



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0740/85

(51) Int.Cl.5

C 07 D 261/18

(22) Indleveringsdag: 15 feb 1985

C 07 D 413/06

(41) Alm. tilgængelig: 18 aug 1985

/(C 07 D 413/06,

(44) Fremlagt: 22 feb 1993

C 07 D 211:00,

C 07 D 261:00)

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 17 feb 1984 DE 3405727

(71) Ansøger: *HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT; Brueningstrasse 45; D-W-6230 Frankfurt am Main 80, DE

(72) Opfinder: Friedrich-Johannes *Kaemmerer; DE, Rudolf *Schleyerbach; DE

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

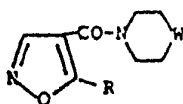
(54) Isoxazolderivater, fremgangsmåde til deres fremstilling og lægemidler indeholdende disse forbindelser

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

740-85

4-Isoxazolderivater med den almene formel I



(I)

hvori R betyder hydrogen, alkyl eller halogenalkyl,
og W betyder en direkte binding, CH₂, CH-CH₃, CH-C₂H₅,
CHOH, O eller S,
der fremstilles ved forskellige fremgangsmåder, er
anvendelige til behandling af smerte- og/eller feber-
tilstande.

9

Opfindelsen angår hidtil ukendte 4-isoxazolcarboxylsyreamider af sekundære cycliske aminer, en fremgangsmåde til deres fremstilling og lægemidler indeholdende disse forbindelser, der især egner sig til
5 behandling af smerte- og febertilstande.

Til de gængse, over hele verden anvendte, svage eller milde analgetika, der skal afgrænses fra de stærke morfinlignende analgetika med deres mere eller mindre stærkt udprægede evne til at fremkalde narkomani og tilvænnning og derfor hyppigt også betegnes "ikke-
10 -opioider" analgetika, hører salicylater, pyrazoloner og anilinderivatet paracetamol (acetaminophen). De terapeutiske erfaringer, der er gjort med dem, viser, at de er virksomme og udviser et acceptabelt forhold mellem
15 nytte og risiko. Det er imidlertid klart, at der ikke findes noget svagt analgetikum uden mere eller mindre graverende bivirkninger af til dels meget specifik art.

Dertil hører f.eks. den ganske vist yderst sjældent optrædende, men iblandt dødelige forløbende agranulocytose efter pyrazolonintagelse. Paracetamol er sikkert i normale terapeutiske doser, men hepatotoksisk ved overdosering. Ved acetylsalicylsyre-medicinering sker der hyppigt mave-tarmbeskadigelser, såsom okkulte blødninger
25 i slimhinden, irritation af maven og perforering af tilstedeværende peptiske sårdannelser. En yderligere ulempe er den høje vekselvirkningsgrad med andre medikamenter.

Der er derfor påtrængende behov for analgetika,
30 der ikke har disse uønskede bivirkninger.

Det har nu overraskende vist sig, at man med fremstillingen af 4-isoxazolcarboxylsyreamider af sekundære cycliske aminer er kommet frem til en forbindelsesklasse,
hvis repræsentanter har fremragende analgetiske og
35 antipyretiske egenskaber uden gastriske bivirkninger og en god lever-forlidelighed ved kroniske toksicitets-

0 forsøg.

I modsætning til de fleste kendte svage analgetika udviser forbindelserne ifølge opfindelsen bemærkelsesværdigt ingen antiphlogistisk virkningskomponent. Årsagen hertil er, at de her omhandlede forbindelser
5 ikke har nogen hæmmende indflydelse på den perifere prostaglandinbiosyntese. Heri skal samtidig grund til deres gode mave-forlidelighed søges, for ved analgetisk virksomme antiphlogistika tilskrives ikke blot den terapeutisk udnyttede betændelsehæmmende virkning, men også de
10 uønskede gastrointestinale bivirkninger netop denne inhibering af prostaglandin-synthetaserne i perifere væv.

De her omhandlede 4-isoxazolcarboxylsyreamider udgør følgelig antipyretisk aktive analgetika uden
15 antiphlogistisk effekt, der ud fra deres virkningsprofil kan sidestilles med det klinisk etablerede paracetamol (jf. G. Kuschinsky og H. Lüllmann, Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 6. omarbejdede og udvidede oplag, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, side 109 ff).
20

Fra DE patentskrift nr. 634.286 kendes en fremgangsmåde til fremstilling af isoxazolcarboxylsyreamider, der udviser værdifulde terapeutiske egenskaber og derfor anvendes som lægemidler. En indikationsangivelse findes
25 ikke i dette patentskrift. Produkterne fremstillet ifølge eksempel 5 og 6, som er de nærmeste at sammenligne med forbindelserne ifølge opfindelsen, er i hvert fald, som det er konstateret, analgetisk uvirksomme.

