

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial

AH



ESPAÑA

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

NUMERO	478.416/2
FECHA DE PRESENTACION	8-3-79

10 A1

PATENTE DE INVENCIÓN

20 PRIORIDADES: 21 NUMERO	22 FECHA	23 PAIS
27300/78	9-3-78	JAPON

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D 261/18 // A 61K 31/41	

64 TITULO DE LA INVENCIÓN

UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE GLIOXAL-2-OXIMA.

71 SOLICITANTE (S)

TAIHO PHARMACEUTICAL COMPANY, LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

9, Kadatsukasacho-2-chome, Chiyoda-ku, TOKYO - Japón

73 INVENTOR (ES)

Takaji HONNA, Motoaki TANAKA; Syozo YAMADA y Hidekazu MIYAKE, todos de nacionalidad japonesa.

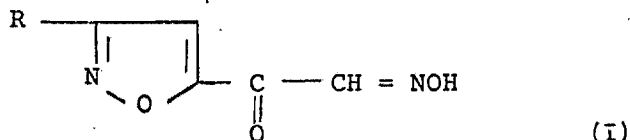
73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

RESUMEN DE LA INVENCION

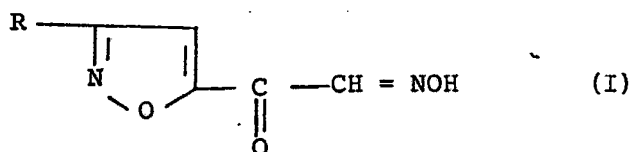
Esta invención proporciona nuevos derivados de glioxal-2-oxima representados por la fórmula química:



donde R es hidrógeno o un grupo alquilo inferior o fenilo. Estos derivados se preparan por reacción del correspondiente isoxazol-5-carbaldehído con nitrometano, en presencia de un alcóxido metálico, o del correspondiente 5-acetilisoxazol con un nitrito. Ejercen actividad anti-inflamatoria y/o analgésica.

COMPENDIO DE LA INVENCION

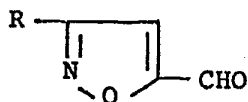
Esta invención se refiere a nuevos derivados de glioxal-2-oxima y a un procedimiento para su preparación. Los derivados de glioxal-2-oxima de esta invención son compuestos representados por la fórmula:



donde R es hidrógeno o un grupo alquilo inferior o fenilo. El grupo alquilo inferior representado por R en la fórmula anterior incluye los grupos metilo, etilo, propilo y butilo. Los compuestos de esta invención son todos ellos nuevos y presentan actividades farmacológicas tales como actividad anti-inflamatoria y/o analgésica y parecen útiles como medicinas.

Los compuestos representados por la fórmula (I) pueden

1 ser preparados, por ejemplo, por reacción de un compuesto de
fórmula:



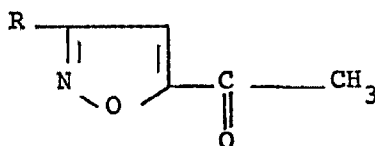
(II)

5 donde R es el definido anteriormente, con nitrometano, en pre
sencia de un exceso de un compuesto básico.

10 La siguiente descripción tiene el objeto de explicar
detalladamente esta invención. Los compuestos de fórmula
(II) anteriores son habitualmente conocidos o pueden ser
fácilmente preparados por cualquier procedimiento conocido
[véase "Gazz.Chim.Ital.", 73, 99 (1943); "Tetrahedron", 23,
4697 (1967)]. La reacción del compuesto (II) con nitrometano
15 se lleva a cabo habitual y ventajosamente en un disolvente,
en presencia de un compuesto básico. Como compuesto básico
pueden emplearse en general los alcóxidos metálicos. El metal
de dichos alcóxidos es un metal como sodio, potasio, aluminio
y magnesio y los alcóxidos son alcóxidos inferiores como me-
tóxido, etóxido, propóxido y butóxido. Puede utilizarse un
20 disolvente apropiado a no ser que afecte a la reacción, pe-
ro preferiblemente pueden utilizarse alcoholes inferiores co-
mo metanol, etanol, propanol y butanol. Puede seleccionarse
una relación apropiada de nitrometano a compuesto (II) y en
general conviene utilizar una relación de 1-2:1, calculada
25 sobre equivalentes-gramo. También la relación de alcóxido
metálico a compuesto (II) utilizada debe ser generalmente
tal que haya un exceso de alcóxido metálico sobre el compues-
to (II) y el alcóxido se emplea preferiblemente en una pro-
porción de 1,1-2,0 equivalentes por equivalente de compuesto
30 (II).

