evolución del ácido clorhídrico. Cuando remite la reacción se obtiene una solución límpida. La solución resultante se somete a reflujo durante 18 horas. Se separa en vacío el exceso de tolueno y el oxiclорuro fosfórico. Se adiciona hexano y se separa por filtración el material de partida sin reaccionar. La evaporación de la solución de hexano proporciona un aceite pardo que se destila a 100-103<sup>o</sup>/0,003 mm de mercurio.

20.

25.

De modo análogo, tratando las otras anilidas citadas en el ejemplo 1 se obtienen los N-arilhaloimidatos correspondientes.

#### EJEMPLO 3



4-nitro-3-trifluorometil isobutiraniida.-

5. Se somete a reflujo durante 6 horas y media, una mezcla que contiene 16,8 g de sulfuro fosfórico y 25,5 g de 4-nitro-3-trifluoroisobutiranilida en 100 cc de tolueno y luego se filtra. Se concentra el filtrado y se cromatografía el residuo sobre 500 g de gel de sílice, eluyendo con 2 litros de benceno. Se concentran los 1,2 litros últimos del eluato a 40 cc y se extrae el concentrado con dos porciones de 25 cc de hidróxido sódico al 10%. Se combinan los 10. extractos básicos, se acidifican con 75 cc de ácido sulfúrico al 10% y se recoge el producto de este ejemplo analíticamente puro, punto de fusión 74-76°C.

EJEMPLO 4

N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-isobutirimidato de etilo

15. Se instilan a 0,0264 moles de óxido sódico en 50 cc de etanol seco a una solución agitada de 7,1 g (0,024 moles) de N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-isobutircloroimidato en 20 cc de éter seco y se agita durante 1 hora y media. Se adiciona agua, se extrae con éter, se 20. lava el extracto etéreo intensamente con agua; se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y se separa el disolvente para obtener el producto bruto de este ejemplo. Se aísla por destilación el producto analíticamente puro (punto de ebullición 90-93°/0,002 mm), punto de fusión 38-39°C.

25. Sustituyendo el óxido sódico empleado en este ejemplo con cantidades apropiadas de sales de otros compuestos hidroxílicos de la fórmula general  $R_1OH$ , como metóxido sódico, propóxido sódico, fenóxido sódico y similares, se obtiene el imidato correspondientemente sustituido.



de este ejemplo.

De modo análogo, sustituyendo el N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-isobutireloroimidato con otros N-artil-haloimidatos, como los citados como obtenibles en el ejemplo 2, pueden obtenerse otros N-aril-imidatos comprendidos en la fórmula general I.

EJEMPLO 5

N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-isobutirimidato de etilo.

Se calienta a 60°C una mezcla de 0,5 moles de 4-nitro-trifluorometil-isobutirtioanilida, preparada como en el ejemplo 3, y 0,5 moles de cloroformato de etilo hasta que se consume la tioanilida (cromatografía de capa delgada). Se agita con álcali al 10% enfriado por hielo y se extrae el producto de este ejemplo rápidamente con éter.

EJEMPLO 6

N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-2-hidroxiisobutirimidato de metilo.

Se agita una mezcla de 0,1 mol de 2-nitro-5-clorotrifluorometilbenceno, 0,1 mol de clorhidrato de metil-2-hidroxi-isobutirimidato (preparado a partir de acetoneciahidrina y metanol en cloruro de hidrógeno etéreo) y 0,22 moles de carbonato potásico anhidro en 100 cc de dimetilsulfóxido seco hasta que se consume todo el 2-nitro-5-clorotrifluorometilbenceno (cromatografía de capa delgada). Se enfría rápidamente con 300 cc de agua y se extrae el producto de este ejemplo con éter.

EJEMPLO 7

N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-isobutirimidato de etilo.

Se calienta a unos 150°C, durante 1 hora y media,



5. una mezcla de 103 g (0,5 mol) de 4-nitro-3-trifluorometil-anilina y 95 g (0,5 mol) de trietilortoiso butirato y luego se eleva la temperatura a 160°C, separando por destilación el material volátil. Se enfría el residuo hasta la temperatura ambiente, se extrae rápidamente con éter y se obtiene el producto de este ejemplo.