I DE patentskrift nr. 653.835, der er et tillæg
30 til patent nr. 634.286, tilskrives forbindelserne ifølge hovedpatentet en analeptisk virkning.

Endvidere kendes der fra DE patentskrift nr. 2.524.959 4-isoxazolcarboxylsyreanilider med antiphlogistiske og analgetiske egenskaber. Hos disse forbindelser står den antiphlogistiske virkning imidler-
35

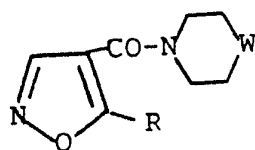
0

tid helt entydigt i forgrunden og kan også her i det væsentlige tilskrives en hæmning af den perifere prostaglandin-biosyntese.

5

Opfindelsen angår i forhold hertil forbindelser med formlen I

10



(I)

15

hvor

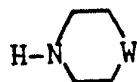
R betyder hydrogen, alkyl med indtil 4 carbonatomer eller halogenalkyl med indtil 2 carbonatomer, og W betyder en direkte binding, CH_2 , CH-CH_3 , $\text{CH-C}_2\text{H}_5$, CHOH , O eller S. Foretrukne er derved sådanne forbindelser, hvor R betyder methyl, ethyl eller trifluormethyl. Blandt disse forbindelser foretrækkes igen især sådanne, hvor W betyder CH_2 .

20

25

Opfindelsen angår endvidere fremgangsmåder til fremstilling af forbindelserne med formlen I, hvor R og W i det følgende har den ovenfor angivne betydning. En fremgangsmåde består i, at en sekundær cyclisk amin med formlen II

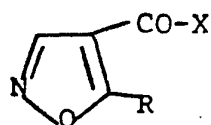
30



(II)

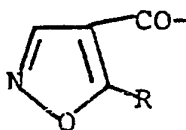
omsættes med et isoxazolcarboxylsyrederivat med formlen III

35



(III)

0 hvori X enten betyder et halogenatom, fortrinsvis chlor
 eller brom, eller en YO- eller ZO-CO-O-gruppe, hvor
 Y betyder phenyl, phenyl, der er substitueret én,
 to eller tre gange med fluor, chlor, brom, iod, methyl,
 5 ethyl, methoxy, ethoxy, trifluormethyl, nitro eller
 cyano, eller en acylgruppe med den almene formel
 IIIa



(IIIa)

10 og Z betyder C₁₋₄-alkyl, phenyl eller benzyl.

Reaktionen gennemføres hensigtsmæssigt i et for-
 delings- eller opløsningsmiddel, der forholder sig
 15 indifferent over for reaktionsdeltagerne under reak-
 tionsbetingelserne. På tale hertil kommer f.eks. nitriler
 som acetonitril, ethere som diethylether, tetrahydro-
 furan og dioxan, alkoholer som methanol, ethanol, propanol
 eller isopropanol, og vand.

20 Ifølge en foretrukken udførelsesform omsættes
 aminen med formelen II og carboxylsyrechloridet med
 formelen III i almindelighed ved temperaturer på 0-120°C,
 fortrinsvis 20-60°C hensigtsmæssigt i nærværelse af et
 syrebindende middel, såsom kalium- eller natriumcarbonat,
 25 alkalimetal- eller jordalkalimetalhydroxid eller -alkoholat,
 en organisk base, såsom triethylamin, pyridin, picolin
 eller quinolin eller den i overskud anvendte amin med
 formelen II. Reaktionstiden kan være få minutter til
 2 timer.

30 Hvis der arbejdes i organiske opløsningsmidler,
 isoleres forbindelserne med formelen I fordelagtigt efter
 frafiltrering af de som biprodukter udfældede salte ved
 inddampning af filtraterne. Fra vandige reaktions-
 blandinger kan produkterne fordelagtigt fås ved ekstrak-
 35 tion med et polært organisk opløsningsmiddel, såsom
 methylenchlorid, chloroform eller trichlorethylen og
 inddampning af ekstrakterne. Produkterne kan derefter

0

renses ved destillation eller omkrystallisation fra et organisk, fortrinsvis moderat polært opløsningsmiddel, såsom toluen, dimethylbenzen, benzen, cyclohexan, methanol, ethanol, diethyl- eller diisopropylether, eller

5 upolære opløsningsmidler, såsom petroleumsether, eller også en blanding af sådanne opløsningsmidler.

