

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①⑫ **Offenlegungsschrift**
①① **DE 3041 036 A 1**

⑤① Int. Cl. 3:
A 61 K 31/425

②① Aktenzeichen: P 30 41 036.7
②② Anmeldetag: 31. 10. 80
④③ Offenlegungstag: 9. 6. 82

Bejurdeneigentum

⑦① Anmelder:
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE

⑦② Erfinder:
Welter, Andre, Dipl.-Chem. Dr.; Lautenschläger,
Hans-Heiner, Dipl.-Chem. Dr.; Etschenberg, Eugen, Dr.,
5000 Köln, DE; Leyck, Sigurd, Dipl.-Biol. Dr., 5024 Pulheim,
DE

DE 3041 036 A 1

⑤④ Verwendung von Benzisothiazolen

DE 3041 036 A 1

31.10.60

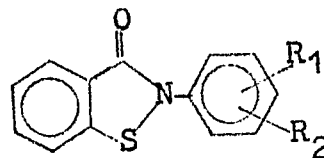
52 477 - BR

Anmelder: A. Nattermann & Cie GmbH
Nattermannallee 1, D-5000 Köln 30

Titel: Verwendung von Benzisothiazolen

Patentansprüche:

1. Verwendung von Benzisothiazolen der allgemeinen Formel I



I

- worin R₁ Chlor, Fluor oder Brom und R₂ Wasserstoff,
Chlor, Fluor oder Brom darstellen, bei der Behandlung
von entzündlichen und/oder arteriosklerotischen Prozessen
2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,
daß 2-(4-Chlorphenyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on ver-
wendet wird.

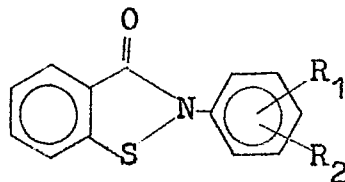
52 477 - BR

2

Anmelder: A. Nattermann & Cie GmbH
 Nattermannallee 1, D-5000 Köln 30

Titel: Verwendung von Benzisothiazolen

Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Benzisothiazole bei der Behandlung und Prophylaxe von entzündlichen und/oder arteriosklerotischen Prozessen und bei der Bekämpfung der hierdurch verursachten Krankheiten insbesondere beim Menschen oder auch bei Tieren. Die erfindungsgemäß verwendeten Benzisothiazole entsprechen der allgemeinen Formel I



I

worin R_1 Chlor, Fluor oder Brom und R_2 Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Brom darstellen. Beispiele für derartige Verbindungen sind:

2-(4-Fluorphenyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on
 2-(2-Chlorphenyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on
 2-(3-Chlorphenyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on
 2-(2,3-Dichlorphenyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on
 2-(2,6-Dichlorphenyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on
 2-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on
 2-(2,4-Dichlorphenyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on
 2-(2,5-Dichlorphenyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on

1000

- 2-3

2-(4-Bromphenyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on
insbesondere jedoch
2-(4-Chlorphenyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on.

Die Benzisothiazole der allgemeinen Formel I sind größtenteils bekannte Verbindungen (DE-PS 2 119 730) oder nach dem dort beschriebenen Verfahren unter Einsatz entsprechender Ausgangsprodukte erhalten.

Die bekannten Verbindungen zeigen zum Teil bakterizide und fungizide Wirkung (Arzneimittel-Forsch. 1964, 14, 1301-06). Weitere therapeutische Wirksamkeiten waren bisher nicht bekannt.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die Benzisothiazole der allgemeinen Formel I eine ausgeprägte anti-phlogistische und antiarteriosklerotische Wirkung zeigen und sich gegenüber den therapeutisch genutzten, entzündungshemmenden Substanzen durch geringe Toxizität und eine sehr gute Magenverträglichkeit auszeichnen, da sie keinerlei Ulcusbildung zeigen.