EJEMPLO 8

N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-isobutirimidato de etilo

10. Se adiciona 0,1 mol de etilhexafluoroantimonato en dióxido de azufre a 0,1 mol de 4-nitro-3-trifluorometil-isobutiranilida a -60°C y se agita a -90°C durante una hora. Se enfría con álcali al 10% enfriado por hielo y se extrae rápidamente con éter el producto de este ejemplo.

EJEMPLO 9

15. N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-isobutirimidato de etilo

20. Se disuelven 0,20 moles de 4-nitro-3-trifluorometilisobutirofenona-0-tosiloxima en 150 cc de etanol seco y se deja reposar a la temperatura ambiente hasta que se consume el material de partida (cromatografía de capa delgada) Se separa el disolvente en vacío, se neutraliza con álcali al 10% enfriado con hielo y se extrae rápidamente con éter el producto de este ejemplo.

EJEMPLO 10

N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-isobutirimidato de etilo.

25. Se instila, con agitación, 1 mol de 4-nitro-3-trifluorometilisobutirofenona en 600 cc de una solución bencénica que contiene 1,5 moles de ácido hidrazoico a 250 cc de etanol saturado con cloruro de hidrógeno y se mantiene la temperatura a 20-25°C. Una vez cesa la evolución gaseosa



se separan los disolventes en vacío, se neutraliza con ál -  
cali al 10% enfriado por hielo y se extrae rápidamente con  
éter el producto de este ejemplo.

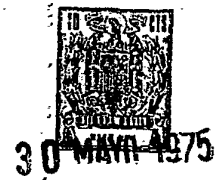
5. Los compuestos de la fórmula general I muestran  
actividad antiandrogónica.

Esto se ilustra mediante los siguientes resultados  
obtenidos para el N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-isobutiri-  
midato:

Método de ensayo utilizado

10. Se castran bilateralmente ratones (de la especie  
Charles Rivers Cd, con 21 a 28 días de edad y  
55 - 60 g de peso) y al día siguiente se inicia el  
tratamiento con la droga. Los ratones se tratan  
con 5 a 50 mg/kg (según se indica) de droga de  
ensayo administrada por vía oral en forma de una  
suspensión en una solución de carboximetilcelulo-  
sa acuosa (CMC). Se administra a los ratones, en  
forma concomitante, 10 microgramos de propionato  
de testosterona (estimulante andrógeno) en aceite  
de sésamo mediante administración subcutánea (s.c.)  
15. Se continúa este régimen durante siete (7) días.  
Al cabo de veinticuatro horas (24) se sacrifican  
los animales y se separan y pesan sus vesículas  
seminales y próstatas ventrales.

20. Con fines comparativos se utilizan dos  
grupos más de ratones castrados. A uno de los gru-  
pos se le administra propionato de testosterona  
pero no droga de ensayo. Al segundo grupo (contro-  
les) no se le administra la droga de ensayo ni  
25.



tampoco el propionato de testosterona, sino que únicamente se le administra aceite de sésamos (s.c.) y CMC.

Los resultados del ensayo se calculan en término de inhibición porcentual (%) de ganancia de peso de las vesículas seminales y las próstatas ventrales, utilizando la expresión siguiente :

$$\text{inhibición \% de ganancia de peso} = 100 - \left( \frac{Y}{X} \times 100 \right)$$

en donde X es la ganancia de peso observa-

da para los controles de testosterona menos la ganancia de peso observada para los controles de aceite de sésamo, Y es la ganancia de peso observada para los controles tratados con droga menos la ganancia de peso observada para los controles de aceite de sésamos.

La relación entre la actividad androgénica relativa y la inhibición % determinada de ganancia de peso puede ser como sigue :

Actividad	inhibición % de ganancia de peso
0 (inactiva)	0 - 30
1 (ligeramente activa)	30 - 40
2 (moderadamente activa)	40 - 75
3 (muy activa)	superior a 75

Resultados :

Los resultados obtenidos en el ensayo anterior utilizando etil-N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-isobutirimi - dato se ofrecen en la tabla I..