4-Isloxazolcarboxylsyrederivaterne med formlen III kan fremstilles ved gængse metoder ud fra de tilsvarende carboxylsyrer. De hertil som udgangsforbindelser nødvendige 4-isloxazolcarboxylsyrer (formel III, X = OH)

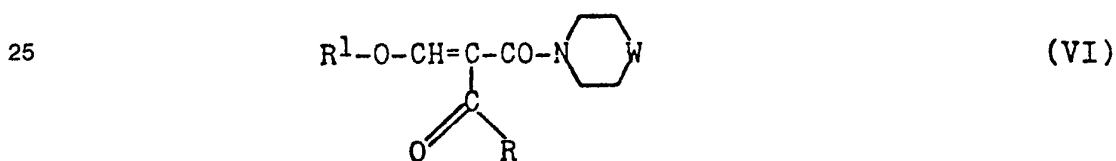
10 er kendte, jf. DE patentskrift nr. 634.286, EP-patentansøgning nr. 12.435 og Gazz. Chim. Ital. 96 (4), 443-453 (1966), eller kan fremstilles analogt hermed.

En anden fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formlen I er ejendommelig ved, at et

15 2-acyleddikesyreamid med formlen IV



20 omsættes med en orthomyresyreester med formlen $\text{HC}(\text{OR}^1)_3$ (V), hvori R^1 betyder C_{1-4} -alkyl, og det derved fremkomne 2-alkoxymethylen-2-acyleddikesyreamid med formlen VI



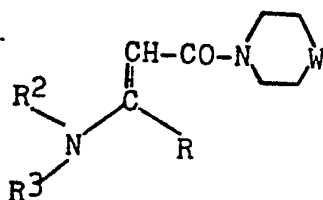
ringsluttet med hydroxylamin.

30 Herved kan der f.eks. gås frem på den måde, at amidet med formlen IV sammen med en hensigtsmæssigt mindst ækvimolær mængde af en orthomyresyreester med formlen V, eventuelt i nærværelse af et alkoholbindende middel, opvarmes til en temperatur på 80-150°C, for-

35 trinsvis til blandingens kogepunkt, det således fremkomne

0
 2-alkoxymethylen-2-acyleddikesyreamid med formlen VI
 isoleres og derefter omsættes med en hensigtsmæssigt
 mindst ækvimolar mængde hydroxylamin i et organisk
 opløsningsmiddel eller opløsningsmiddelblanding, for-
 trinsvis i en med vand blandbar cyclisk ether, såsom
 5 tetrahydrofuran eller dioxan, eventuelt under tilsæt-
 ning af indtil 2 volumendele, fortrinsvis indtil 1
 volumendel, vand pr. volumendel organisk opløsnings-
 middel, i almindelighed ved en temperatur på 0-130°C,
 10 fortrinsvis 20-100°C. Reaktionstiderne ligger for
 det meste mellem få minutter og ca. 5 timer.

En anden bekvem metode til fremstilling af isoxazol-
 15 erne med formlen I består i at omsætte 2-acyleddikesyreamider
 med formlen IV med sekundære aminer med formlen HNR^2R^3
 (VII), hvori R^2 og R^3 betyder ens eller forskellige
 alkylgrupper med 1-4 carbonatomer eller sammen med nitro-
 genatomet betyder en ring, såsom pyrrolidin, piperidin
 eller morpholin, til dannelselse af enaminer med formlen
 20 VIII



(VIII)

25 og ringslutte disse med det ud fra nitromethan inter-
 mediært dannede nitriloxid, fordelagtigt i nærværelse
 af vandbindende midler.

30 Syntesen af de som mellemprodukter nødvendige
 enaminder VIII kan ske på den måde, at acyleddikesyre-
 amidet med formlen IV omsættes med en hensigtsmæssigt
 mindst ækvimolar mængde af den sekundære amin med formlen
 VII, fordelagtigt under tilsætning af en katalytisk
 35 mængde syre, såsom myresyre eller p-toluensulfonsyre,
 hensigtsmæssigt i et fordelings- eller opløsningsmiddel,
 der forholder sig indifferent over for reaktionsdeltagerne

0

f.eks. et aromatisk carbonhydrid, såsom toluen, i almindelighed ved temperaturer på 60-160°C, fortrinsvis 80-130°C.

5

Den efterfølgende ringslutning af enaminen med formlen VIII med nitromethan til forbindelsen med formlen I sker på gængs måde, jf. G. Stork et al., J. Amer. Chem. Soc. 89, 5461-5462 (1967), enten ved omsætning i nærværelse af et isocyanat, såsom phenylisocyanat, og en organisk base, f.eks. triethylamin, i et carbonhydrid, f.eks. benzen eller toluen, ved temperaturer fra 0°C til reaktionsblandigens kogepunkt eller også under medvirken af et uorganisk syrehalogenid, f.eks. phosphoroxychlorid, i et halogeneret carbonhydrid, f.eks. chloroform, idet der fortrinsvis arbejdes ved ca. 0°C.