Die ausgezeichneten entzündungshemmenden Eigenschaften und die gute Verträglichkeit der erfindungsgemäß verwendeten Benzisothiazole wurden beispielsweise in folgenden Testmethoden ermittelt. Als Vergleichssubstanz wurde Indometacin (1-(p-Chlorbenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolessigsäure) eingesetzt.

1. Rattenpfotenödem-Test

Die Bestimmung der antiphlogistischen Wirksamkeit nach dem Rattenpfotenödem-Test nach HILLEBRECHT (J. HILLEBRECHT, Arzneim. Forsch. 1954, Bd. 4, S. 607). Hierbei wurde an je einer Hinterpfote von Ratten im Gewicht von 120 g bis 150 g durch subplantare Injektion von Carrageenin (0,5 %-ig in NaCl-Lösung 0,9 %-ig) in einer Menge von 0,1 ml Lösung je Pfote ein Ödem erzeugt. Nach Gabe der Testsubstanz, die in der Regel ein Volumen von 10 ml je kg Körpergewicht nicht überschreiten soll, wird das Volumen der Pfote in einem Überlauf ermittelt. Nach 3 Stunden wird der Endwert festgestellt. Je Dosis wird der Versuch mit 10 Versuchs- und 10 Kontrolltieren eines Geschlechtes durchgeführt und mit der gleichen Tierzahl des anderen Geschlechtes wiederholt. Zur Auswertung wird die prozentuale Hemmung des Ödems gegenüber der Kontrollgruppe angegeben. Dabei wurden folgende Werte ermittelt:

Tabelle 1: Ödemhemmung, Ratte

	<u>2-(4-Chlorphenyl)- 1,2-benzisothiazol- 3(2H)-on</u>			<u>Indometacin</u>		
Dosis (mg/kg p.o.)	0,01	0,1	1,0	3,8	5,6	
Hemmeffekt (4)	-13	-22	-36	-26	-45	
<hr/>						
Dosis (mg/kg i.m.)	0,1	1,0	10	1,0	3,2	10
Hemmeffekt (%)	-36	-26	-33	-9	-23	-33

5
- K -

2. Granulomtest (Cotton-Pellet-Test)

nach R. MEIER et al., Experientia 6, 469 (1950)

Hierbei wurden den Versuchstieren (Ratten) subcutan mit Crotonöl getränkte Baumwollpellets implantiert, die im Bindegewebe die Bildung von Granulomen auslösen. Nach Tötung der Tiere werden die Granulome herauspräpariert und feucht oder trocken gewogen. Die antiproliferative Wirkung eines Antiphlogistikums drückt sich in geringeren Granulomgewichten gegenüber unbehandelten Kontrollen aus.

Tabelle 2: Antiproliferative Wirkung

Dosis (mg/kg p.o.)	2-(4-Chlorphenyl)- 1,2-benzisothiazol- 3(2H)-on			Indometacin		
	0,1	1,0	10	1	3,2	5,6
Abnahme des Granu- lomgewichts (%)	-26	-43	-44	-21	-7	-6

3. Adjuvans-Arthritis

(C.M. PEARSON, Proc.Soc.exp.Biol.: 91, 95-101 (1956))

Pro Dosis werden 10 Wistar-Ratten im Gewicht von 120 g - 150 g eingesetzt. Die gleiche Tierzahl dient als Kontrolle. Mit 0,5 ml Freund'schem Adjuvans, subplantar injiziert, wird eine Arthritis erzeugt. Der Versuch dauert 17 Tage. Bei Versuchsbeginn wird das Pfoten-
volumen aller vier Extremitäten ermittelt und dieses als Ausgangswert benutzt. Weitere Volumenmessungen werden am 8., 14. und 17. Versuchstag durchgeführt. Bei der Auswertung wird die Differenz zwischen Ausgangs- und Endvolumen der Pfote, sowohl von der Versuchsgruppe

311030

3041036

- 5 -⁶

als auch von der Kontrollgruppe gebildet und die Hemmung prozentual ausgedrückt.