TABLA I

Nivel de la dosis de droga mg/kg.	Basado sobre vesículas seminales		Basado sobre próstatas ventrales	
	% de inhibición de ganancia de peso	actividad indicada correspondiente	% de inhibición de ganancia de peso	actividad indicada correspondiente
5	29	0	1	0
10	36	1	12	0
15	59	2	28	0
25	75	3	36	1
50	92	4	82	4

En términos generales puede decirse que los compuestos de la fórmula general I ejercerán una respuesta antiandrogénica cuando se administran dentro de una gama de dosificación de 5 a 250 mg por kg. aproximadamente, de peso corporal por día, dependiendo del tamaño y especie del animal y del compuesto administrado. Por consiguiente, un método para inducir un efecto antiandrogénico en un animal comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula general I. Los compuestos de la fórmula I, debido a su actividad antiandrogénica, están indicados como de utilidad en el tratamiento, alivio y/o paliación de las condiciones de causa andrógena y/o dependientes del andrógeno, tales como la hiperplasia prostática (por ejemplo la hipertrofia prostática y el carcinoma prostático), el síndrome de Stein-Leventhal, hirsutismo idiopático, el acné, el carcinoma mamario y similares.



En aquellas especies de animales afectadas con hipertrofia prostática la frecuencia de la condición hipertrofica parece aumentar con la edad y, por consiguiente, representa un serio problema, aún entre los animales domésticos viejos de raza canina. Por lo general, la terapia hormonal, como por ejemplo, administración de sustancias estrogénicas, no ha probado ser un tratamiento particularmente deseable, debido no solo a los efectos secundarios indeseables producidos por las propiedades inherentes de los estrógenos, sino debido también a que dichos agentes no han probado ser totalmente eficaces en proporcionar remisiones y curas significativas. La extirpación quirúrgica, aún siendo efectiva, tampoco resulta particularmente deseable ya que, además de la proporción prevista de mortalidad del 2 - 3%, puede producir complicaciones no fatales como epididimitis, neumonía, pielonefritis, resección secundaria, etc. Así pues, un objeto perseguido por mucho tiempo ha sido la provisión de un agente y tratamiento quimioterapéutico para la hipertrofia prostática en donde se eviten los efectos secundarios antes indicados.

Es de considerar que los compuestos de la fórmula general I pueden utilizarse para producir remisiones en los casos de hiperplasia prostática sin que surjan los efectos derivados de la administración de estrógenos o complicaciones inherentes de cualquier procedimiento quirúrgico. Según la severidad de la condición, se considera que se logra una respuesta terapéutica satisfactoria en aquellas especies de mamíferos que tienen un peso corporal adulto de 70 kilos con una dosificación comprendida entre 100



mg y 1 gm. aproximadamente, por día (administrada en forma conveniente en 1 a 4 unidades de dosificación) para los ingredientes activos preferidos, continuándose el tratamiento hasta que se obtiene el alivio sintomático según diagnóstico del facultativo que lleve el caso.

5.

Los compuestos de este invento, debido a su actividad antiandrogénica, puede utilizarse, a simismo, como agentes de castración química y, en este contexto, son indicados como útiles para mejorar la calidad de la carne de los animales machos productores de carne.

10.

A este respecto se sabe, desde hace tiempo, que las especies de macho bovinos y porcinos no producen carne particularmente apropiada. Se conoce, asimismo, que los animales machos se desarrollan con mayor prontitud, normalmente pesan más y producen más carne magra que las especies hembras correspondientes. Un intento para convertir el macho en una fuente de carne más comercial ha sido el de la castración quirúrgica (o sea, eliminando la fuente andrógena). Sin embargo, este método no ha sido completamente satisfactorio, ya que comprende un proceso que requiere tiempo y conduce, con frecuencia, a problemas postquirúrgicos como es la infracción. Se considera que la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la fórmula general I obviarán o mitigarán las características indeseables del desarrollo de la carne y, además, suprimirán o reducirán el olor pestilente asociado con la carne de los animales machos. Este olor pestilente se manifiesta, particularmente, con el cerdo en donde la carne del animal macho al refrigerarla emite el

15.

20.

25.



bien conocido y totalmente repugnante "olor porcino", lo que hace que el producto cárnico no sea apetecible. Los compuestos del invento, se consideran útiles, además de los cerdos, para la castración química de otras especies de animales, tales como reses, carneros, bueyos, puercos, cabras y en especies avícolas tales como patos, gansos, gallos y pavos.

5.