10

15

De her omhandlede isoxazolforbindelser med formlen I kan på grund af deres farmakologiske egenskaber anvendes som lægemidler, især som analgetika og antipyretika. De kan enten indgives alene, eventuelt i form af mikrokapsler, eller blandet med egnede bærestoffer.

20

Opfindelsen angår således også lægemidler, der består af en forbindelse med formlen I eller indeholder dette virksomme stof ved siden af et farmaceutisk gangst og fysiologisk acceptabelt bærestof, fortyndingsmiddel og/eller andre hjælpestoffer. Disse midler kan indgives oralt, rectalt eller parenteralt, idet den orale og rectale anvendelse er foretrukket.

25

30

Egnede faste eller flydende galeniske præparatformer er f.eks. granulater, pulvere, drageer, tabletter, kapsler, suppositorier, siruper, safter, suspensioner, emulsioner, dråber eller injicerbare opløsninger samt præparater med protraheret frigivelse af virksomt stof. Som hyppigt anvendte bæremidler kan der f.eks. nævnes calciumcarbonat, calciumphosphater, forskellige sukker- eller stivelsearter, cellulosederivater, gelatine, vegetabiliske olier, polyethylenglycoler og fysiologisk acceptable opløsningsmidler.

35

0

En anden anvendelse af forbindelserne med formlen I består i kombination med andre egnede virksomme stoffer, f.eks. andre centralt virksomme analgetika, såsom codein, stimulerende midler, der virker på centralnervesystemet, såsom coffein, eller andre spas-

5

molytika. Præparaterne fremstilles og indgives fortrinsvis i doseringsenheder, hvor hver enhed indeholder en bestemt dosis af aktivt stof med formlen I. I faste doseringsenheder, såsom tabletter, kapsler og suppositorier, kan denne dosis udgøre indtil 1500 mg, fortrinsvis 100-600 mg, og i injektionsopløsninger i ampulform kan den udgøre indtil 1000 mg, fortrinsvis 50-500 mg.

10

Til behandling af voksne patienter, der lider af smerter og/eller feber, er - alt efter virkningen af forbindelsen med formlen I hos mennesker - dagsdoser på 200-3000 mg virksomt stof, fortrinsvis 500-1000 mg ved oral eller rectal indgivelse, og 100-1500 mg, fortrinsvis 200-600 mg ved intravenøs indgivelse, indiceret. Hos børn kan alt efter alderen f.eks. allerede en femtedel af de ovennævnte nedre værdier være tilstrækkelig.

15

20

Under visse omstændigheder kan imidlertid også højere eller lavere dagdoser være passende. Indgivelsen af dagdoserne kan både ske ved en enkelt indgivelse i form af en enkelt doseringsenhed eller flere mindre doseringsenheder eller ved flere indgivelser af delte doser med bestemt tidsintervaller.

25

30

Fremstillingseksempler.

Strukturen af alle nedenfor beskrevne forbindelser er sikret ved elementaranalyse og IR- samt $^1\text{H-NMR}$ -spektre.

35

1) N-(5-Methyl-4-isoxazolylcarbonyl)-piperidin

a) Til 29,1 g (0,2 mol) 5-methyl-4-isoxazolcarboxylsyrechlorid opløst i 350 ml acetonitril sættes der

0 under omrøring ved stuetemperatur dråbevis en opløsning af 34,1 g (0,4 mol) piperidin i 50 ml acetonitril, således at reaktionsblandingsens temperatur ikke overskrider 40°C. Derpå efteromrøres der i 15 minutter og
5 afkøles til stuetemperatur. Det udfældede piperidinhydrochlorid fraskilles ved sugning, og filtratet inddampes under formindsket tryk. Den olieagtige remanens opløses i 300 ml methylenchlorid og vaskes med 40 ml 2N natriumhydroxidopløsning.

10 Methylenchloridfasen fraskilles, og vandfasen vaskes endnu en gang med 200 ml methylenchlorid. De forenede methylenchloridfaser udrystes med 70 ml 0,2N saltsyre, vaskes neutrale med vand og tørres under formindsket tryk efter tørring over natriumsulfat. Den olieagtige remanens destilleres under formindsket tryk. På
15 denne måde fås N-(5-methyl-4-isoxazolylcarbonyl)-piperidin med et kogepunkt på 102-112°C ved 4-7 mbar (kuglerørsdestillation), der størkner efter kort tid. Smp. (fra methylcyclohexan): 40-43°C.