1 La temperatura de reacción puede ser decidida libremente pero en general la reacción transcurre ventajosamente dentro de unos límites de temperatura de -20° a 60°C. La sal
5 metálica resultante, antes o después de aislarla, se acidula con un ácido mineral como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o similares, para producir el compuesto (I) de esta invención, que puede ser fácilmente aislado por métodos convencionales de separación.

10 El compuesto (I) de esta invención también puede ser preparado por reacción de un compuesto representado por la fórmula:

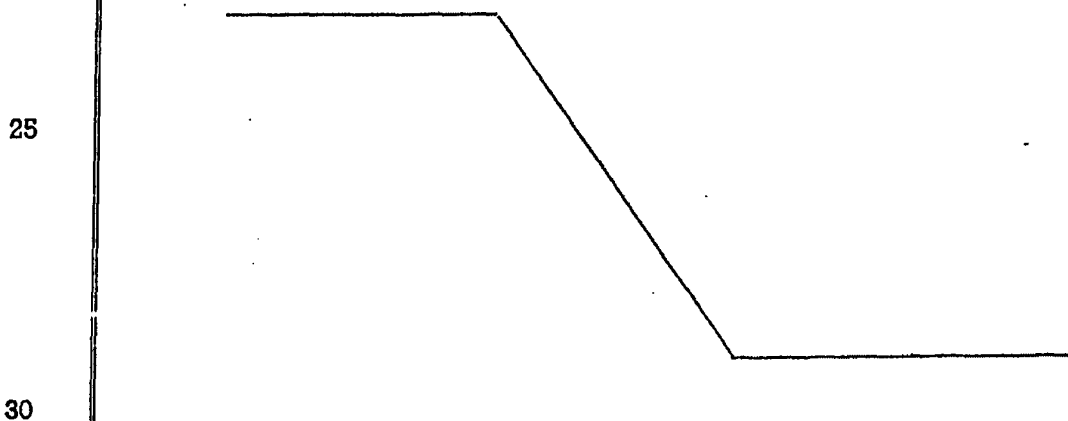


15 donde R es el definido anteriormente, con un compuesto de fórmula R'ONO (IV), donde R' representa hidrógeno o un grupo alquilo inferior. Los compuestos (III) son generalmente conocidos o fácilmente preparados por cualquier procedimiento
20 conocido. [Véase Gazz.Chim.Ital., 70, 676 (1940); Ibid., 72, 155 (1942); Ibid., 73, 99 (1943)]. Asimismo, los compuestos (IV) son habitualmente conocidos y el grupo alquilo inferior representado por R' puede ser, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo y amilo. La reacción entre los compuestos
25 (III) y (IV) se lleva a cabo habitualmente en un disolvente, en presencia o ausencia de un catalizador. Entre los catalizadores que pueden emplearse se encuentran los compuestos ácidos como cloruro de hidrógeno gaseoso, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido acético y compuestos básicos que son
30 alcóxidos metálicos, como metóxido sódico, etóxido sódico,

1 metóxido potásico y etóxido potásico. Los disolventes emplea-
dos en esta reacción no están especialmente limitados siem-
pre que no afecten a la reacción pero pueden ser preferidos
5 los éteres, los alcoholes inferiores, el ácido acético y
similares. Puede utilizarse una relación apropiada de compues-
tos (IV) a (III), pero generalmente es ventajoso utilizar
de 1 a 3 equivalentes de compuesto (IV) por equivalente de
compuesto (III). También puede seleccionarse una temperatura
10 adecuada pero la reacción transcurre favorablemente a una
temperatura comprendida entre -10°C y 50°C . Los compuestos
(I) de esta invención producidos mediante la reacción citada
pueden ser aislados por métodos convencionales.

15 Entre los compuestos especialmente preferidos de esta
invención se encuentran la (3-metilisoxazol-5-il)glioxal-2-
oxima y la (3-fenilisoxazol-5-il)glioxal-2-oxima. Además,
también son compuestos preferidos la (3-etilisoxazol-5-il)-
glioxal-2-oxima, (3-isopropilisoxazol-5-il)glioxal-2-oxima
y (3-butilisoxazol-5-il)glioxal-2-oxima.