Para efectuar la castración química de la forma antes referida están indicados dos procedimientos. En el primer procedimiento, aplicable a mamíferos, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I a un mamífero en gestación poco antes y/o durante el período de formación genital del feto. El resultado de esta administración consiste en que el parto producido estará exento de machos y únicamente estará constituido por hembras y hermafroditas.

10.

15.

En el segundo procedimiento, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula a un animal macho de la especie que se trate poco antes y/o durante el desarrollo de sus características secundarias del sexo con el fin de producir un efecto antiandrogénico durante y después de dicho período.

20.

En otra de sus aplicaciones, los compuestos del invento pueden administrarse a animales machos adultos para reducir o eliminar las tendencias agresivas de los animales machos de la especie que se trate. A este respecto, los compuestos del invento son indicados como particularmente útiles en el tratamiento de especies zoológicas valiosas como son los leones, los tigres y los elefantes.

25.



- Los compuestos de la fórmula general I pueden adoptar la forma de una composición farmacéutica que contenga como ingrediente activo el citado compuesto de la fórmula general I, o una sal suya de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, en asociación con un vehículo apropiado. En el ejemplo para fines humanos o veterinarios, los compuestos de la fórmula general I pueden administrarse apropiadamente por vía oral, parenteral o rectal. Las composiciones adoptan, convenientemente, la forma de una unidad de dosificación, especialmente una unidad de dosificación moldeada tal como una pastilla, cápsula, gragea o supositorio. Típicamente, una unidad de dosificación puede contener de 5 a 500 mg del ingrediente activo. Alternativamente, las composiciones pueden formularse en forma de preparaciones para ser dosificadas inmediatamente antes del uso, o sea como suspensiones, jarabes o elixires y éstos pueden ser aromatizados en forma apropiada. Para fines de inyección la composición puede adoptar la forma de una solución o suspensión inyectable estéril y exenta de pirógenos suministrada, por ejemplo, en ampollas.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- Los vehículos apropiados para las unidades de dosificación sólida, destinadas a la administración oral, incluyen aglutinantes tales como el almidón, la lactosa y otros azúcares, gelatina, gomas, polietilenglicoles y lubricantes tales como el talco y el estearato de magnesio. Los vehículos apropiados para utilizar en composiciones líquidas incluyen el agua y/o un aceite oralmente aceptable que puede estar presente en la composición en combinación con otros aditivos comúnmente empleados tales como agentes reguladores, agentes emulsificantes, aromatizantes y similares. Para los fines de inyec-



ción, el vehículo para preparaciones acuosas será un agua estéril exenta de pirógenos y dicha preparación puede contener además los aditivos comunmente utilizados tales como reguladores, agentes emulsificantes, preservativos y similares.

5. Según se ha indicado anteriormente las composiciones citadas pueden aplicarse tanto para fines humanos como veterinarios. En sus aplicaciones veterinarias las composiciones serán aplicables, asimismo, para el tratamiento de animales domésticos, tales como perros y gatos.

10. Cuando se proyecte administrar las composiciones del presente invento a animales productores de carne, las composiciones pueden administrarse, asimismo convenientemente, como un suplemento alimenticio. En este caso, el suplemento alimenticio constituirá el vehículo.

15. Una formulación representativa de los compuestos de la fórmula general I se ilustrará ahora en el siguiente ejemplo A.

EJEMPLO A

Formulaciones de pastillas

<u>20.</u>	<u>Fórmula A (5 mg)</u>	<u>Miligramos por pastilla</u>
	N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-	
	-isobutirimidato de etilo. . . . .	5,0
	Almidón, grado alimenticio . . . . .	5,0
	Lactosa U.S.P. (secada por rociado). . . . .	89,5
<u>25.</u>	Estearato magnésico, U.S.P. . . . .	<u>0,5</u>
		100,0

Fórmula B (25 mg.)