20 b) Til 58,2 g (0,4 mol) 5-methyl-4-isoxazolcarboxylsyrechlorid emulgeret i 300 ml vand sættes dråbevis 34,1 g (0,4 mol) piperidin og 40 ml 10N natriumhydroxidopløsning således, at reaktionsblandingsens temperatur ikke stiger over 35°C. Derefter tilsættes der 400 ml 2N
25 natriumhydroxidopløsning og ekstraheres med 300 ml methylenchlorid. Vandfasen udrystes endnu en gang med 200 ml methylenchlorid. De forenede methylenchloridfaser vaskes med vand og tørres under formindsket tryk efter tørring over natriumsulfat. På denne måde fås
30 N-(5-methyl-4-isoxazolylcarbonyl)-piperidin, der efter omkrystallisation fra methylcyclohexan har et smeltepunkt på 40-43°C.

0

2) N-(5-Ethyl-4-isoxazolylcarbonyl)-piperidin

Til 16,0 g (0,1 mol) 5-ethyl-4-isoxazolcarboxyl-
syrechlorid i 200 ml acetonitril sættes dråbevis under
omrøring ved stuetemperatur 17,0 g (0,2 mol) piperidin.
5 Der efteromrøres i 20 minutter, afkøles til stuetem-
peratur, og det udfældede piperidinhydrochlorid fra-
skilles ved sugning. Filtratet inddampes under formind-
sket tryk. Der fås en olieagtig remanens, som optages
i 200 ml methylenchlorid og først vaskes med 200 ml 2N
10 saltsyre og derefter med vand. Efter tørring over natri-
umsulfat inddampes der under formindsket tryk, og den
olieagtige remanens destilleres under formindsket
tryk (kuglerørsdestillation). På denne måde fås N-(5-
-ethyl-4-isoxazolylcarbonyl)-piperidin med et koge-
15 punkt på 90-110°C ved 7 mbar.

3) N-(5-Methyl-4-isoxazolylcarbonyl)-pyrrolidin

Til 21,8 g (0,15 mol) 5-methyl-4-isoxazolcarboxyl-
syrechlorid opløst i 50 ml acetonitril sættes under om-
20 røring dråbevis 21,3 g (0,3 mol) pyrrolidin således, at
reaktionsopløsningens temperatur ikke stiger over 30°C.

Efter 1,5 timers efteromrøring ved stuetemperatur
inddampes reaktionsopløsningen under formindsket tryk,
og den olieagtige remanens opløses i 200 ml methylen-
25 chlorid og udrystes med 30 ml 0,1N saltsyre. Efter
vaskning af den organiske fase med vand tørres der
over natriumsulfat og inddampes til tørhed under for-
mindsket tryk.

På denne måde fås N-(5-methyl-4-isoxazolylcarbonyl)-
30 -pyrrolidin, der kan omkrystalliseres fra petroleums-
ether og udviser et smeltepunkt på 51-53°C.

Analogt med de foregående eksempler fremstilles
følgende forbindelser med formlen I.

35

4) 4-Methyl-1-(5-methyl-4-isoxazolylcarbonyl)-piperidin
med smp. 44-45°C, fremstillet ud fra 5-methyl-4-isoxazol-
carboxylsyrechlorid og 4-methylpiperidin.

0

5) N-(5-Methyl-4-isoxazolylcarbonyl)-thiomopholin
med smp. 64,5-65°C, fremstillet ud fra 5-methyl-4-
-isoxazolcarboxylsyrechlorid og thiomopholin.

5

6) 4-Hydroxy-1-(5-methyl-4-isoxazolylcarbonyl)-piperidin
med smp. 70,5-72,5°C, fremstillet ud fra 5-methyl-4-
-isoxazolcarboxylsyrechlorid og 4-hydroxypiperidin.

10

7) N-(4-Isioxazolylcarbonyl)-piperidin
med smp. 78-81°C, fremstillet ud fra 4-isioxazolcarboxyl-
syrechlorid og piperidin.

15

8) N-(5-Trifluormethyl-4-isioxazolylcarbonyl)-piperidin
med kogepunkt (4 mbar) 62-68°C, fremstillet ud fra 5-
-trifluormethyl-4-isioxazolcarboxylsyrechlorid og piperi-
din.

20

9) N-(5-Propyl-4-isioxazolylcarbonyl)-piperidin
med kogepunkt (4 mbar) 84-92°C, fremstillet ud fra 5-
-propyl-4-isioxazolcarboxylsyrechlorid og piperidin.