Tabelle 3: Adjuvans-Arthritis, Ratte p.o.

Dosis (mg/kg p.o.)	2-(4-Chlorphenyl)- 1,2-benzisothiazol- 3(2H)-on		Indometacin	
	1	3,2	0,32	1,0
Hemmeffekt (%)				
7. Tag p.i.	-27	-46	-20	-50
14. Tag p.i.	-44	-51	-26	-40
17. Tag p.i.	-45	-56	-33	-40

4. Ulcus-Test

Die Bestimmung der Ulcusbildung erfolgte nach W.J.R. WHITTLE, Brit.J.Pharmacology 1975, Bd. 55, S. 242-243; L. MARIANI, Europ. J. Toxicol. Environ, 1975, Bd. 8, S. 335-339; R. MENGUY und L. DESBAILLETS, Proc.Soc.Exp. Bio. Bd. 125, S. 1108. Bei den Versuchen wurden je Dosis und Kontrolle 10 weibliche und 10 männliche Wistarratten (120 g - 150 g, die 2 Tage eine reine Kohlenhydrat-ernährung hatten und anschließend 16 Stunden nüchtern gehalten wurden) verwendet. Die Provokation des blutigen Magengeschwürs erfolgt durch orale Applikation des Wirkstoffes. Nach 3,5 Stunden werden die Tiere getötet, der Magen entnommen, längs der großen Kurvatur geöffnet und auf eine Styroporplatte gespannt. Ermittelt wird die Häufigkeit und das Ausmaß der mittleren Ulcusbildung bei der Versuchs- und Kontrollgruppe. Alle bisher bekannten therapeutisch einsetzbaren, nichtsteroidalen

31.10.80

- 6 -
7

Antiphlogistika induzieren unter diesen Bedingungen im therapeutischen Dosisbereich Ulcerationen der Magenschleimhaut.

Tabelle 4: Ulcusinduzierende Wirkung an der Ratte

Dosis (mg/kg p.o.)	2-(4-Chlorphenyl)- 1,2-benzisothiazol- 3(2H)-on			Indometacin		
	1	10	100	3,2	5,6	7,5
Effekt	0	0	0	++	+++	+++

- 0 = keine Ulcusinduktion
 + = mäßige Ulcusinduktion
 ++ = starke Ulcusinduktion
 +++ = sehr starke Ulcusinduktion

Tabelle 5: Toxizität

Maus oral Dosis (mg/kg p.o.)	2-(4-Chlorphenyl)- 1,2-benzisothiazol- 3(2H)-on		Indometacin
	3	160	38
Letalität (%)	0		50

Wie sich aus den pharmakologischen Testen ergibt, zeigen die Benzisothiazole der allgemeinen Formel I schon bei sehr niedriger Dosierung eine starke antiphlogistische Wirksamkeit, eine sehr geringe Toxizität sowie auch bei höherer Dosierung keinerlei Ulcusbildung.

31 10 36

3041036

2

- 7 -

Im human- oder veterinärmedizinischen Bereich kann der Wirkstoff in jeder beliebigen Form, z.B. systemisch, angewendet werden, unter der Voraussetzung, daß die Ausbildung bzw. Aufrechterhaltung von ausreichenden Blut- oder Gewebespiegel an Wirkstoff gewährleistet ist. Dies kann in oraler oder rektaler oder parenteraler Gabe in geeigneten Dosen erzielt werden. Vorteilhafterweise liegt die pharmazeutische Zubereitung des Wirkstoffes in Form von Einzeldosen vor, die auf die gewünschte Verabreichung abgestimmt sind, wie z.B. Tabletten, Drageés, Kapseln, Suppositorien, Granulate, Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Sole oder Gele. Zur Ausbildung bzw. Aufrechterhaltung von ausreichenden Blut- oder Gewebespiegeln liegt die tägliche Dosierung zwischen 30 und 300 mg, vorzugsweise zwischen 50 und 200 mg, und kann ein oder mehrmals, bevorzugt zwei- bis dreimal täglich, verabreicht werden.

Zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, die als wirksame Komponente Benzisothiazole der allgemeinen Formel I enthalten, kann der Wirkstoff als solcher oder in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Trägerstoffen eingesetzt werden und auf übliche Weise formuliert werden.

Geeignete Trägerstoffe, die zur Herstellung oral verabreichbarer Mittel dienen, beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Granulat- oder Pulverform, sind Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Stärke, Zucker, Lactose, Talkum, Magnesiumstearat, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Gummi-Arabicum, Sorbit, mikrokristalline Cellulose, Polyethylenglycol, Carboxymethylcellulose, Schellack und dergleichen. Die Tabletten können auf übliche Weise überzogen werden. Flüssige Formulierungen zur oralen Verabreichung können in Form wässriger oder öligere Suspensionen oder Lösungen, in Form eines Sirups, eines Elixiers und dergleichen vor-

BAD ORIGINAL

000000

- 29 -

liegen. Diese werden auf übliche Weise hergestellt. Bei den injizierbaren Formulierungen kann es sich um wäßrige oder ölige Suspensionen oder Lösungen, um pulverige Zusammensetzungen mit einem Füllstoff und um gefriergetrocknete Präparationen, die vor ihrer Anwendung aufgelöst werden, und dergleichen, handeln. Diese Formulierungen werden auf übliche Weise hergestellt.

Die erfindungsgemäß verwendeten Benzisothiazole können auch in Form von Suppositorien zur rektalen Verabreichung eingesetzt werden, welche pharmazeutisch verträgliche Träger enthalten können, die als solche bekannt sind, beispielsweise Polyethylenglycol, Lanolin, Kakaobutter, Witepsol^R, etc. Externe Präparationen werden vorzugsweise in Form von Salben oder Cremes hergestellt, die auf übliche Weise unter Verwendung üblicher Bestandteile hergestellt werden.

311000

3041036

- 8 -

10

Beispiel 1

Tabletten

2-(4-Chlorphenyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on	30 mg
Lactose	150 mg
kristalline Cellulose	50 mg
Calcium carboxymethylcellulose	7 mg
Magnesiumstearat	3 mg

Die aufgeführten Stoffe werden, nach üblichen Verfahren gemischt, gepreßt. Die Preßlinge können gegebenenfalls mit einem üblichen Filmüberzug versehen werden.

Beispiel 2

Kapseln

2-(4-Chlorphenyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on	30 mg
Lactose	102 mg
kristalline Cellulose	56 mg
kolloidales Siliciumdioxid	2 mg

Die aufgeführten Stoffe werden nach üblichen Verfahren gemischt, granuliert und in Hartgelatine kapseln abgefüllt.

Beispiel 3

Tablette

2-(4-Chlorphenyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on	50 mg
mikrokristalline Cellulose	150 mg
Cutina HR	15 mg
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat	20 mg

3041030

- 10 -

11

Beispiel 4Kapseln

2-(4-Chlorphenyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on	50 mg
Talkum	5 mg
Aerosil 200	10 mg

werden gemischt, granuliert und in Hartgelatinecapseln
abgefüllt.

31.10.50

3041036

52 477 - BR

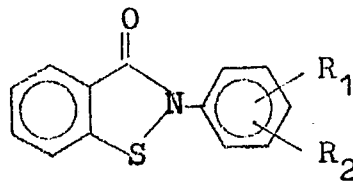
12

Anmelder: A. Nattermann & Cie GmbH
Nattermannallee 1, D-5000 Köln 30

Titel: Verwendung von Benzisothiazolen

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Erfindung betrifft die neue Verwendung von bestimmten Benzisothiazolen der allgemeinen Formel I



bei der Behandlung von entzündlichen und/oder arterios-
klerotischen Prozessen.