N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-iso-	
butirimidato de etilo. . . . .	25,0



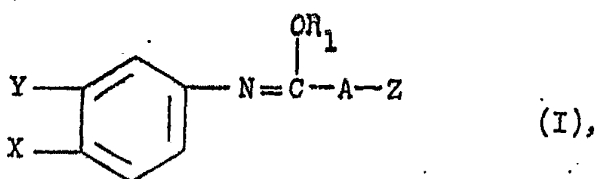
Almidón, grado alimenticio. . . . .	10,0
Lactosa U.S.P. (secada por rociado) . . . .	164,0
Estearato magnésico, U.S.P. . . . .	<u>1,0</u>
	200,0

5. El N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-isobutirimidato de etilo pasa a través de un molino de alta velocidad, equipado con un tamiz de 100 a 150 mallas y luego se mezcla el producto molido con el almidón en un recipiente mezclador apropiado. Se adiciona a la mezcla un peso igual a la
10. lactosa secada por rociado y se mixtura hasta hacerla homogénea. La mezcla resultante se combina con el resto de la lactosa secada por rociado y se mixtura de nuevo hasta hacer la homogénea. Se mezcla el estearato de magnesio con una
15. porción de esta mezcla y luego se mixtura el producto con la mezcla restante. Se prosigue la mixturación hasta homogeneidad. Se comprime para formar tabletas del peso deseado (100,0 mg para pastillas de 5 mg y 200,0 mg para pastillas de 25 mg.).

REIVINDICACIONES

20. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente U.S.A. nº 211,780 del 23 de diciembre de 1971 y patente suiza núm. 18267/72 del 15 de diciembre de 1972.

25. 1.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de N-arilimidato de la fórmula general I

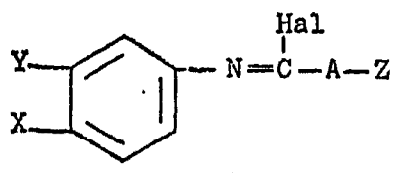


30 MAR 1975

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, en cuya fórmula

- R<sub>1</sub> representa alquilo inferior, cicloalquilo inferior, aralquilo o arilo,
- 5. X representa nitro, trifluorometilo o halógeno,
- Y representa hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alcancilo inferior, polifluoralcoxilo inferior, polifluoralquilo inferior o trifluorometiltio,
- 10. A representa  $\text{-C} \begin{matrix} \nearrow \text{R}_2 \\ \searrow \text{R}_3 \end{matrix}$ , en donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> representan, independientemente, alquilo Z-sustituido en el que la fracción de alquilo es de cadena lineal o ramificada y tiene 5 átomos de carbono a lo sumo, o R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub>, junto con el átomo de carbono al que están enlazados, representan cicloalquilo Z-sustituido en donde la fracción de cicloalquilo tiene 5 átomos de carbono a lo sumo, y
- 15. Z representa hidrógeno, halógeno o un grupo hidroxílico libre eterificado o esterificado,
- 20. con la salvedad de que cuando X e Y son ambos cloro, ó cuando X es cloro e Y es metilo, entonces R<sub>1</sub> es alquilo inferior, cicloalquilo inferior o aralquilo, caracterizado por someter a alcoholisis una N-arilimidohalida de la fórmula general II

25.



(II),



mediante reacción con un compuesto hidroxílico de la fórmula general III



5. o con una sal suya, en cuya fórmula X, Y, A y  $R_1$  tienen el significado indicado antes y Z es hidrógeno, halógeno o un grupo hidroxílico eterificado y aislar el compuesto así obtenido de la fórmula general I en forma libre o en forma de una sal suya de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.
10. 2.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se somete a alcoholisis un compuesto de la fórmula general II, en la que Hal representa cloro o bromo y Z representa hidrógeno, mediante reacción con una sal del compuesto hidroxílico de la
15. fórmula general III en la que  $R_1$  representa alquilo inferior.
20. 3.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque la sal del compuesto hidroxílico de la fórmula general III es una sal alcalinometálica.
25. 4.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la agrupación A-Z de la fórmula general II es un grupo 1-metil-propílico, 1,2-dimetilpropílico o un grupo isopropílico.
- 5.- Un procedimiento, de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque  $R_1$ , en la fórmula general III, es etilo.
- 6.- Un procedimiento, de conformidad con cual-



quiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en la fórmula general II, X es nitro, yodo o cloro e Y es trifluorometilo.

5. 7.- Un procedimiento, de conformidad con la reivindicación 1, para la preparación de N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-isobutirimidato de etilo, caracterizado por tratar N-(4-nitro-3-trifluorometilfenil)-isobutircloroimidato o el bromoimidato correspondiente con etóxido sódico o potásico.

10. 8.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de N-arilimidato.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 28 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

15. Madrid, a 22 Diciembre 1972

p.a.

30 MAYO 1975

Alberto de Elizaburu  
For Forer.