20 Se han realizado ensayos de la actividad biológica de
los dos compuestos preferidos antes citados y se han obteni-
do los resultados indicados a continuación:



1	Tipo de ensayo	Toxicidad aguda (DL ₅₀)	Actividad anti-inflamatoria (método del edema por carragenina)	Actividad analgésica, método de estiramiento
Compuesto				
5	(3-metilisoxazol-5-il)glicoxal-2-oxima	890 mg/kg	83 %	50 %
	(3-fenilisoxazol-5-il)glicoxal-2-oxima	1690 mg/kg	56 %	75 %

Métodos de ensayo

1) Toxicidad aguda:

10 Los compuestos a ensayar se suspenden en una solución de carboximetilcelulosa al 0,5 % y la suspensión se administra por vía oral, en cantidades variables de acuerdo con los pesos, a unos ratones macho de la variedad dd, que pesan entre 20 y 25 g y que se han mantenido en ayunas durante la noche. Se observan durante 7 días después de la administración para determinar los valores de la DL₅₀ mediante recuento del número de ratones muertos.

2) Actividad anti-inflamatoria (método del edema producido por carragenina):

20 Los compuestos a ensayar se suspenden en una solución de carboximetilcelulosa al 0,5 % y la suspensión se administra por vía oral, a razón de 100 mg/kg, a unas ratas macho de la variedad Wistar, cuyo peso oscila entre 130 y 170 g, que se han mantenido en ayunas durante la noche. Después estas ratas se inyectan subcutáneamente en la pata trasera izquierda con 0,1 ml cada una de una solución fisiológica de NaCl en la que se ha disuelto carragenina a una concentración del 1 %. Transcurridas 3 horas después de la citada inyección, las ratas se sacrifican y se cortan ambas patas traseras que se pesan inmediatamente. Se calcula que
25
30 el peso del edema es el valor obtenido de restar el peso de

1 la pata trasera sin tratar del de la pata trasera inyectada
con carragenina. Se calcula la relación de inhibición entre
el grupo que ha recibido la muestra y el grupo de control.
Al grupo de control se le ha administrado solamente la solu-
5 ción de metilcelulosa al 0,5 %.

3) Actividad analgésica (método del estiramiento producido
por ácido acético):

Después de administrar por vía oral los compuestos de
ensayo, a razón de 100 mg/kg, a ratones de la variedad ddy
10 con un peso comprendido entre 20 y 25 g, se administra intra
peritonealmente a cada animal ácido acético al 0,7 %, para
observar el síntoma de estiramiento y hallar la relación de
inhibición (%).

Los compuestos de esta invención son adecuados para
15 uso como agentes anti-inflamatorios y/o analgésicos. La dosis
clínica de estos compuestos oscila habitualmente entre 50 y
1000 mg al día para un adulto y preferiblemente entre 100 y
500 mg, que puede ser administrada dos o tres veces al día.
La dosis puede ser ajustada apropiadamente de acuerdo con
20 el caso individual, teniendo en consideración el estado del
paciente, la edad, etc. La administración se realiza de muchas
formas como inyección, preparados orales, supositorios (admi
nistración rectal) y preparados de aplicación externa.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse
25 en forma de composición farmacéutica, formulándolos con cual
quiera de los vehículos convencionales farmacéuticamente
aceptables, en la forma habitual.

Los vehículos que pueden ser utilizados para la prepa-
ración de las composiciones por vía oral, como tabletas,
30 cápsulas, gránulos y polvos, son los empleados generalmente

1 en este campo tales como carbonato cálcico, fosfato cálcico,
almidón, azúcar, lactosa, talco, estearato magnésico, gela-
tina, polivinilpirrolidona, goma arábiga, sorbitol, celulosa
microcristalina, polietilenglicol, carboximetilcelulosa,
5 Sílica AEA^(R) (Sankyo Company Ltd.), TC-5^(R) (Kyowa Hakko Ko-
gyo Co., Ltd.), goma laca, etc. Las tabletas pueden ser recu-
biertas por cualquier método conocido. Los preparados líqui-
dos para administración oral pueden adoptar la forma de sus-
pensiones o soluciones acuosas u oleosas, jarabes, elixires
10 y similares y se preparan por medios convencionales. Los pre-
parados inyectables pueden ser suspensiones o soluciones
acuosas u oleosas, composiciones pulverulentas con una carga
y preparados liofilizados que se disuelven para su uso, o
similares. Pueden obtenerse por medios convencionales.

15 Estos compuestos también pueden adoptar la forma de
supositorios para la administración por vía rectal, que pue-
den contener vehículos farmacéuticamente aceptables muy co-
nocidos en este campo, tales como polietilenglicol, lanoli-
na, manteca de cacao, Witepsol^(R) (Dynamite Nobel Co.), etc.