25

10) N-(5-Methyl-4-isioxazolylcarbonyl)-morpholin
med smp. 42-44°C, fremstillet ud fra 5-methyl-4-isioxazol-
carboxylsyrechlorid og morpholin.

Farmakologisk undersøgelse og resultater

1. Analgetisk virkning.

a) Eddikesyre-strækkeprøve med mus

ifølge R. Koster et al., Fed. Prod. 18, 412 (1959).

30

Som forsøgsdyr anvendes hunmus af en MNRI-stamme
med en legemsvægt (KG) mellem 21 og 28 g. Grupper på
hver 12 dyr modtager 0,1 ml/10 g K af en 0,6 %'s
edikesyreopløsning ved intraperitoneal injektion. De
undersøgte forbindelser indgives 30 minutter før. Umid-
delbart efter edikesyreinjektionen anbringes dyrene
35 enkeltvis, og der tæues de inden for 15. min. optrædende,

0

typiske strækkebevægelser, der består i en kort spænding af bugmuskulaturen med indtrækning af flankepartierne og påfølgende strækning af bagkroppen og mindst ét bagben.

5

Til vurdering af den analgetiske virkning sættes antallet af strække-reaktioner i relation til en ubehandlet kontrolgruppe, og de dyr, der udviser mindre end halvdelen af det gennemsnitlige antal strækkebevægelser, som kontroldyrene udfører, regnes som analgetiserede.

10

De undersøgte forbindelser indgives oralt i et volumen på 10 ml/kg KG i en 1%'s vandig suspension af carboxymethylcellulose (CMC).

15

b) Modificeret Randall-Selitto-hyperalgesiforsøg med rotter ifølge Atkinson et al., J. Pharm. Pharmac. 26, 727 (1974).

20

Som forsøgsdyr anvendes Sprague-Dawley-hanrotter med en legemsvægt på 200-300 g. Under let ethernarkose injiceres der subplantart i dyrenes venstre bagpote 0,2 ml ølgærsuspension (40% gær i 0,9 %'s NaCl-opløsning). Efter fem timer bedømmes dyrenes gang over et metalgitterrist ifølge følgende skema:

25

0 = trebenet gang

0,5 = stærk halten

1 = normal gang

30

Bedømmelsen sker ved bestemmelse af den procentiske andel af dyrene, der vurderes med trin 1 eller 0,5, idet to dyr, der vurderes til 0,5, regnes for ét analgetiseret dyr.

35

De undersøgte forbindelser indgives oralt til dyrene, der har fastet i 15 timer, i en CMC-suspension i et volumen på 10 ml/kg KG to timer før bedømmelsen af dyrene. For at undgå subjektive indflydelser gennemføres bedømmelsen af to personer uafhængigt af hinanden

0 og uden kendskab til forbehandlingen af dyrene (n = 10/dosis). ED₅₀-Værdierne bestemmes ved hjælp af lineær regression ifølge Fieller og Sidak.

5 2. Antipyretisk virkning

Undersøgelserne gennemføres med Sprague-Dawley-hunrotter med en legemsvægt på 150 g, der modtager drikkevand ad libitum og standardfoder. En forhøjet legemstemperatur induceres ved subcutan injektion af 10 ml/kg af en 15%'s (vægt/volumen) ølgærsuspension i 10 0,9%'s NaCl-opløsning, hvorefter foderet tages fra dyrene indtil forsøgets afslutning. 18 Timer efter gærinjektionen indgives de undersøgte forbindelser oralt i CMC-suspension i et volumen på 10 ml/kg KG. Legemstemperaturen måles rektalt med hjælp af et sekundtermometer 15 ved stuetemperatur (24°C). Antallet af dyr er n = 6 pr. dosis. Der registreres den gennemsnitlige sænkning af legemstemperaturen i sammenligning med den samtidige værdi for ubehandlede kontroldyr.

20 3. Gastrointestinal ulcerogenitet

Ved dette forsøg, hvor der anvendes Sprague-Dawley-hanrotter med en legemsvægt mellem 200 og 300 g, fremkaldes der ved sult-stress (fratagelse af foderet i i 25 alt 72 timer) en forøget sensibilitet af maveslimhinden over for den ulcerogene virkning af ikke-steroide anti-phlogistika.

