

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Patentschrift  
11 DE 3041036 C2

51 Int. Cl. 4:  
A61 K 31/425

21 Aktenzeichen: P 30 41 036.7-41  
22 Anmeldetag: 31. 10. 80  
43 Offenlegungstag: 9. 6. 82  
45 Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung: 3. 8. 89

DE 3041036 C2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:  
A. Nattermann & Cie GmbH, 5000 Köln, DE  
74 Vertreter:  
Redies, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 4000  
Düsseldorf

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

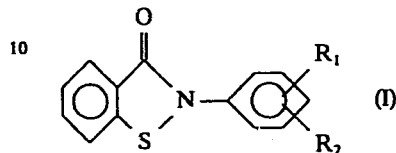
56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht gezogene Druckschriften:  
Arzneimittelforschung, 14 (1964), S. 1301-1306;

54 Verwendung von Benzisothiazolen zur Behandlung von entzündlichen Prozessen

DE 3041036 C2

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Benzisothiazole bei der Behandlung und Prophylaxe von entzündlichen 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



worin R<sub>1</sub> Chlor, Fluor oder Brom und R<sub>2</sub> 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
- 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 21 19 730) 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 antiphlogistische 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 HILBRECHT (J. HILBRECHT, *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 Carragenin (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

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

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 geringen Granulomgewichten gegenüber unbehandelten Kontrollen aus.

Tabelle 2

Antiproliferative Wirkung

	2-(4-Chlorphenyl)- 1,2-benzisothiazol- 3(2H)-on			Indometacin		
Dosis (mg/kg p.o.)	0,1	1,0	10	1	3,2	5,6
Abnahme des Granulomgewichts (%)	-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 Pfortenvolumen 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 als auch von der Kontrollgruppe gebildet und die Hemmung prozentual ausgedrückt.

Tabelle 3

Adjuvans-Arthritis, Ratte p.o.

	2-(4-Chlorphenyl)- 1,2-benzisothiazol- 3(2H)-on		Indometacin	
Dosis (mg/kg p.o.)	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 Kohlenhydraternährung 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 Krümmung 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 Antiphlogistika induzieren unter diesen Bedingungen im therapeutischen Dosisbereich Ulcerationen der Magenschleimhaut.

# PS 30 41 036

Tabelle 4

## Ulcusinduzierende Wirkung an der Ratte

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

Tabelle 5

## Toxizität

	2-(4-Chlorphenyl)- 1,2-benzisothiazol- 3(2H)-on	Indometacin
20		
25	Maus oral	3160
	Dosis (mg/kg p.o.)	38
30	Letalität (%)	0
		50

Wie sich aus dem 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.

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 öligiger Suspensionen oder Lösungen, in Form eines Sirups, eines Elixiers und dergleichen vorliegen. Diese werden auf übliche Weise hergestellt. Bei den injizierbaren Formulierungen kann es sich um wäßrige oder ölige Suspension 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<sup>®</sup>, etc. Externe Präparationen werden vorzugsweise in Form von Salben oder Cremes hergestellt, die auf übliche Weise unter Verwendung üblicher Bestandteile hergestellt werden.

# PS 30 41 036

## Beispiel 1

### Tabletten

2-(4-Chlorphenyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on	30 mg	5
Lactose	150 mg	
kristalline Cellulose	50 mg	
Calcium carboxymethylcellulose	7 mg	
Magnesiumstearat	3 mg	

10

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

## Beispiel 2

15

### Kapseln

2-(4-Chlorphenyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on	30 mg	
Lactose	102 mg	20
kristalline Cellulose	56 mg	
kolloidales Siliciumdioxid	2 mg	

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

## Beispiel 3

### Tablette

30

2-(4-Chlorphenyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on	50 mg	
mikrokristalline Cellulose	150 mg	
Cutina HR	15 mg	
Hydroxypropylmethylcellulosephthalat	20 mg	35

## Beispiel 4

### Kapseln

40

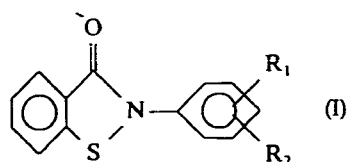
2-(4-Chlorphenyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on	50 mg	
Talkum	5 mg	
Aerosil 200	50 mg	
Calcium carboxymethylcellulose	10 mg	45

werden gemischt, granuliert und in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

## Patentansprüche

50

### 1. Verwendung von Benzisothiazolen der allgemeinen Formel



55

worin R<sub>1</sub> Chlor, Fluor oder Brom und R<sub>2</sub> Wasserstoff, Chlor, Fluor oder Brom darstellen, bei der Behandlung von entzündlichen Prozessen.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Benzisothiazol der allgemeinen Formel I 2-(4-Chlorphenyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on ist.

60

65