20 Los preparados externos se aplican preferiblemente en
forma de ungüentos o cremas, que pueden prepararse por proce-
dimientos convencionales utilizando los ingredientes habitua-
mente empleados.

25 Los siguientes ejemplos ilustran concretamente esta
invención.

EJEMPLO 1

30 En 50 ml de etanol se disuelven 5,5 g de 3-metilisoxazol-
5-carbaldehído y 3,3 g de nitrometano. A esta solución se
agrega gota a gota una solución de etóxido sódico en etanol,
que se ha preparado a partir de 1,5 g de sodio y 30 ml de

1 etanol, mientras se agita a la temperatura ambiente. Después
de la adición, la mezcla resultante se agita durante 3 horas
más a la temperatura ambiente y después se agrega éter para
5 separar la sal sódica. Esta última se disuelve en agua y a
continuación se acidula con ácido clorhídrico. El precipitado
resultante se separa por filtración y se recristaliza en clo-
roformo para obtener 5,4 g de (3-metilisoxazol-5-il)glioxal-
2-oxima con un punto de fusión de 179-180°C. Rendimiento: 70 %.

Análisis elemental ($C_6H_6N_2O_3$):

	C	H	N
10 Calculado (%)	46,76	3,92	18,18
Encontrado(%)	46,59	3,92	17,90

EJEMPLO 2

15 En 40 ml de etanol se disuelven 3,5 g de 3-fenilisoxa-
zol-5-carbaldehído y 1,3 g de nitrometano y después se enfría
a 0-5°C. Mientras se agita la solución, se agrega gota a go-
ta una solución de etóxido sódico en etanol, que ha sido pre-
parada a partir de 0,6 g de sodio y 20 ml de etanol. Se con-
20 tinúa agitando durante 24 horas a la temperatura ambiente una
vez completada la adición gota a gota y a continuación la
solución resultante se concentra a presión reducida. Se agre-
ga éter para separar la sal sódica y esta última se disuelve
después en agua. La solución acuosa se acidula con ácido clor-
25 hídrico y después se extrae con éter. El extracto etéreo se
seca con sulfato sódico y después el éter se separa por des-
tilación. El residuo se recristaliza en cloroformo para obte-
ner 2,5 g de (3-fenilisoxazol-5-il)glioxal-2-oxima con un
punto de fusión de 155-157°C. Rendimiento: 59 %.

30 Análisis elemental ($C_{11}H_8N_2O_3$):

1		C	H	N
	Calculado (%)	61,12	3,73	12,96
	Encontrado (%)	60,82	3,65	12,77

EJEMPLO 3

5 En 30 ml de éter se disuelven 2,5 g de 5-acetil-3-metilisoazol. Mientras se hace pasar cloruro de hidrógeno gaseoso a través de la solución resultante agitada, se agrega gota a gota a la misma una solución de 4,5 g de nitrato de amilo en 10 ml de éter. Al cabo de una hora más de agitación a la temperatura ambiente después de completada la adición gota a gota, el precipitado resultante se aísla por filtración. Por recristalización en cloroformo se obtienen 1,0 g de (3-metilisoazol-5-il)glioxal-2-oxima con un punto de fusión de 179-180°C. Rendimiento: 27 %.

15 Análisis elemental ($C_6H_6N_2O_3$):

	C	H	N
Calculado (%)	46,76	3,92	18,18
Encontrado (%)	46,57	4,01	18,02

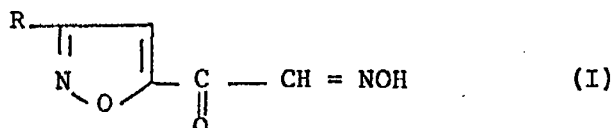
20 En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

25

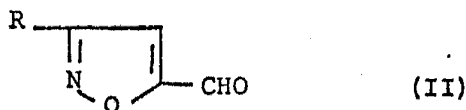
30

REIVINDICACIONES

1. - Un procedimiento para la preparación de un derivado de glioxal-2-oxima representado por la fórmula:



donde R es hidrógeno o un grupo alquilo inferior C₁₋₄ o fenilo, cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



15 donde R es el definido anteriormente, con nitrometano, en presencia de un exceso de un compuesto básico, a una temperatura de -20° a 60° C.

2. - Un procedimiento según la reivindicación 1, donde el compuesto básico es un alcóxido metálico C₁₋₄.

20 3. - Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita por:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN DERIVADO DE GLIOXAL-2-OXIMA.

25

30

1 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de doce páginas
mecanografiadas.

Madrid, 8 de marzo de 1.979

BERNARDO UNGRIA

P.D.



5

10

15

20

25

30