



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: A 61 K 31/505

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENT SCHRIFT** A5

⑪

640 415

⑳① Gesuchsnummer: 3411/79

⑦③ Inhaber:
Sandoz AG, Basel

⑳② Anmeldungsdatum: 10.04.1979

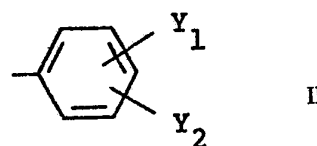
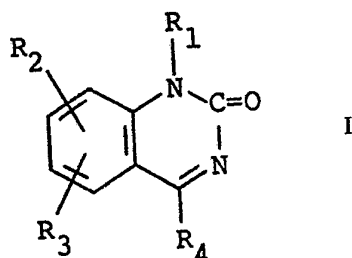
⑳④ Patent erteilt: 13.01.1984

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 13.01.1984

⑦② Erfinder:
Dr. Dietmar Römer, Allschwil

⑤④ **Therapeutische Präparate zur Behandlung von Schmerzen.**

⑤⑦ Das pharmazeutische Kombinationspräparat enthält als Wirkstoffe eine Verbindung der Formel I,

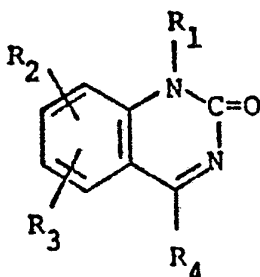


bedeutet, worin Y_1 und Y_2 gleich oder verschieden sein können und jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl oder Alkoxy mit je 1-3 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl stehen, wobei jedoch höchstens einer der Substituenten Y_1 und Y_2 Trifluormethyl bedeuten kann, und ein Myotonolytikum. Es dient zur Behandlung von Schmerzen verschiedener Genese.

worin R_1 für Alkyl mit 1-5 Kohlenstoffatomen, jedoch nicht für tert. Alkyl, bei welchem das tert. Kohlenstoffatom direkt an das Ringstickstoffatom gebunden ist, für Allyl, Propargyl oder Cycloalkyl mit 3-5 Kohlenstoffatomen steht, und entweder R_2 sowie R_3 gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl, Alkylthio oder Alkoxy mit je 1-3 Kohlenstoffatomen, Nitro oder Trifluormethyl bedeuten, jedoch höchstens einer der Substituenten R_2 und R_3 für Alkylthio, Nitro oder Trifluormethyl steht, oder R_2 und R_3 zusammen für 6,7-Methylenedioxy stehen, R_4 einen Rest der Formel II,

PATENTANSPRUCH

Pharmazeutisches Kombinationspräparat, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoffe eine Verbindung der Formel I,



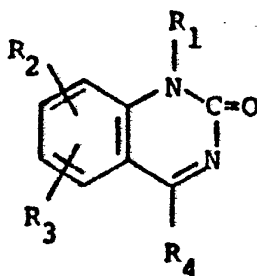
worin R₁ für Alkyl mit 1–5 Kohlenstoffatomen, jedoch nicht für tert. Alkyl, bei welchem das tert. Kohlenstoffatom direkt an das Ringstickstoffatom gebunden ist, für Allyl, Propargyl oder Cycloalkyl mit 3–5 Kohlenstoffatomen steht, und entweder R₂ sowie R₃ gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl, Alkylthio oder Alkoxy mit je 1–3 Kohlenstoffatomen, Nitro oder Trifluormethyl bedeuten, jedoch höchstens einer der Substituenten R₂ und R₃ für Alkylthio, Nitro oder Trifluormethyl steht, oder R₂ und R₃ zusammen für 6,7-Methylenedioxy stehen, R₄ einen Rest der Formel II



bedeutet, worin Y₁ und Y₂ gleich oder verschieden sein können und jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl oder Alkoxy mit je 1–3 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl stehen, wobei jedoch höchstens einer der Substituenten Y₁ und Y₂ Trifluormethyl bedeuten kann, und ein Myotonolytikum enthält.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue pharmazeutische Präparate zur Behandlung von Schmerzen verschiedener Genese.

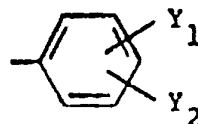
Sie enthalten als Wirkstoffe eine Verbindung der Formel I,



worin R₁ für Alkyl mit 1–5 Kohlenstoffatomen, jedoch nicht für tert. Alkyl, bei welchem das tert. Kohlenstoffatom direkt an das Ringstickstoffatom gebunden ist, für Allyl, Propargyl oder Cycloalkyl mit 3–5 Kohlenstoffatomen steht, und entweder R₂ sowie R₃ gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl, Alkylthio oder Alkoxy mit je 1–3 Kohlenstoffatomen, Nitro oder Trifluormethyl bedeuten, jedoch höchstens einer der Substituenten R₂ und R₃ für Alkylthio, Nitro oder Trifluor-

2

methyl steht, oder R₂ und R₃ zusammen für 6,7-Methylenedioxy stehen, R₄ einen Rest der Formel II



II

I

bedeutet, worin Y₁ und Y₂ gleich oder verschieden sein können und jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl oder Alkoxy mit je 1–3 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl stehen, wobei jedoch höchstens einer der Substituenten Y₁ und Y₂ Trifluormethyl bedeuten kann, und ein Myotonolytikum.

Der Disclaimer in den Verbindungen der Formel I ist verfahrenstechnisch begründet.