48 Timer før indgivelsen af de undersøgte forbindelser tages foderet fra dyrene indtil forsøgets afslutning, idet de dog har fri adgang til drikkevand. 30

24 Timer efter den orale præparatindgivelse aflives dyrene, og maverne udtages, opskæres langs med den lille curvatur, renses under rindende vand og undersøges for slimhindelæsioner. Som sårddannelser regnes alle makroskopsik synlige læsioner af slimhinden i kirtelmaven. Der bestemmes antallet af dyr med sårddannelser pr. dosis. 35

0

De undersøgte forbindelser indgives opløst i CMC-suspension i et volumen på 1 ml/100 g legemsvægt. UD_{50} (den dosis, ved hvilken 50% af dyrene udviser sårddannelser) bestemmes ved probit-analyse, og konfidensintervallet bestemmes ifølge Fieller.

5

4. Akut giftighed

LD_{50} -Værdierne bestemmes ifølge Litchfield og Wilcoxon efter oral indgivelse af prøvepræparaterne til Wistar-han- og hunrotter med en legemsvægt på 130-150 g. Dyrene har fastet i ca. 18 timer før forsøget og får først foder igen fem timer efter præparatindgivelsen. Efter 3 ugers observationstid aflives dyrene med chloroform og dissekeres, og deres organer bedømmes makroskopisk. De undersøgte forbindelser opløses i 1% CMC-suspension og indgives til rotterne i et volumen på 5 ml/kg KG ved hjælp af en halssonde.

10

15

5. Resultater

De her omhandlede forbindelser med formlen I udviser ved strække-prøven med mus en stærk analgetisk virkning, der i omfang er overlegen i forhold til eller tilnærmelsesvis lige så god som virkningen af de to standardanalgetika paracetamol og acetylsalicylsyre (tabel I). Acetylsalicylsyre er på grund af sin generelle betydning som analgetikum også anvendt som sammenligningsforbindelse, selv om den som tidligere nævnt adskiller sig fra de her omhandlede forbindelser på grund af sin virkningsmekanisme som inhibitor for den perifere prostaglandinsyntese og dermed som anti-phlogistisk virksomt analgetikum. De to isoxazolforbindelser, der er kendt fra DE patentskrift nr. 634.286, ligger med en hæmning på 25% i metodens spredningsområde og er således analgetisk uvirksomme.

20

25

30

35

Tabel I Analgetisk virkning ved eddikesyrestrække-
forsøget med mus

5	Forbindelse i følge eks. nr.	Analgetiserede dyr i % efter en oral dosis på 158 mg/kg
	1	83
	2	83
	3	83
10	4	67
	5	59
	6	50
	7	50
	8	75
15	9	67
	10	42
	3,5-Dimethyl-4-isoxazol- carboxylsyrepiperidid [†])	25
20	5-Methyl-4-isoxazolcarbonxyl- syre-N,N-diethylamid ^{††})	25
	Paracetamol	50
	Acetylsalicylsyre	48
	[†]) DE patentskrift nr. 634.286, eksempel 6 ^{††}) DE patentskrift nr. 634,286, eksempel 5 (uden angivelse af methylgruppens placering)	

25

Overlegenheden af de her omhandlede forbindelser i forhold til standardpræparaterne demonstreres også klart ved de andre forsøgsmodeller, jf. tabel II. Således udviser f.eks, forbindelsen ifølge eksempel 1 ved den specifikke smertemodel ifølge Randall-Selitto en tydeligt gunstigere gennemsnitlig virkningsdosis (ED₅₀). Den er med 85 mg/kg dobbelt så aktiv som acetylsalicylsyre og fire gange så stærkt virksom som paracetamol. Også ved smerteforsøget med mud har den med 30

35 en ED₅₀ på 45 mg/kg peroralt mindst den tredobbelte virkning af de to sammenligningspræparater.

0

Deres terapeutiske bredde, der fås ud fra relationen til giftigheden, (LD_{50} : ED_{50}) ligger ligeledes ved begge smerteforsøg ca. 2 til 3 gange gunstigere end den terapeutiske bredde for de to sammenligningspræparater.

5

For bedømmelsen af den terapeutiske ubetænkelighed af analgetika er fremfor alt også den gastriske ulcerogenitet afgørende. Her udviser f.eks. forbindelsen ifølge eksempel 1 en fremragende forlidelighed, da der ved doser på indtil 400 mg/kg ikke påvise nogen slimhindelæsioner. Acetylsalicylsyre udviser en moderat ulcerogen dosis (UD_{50}) på 31 mg/kg, hvilket også afspejler den hyppigste bivirkning ved anvendelse til mennesker.

10

15

Som allerede tidligere nævnt har de her omhandlede forbindelser med formlen I også stærke antipyretiske egenskaber. Ved gær/feber-forsøget med rotter (tabel III) udviser f.eks. forbindelsen ifølge eksempel 1 med en oral dosis på 50 mg/kg en både stærkere og tydeligt længerevarende febersænkning end sammenligningspræparatet paracetamol med den dobbelte dosis på 100 mg/kg peroralt.

20

25

30

35

Table II Analgetisk virkning, giftighed, ulcerogenitet og terapeutisk bredde

Forbindelse	Analgetisk virkning		Giftighed		Ulcerogenitet		Terapeutisk bredde	
	ED ₅₀ i mg/kg per os		LD ₅₀ i mg/kg		UD ₅₀ i mg/kg		LD ₅₀ : ED ₅₀	
	Randall-Selitto- forsøg	Eddikesyre- strækkeforsøg	per os	per os	per os		Randall-Selitto- -forsøg	Eddikesyre- strækkeforsøg
	(Rotte)	(Mus)	(Rotte)	(Mus)	(Mus)			
Acetylsali- cylsyre	182	138	1.500	31	8,2	10,9		
Paracetamol	334	155	1.944	> 400	5,8	12,5		
Eksempel 1	85	45	1.240	> 400	14,6	27,6		

0

Tabel III Antipyretisk virkning hos rotter

Forbindelse	Dosis i mg/kg	Sænkning af legemstemperatur i °C til tiden t (i minutter)			
		60	120	180	240 min.
	per os				
Paracetamol	100	1,3	1,1	0,4	0
Eksempel 1	50	1,3	1,6	1,3	0,8
Eksempel 1	100	2,0	2,0	1,5	1,1

10

Fra litteraturen er det kendt, at paracetamol, da det mangler en spasmolytisk virkningskomponent, ikke er egnet til behandling af spastisk betingede smerter i galdeveje, mave-tarmområde og urogenitalområdet, jf. R.K. Liedtke, Medicinische Klinik 77, 34-40 (1982). I overensstemmelse hermed udviser paracetamol ingen hæmmende virkning på den f.eks. med kaliumchlorid fremkaldte spasme på isolerede svine-urinledere. I modsætning hertil udøver forbindelserne med formlen I en signifikant hæmmende virkning ved dette forsøg. Således ligger f.eks. ED₅₀-værdien for forbindelsen ifølge eksempel 1 ved en koncentration på 410 µg/ml.

De her omhandlede forbindelser har følgelig det store fortrin i forhold til paracetamol, at de også kan anvendes til behandling af smertetilstande med spastisk genese.

En yderligere fordel er endelig vandopløseligheden af de her omhandlede forbindelser, der muliggør fremstilling af parenteralt indgivelige præparater.

30

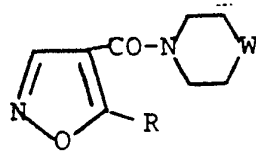
35

0

P a t e n t k r a v :

1. 4-Isoxazolcarboxylsyreamider med formlen I

5



(I)

hvori

10

R betyder hydrogen, alkyl med indtil 4 carbonatomer eller halogenalkyl med indtil 2 carbonatomer, og W betyder en direkte binding, CH_2 , CH-CH_3 , $\text{CH-C}_2\text{H}_5$, CHOH , O eller S.

15

2. Forbindelser ifølge krav 1, kendt egnet ved, at R betyder en methyl-, ethyl- eller trifluormethylgruppe.

3. Forbindelser ifølge krav 2, kendt egnet ved, at W betyder CH_2 .

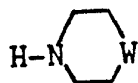
4. Forbindelse ifølge krav 1, kendt egnet ved, at R betyder en methylgruppe, og W betyder CH_2 .

20

5. Fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser med formlen I ifølge krav 1, kendt egnet ved, at

a) en amin med formlen II

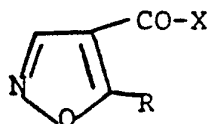
25



(II)

omsættes med et 4-isoxazolcarboxylsyrederivat med formlen III

30



(III)

35

hvori X enten betyder et halogenatom eller en YO- eller ZO-CO-O-gruppe, idet Y betyder phenyl, phenyl,

0
og denne ringsluttet med nitromethan i nærværelse af vandbindende midler til dannelse af et isoxazolderivat med formlen I, idet R og W i formlerne II, III, IIIa, IV, VI og VIII har den i krav 1 angivne betydning.
5

6. Lægemidler, kendt ved, at de indeholder forbindelser med formlen I ifølge et eller flere af kravene 1-4 eller forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge krav 5.
10

7. Anvendelse af forbindelser ifølge et eller flere af kravene 1-4 eller forbindelser fremstillet ved fremgangsmåden ifølge krav 5 til fremstilling af et lægemiddel til behandling af smerte- og/eller febertilstande.
15
20
25
30
35