Von den Verbindungen der Formel I sind diejenigen, worin R₁, R₂, R₃ und R₄ folgende Bedeutungen besitzen, bevorzugt:

- 20 R₁ = Alkyl, insbesondere Isopropyl;
entweder R₂ = Wasserstoff, Chlor C₁–C₃ Alkyl, insbesondere Methyl oder C₁–C₃-Alkoxy, insbesondere Methoxy, vorzugsweise C₁–C₃-Alkyl, insbesondere 7-C₁–C₃-Alkyl, und R₃ = Wasserstoff oder R₂ und R₃ = 6,7-Methylen-
25 dioxy, R₄ = Phenyl oder Fluor-, Chlor- oder Bromphenyl, insbesondere Fluorphenyl, ganz besonders 4-Fluorphenyl. Aus dieser Gruppe von Verbindungen seien insbesondere genannt:

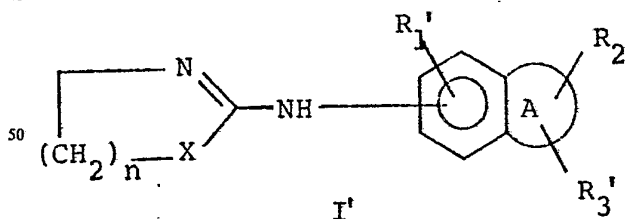
- 30 – 1-Isopropyl-4-4-(4-fluorphenyl)-7-methyl-2(1H)-chinazolinon,
– 1-Isopropyl-4-phenyl-7-methyl-2(1H)chinazolinon,
– 1-Isopropyl-4-(4-fluorphenyl)-6,7-methylenedioxy-2(1H)chinazolinon und
35 – 1-Isopropyl-4-phenyl-6,7-methylenedioxy-2(1H)chinazolinon.

Die Verbindungen der Formel I sind bekannt. Sie besitzen entzündungshemmende und analgetische Wirkungen.

40 Als Myotonolytika kommen z. B. in Betracht:

- a) γ-Amino-β-(p-chlorphenyl)-buttersäure,
b) 1-[[5-(p-Nitrophenyl)-furfuryliden]amino]hydantoin oder
c) eine Verbindung der Formel I',

45



I

I'

55 worin X für Sauerstoff, Schwefel oder die Iminogruppe, n für 1 oder 2, und R₁' für Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Trifluormethyl oder Hydroxy stehen, und A einen 5gliedrigen Heterocyclus bedeutet, der zwei benachbarte Kohlenstoffatome gemeinsam mit dem Benzolring hat und der Sauerstoff oder Schwefel enthält, und R₂' und R₃' an einen substituierbaren Ring A gebunden sind, wobei R₂' an ein Ringstoffkohlenstoffatom gebunden für Wasserstoff, Halogen, C₁₋₄-Alkyl, C₁₋₄-Alkoxy, C₁₋₄-Alkylthio, Trifluormethyl oder Hydroxy steht und R₃' an ein
65 Ringstickstoffatom gebunden Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl bedeutet, mit der Massgabe, dass, falls A für [c]Pyrrol steht, dessen Stickstoffatom durch C₁₋₄-Alkyl substituiert ist, oder deren pharmazeutisch unbedenkliche Säureadditionssalze.

Die Verbindungen der Formel I' können ebenfalls in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalze verabreicht werden, die den gleichen Grad an Aktivität besitzen wie die freien Basen. Als Salze kommen insbesondere die Hydrochloride in Betracht. Von den Verbindungen der Formel I' seien insbesondere genannt:

- i) 5-Chlor-4-(2-imidazolin-2-ylamino)-2,1,3-benzothiadiazol,
- ii) 7-(2-Oxazolin-2-ylamino)-benzo[b]furan,
- iii) 7-(2-Oxazolin-2-ylamino)-benzo[b]thiophen und
- iv) 1-Methyl-4-(2-oxazolin-2-ylamino)-1H-indazol.

Die unter a), b) und c) genannten Verbindungen sind bekannt. Sie besitzen eine myotonolytische Wirkung.

Es wurde nun gefunden, dass die Kombination einer Verbindung der Formel I mit einem Myotonolytikum eine analgetische Wirkung besitzt, die überraschenderweise die Wirkung der Verbindungen der Formel I stark erhöht. Hierbei handelt es sich um eine Wirkungspotenzierung.

Diese Wirkung zeigt sich beispielsweise in dem Adjuvas Arthritis-Schmerz Test an der Ratte [A.W. Pircio et al., Europ. J. of Pharmacology 31, 207-215 (1975)].

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Präparate, die eine Verbindung der Formel I zusammen mit einem Myotonolytikum, insbesondere einem der oben genannten, enthalten.

Ganz besonders wertvoll sind pharmazeutische Präparate, die als Verbindung der Formel I 1-Isopropyl-4-(4-fluorphenyl)-7-methyl-2(1H)chinazolinon und als Myotonolytikum die Verbindungen a), b), i), ii), iii) oder iv) enthalten.

Die täglich zu verabreichende Dosis der Verbindung der Formel I soll 50 bis 500 mg, vorzugsweise 100 bis 400 mg betragen.

Das Gewichtsverhältnis einer Verbindung der Formel I zu einem Myotonolytikum liegt bevorzugt zwischen 100:1 und 5:1, vorzugsweise zwischen 50:1 und 25:1.

Die täglich zu verabreichende Dosis kann zweckmäßigerweise 2- bis 4mal täglich in Teilmengen oder 1- bis mal täglich in Retardform erfolgen.

Die neuen pharmazeutischen Präparate können oral in Form von Tabletten, Pulvern, Granulaten, Kapseln, Suspensionen, Sirupen und Elixieren oder parenteral in Form von Injektionslösungen oder Suspensionen verabreicht werden. Die Wirkstoffe können hierbei auch in zwei zur gemeinsamen Verabreichung geeigneten getrennten Arzneiformen vorliegen.

Die erfindungsgemässen Präparate können als Heilmittel allein oder in geeigneten Arzneiformen gemeinsam mit phar-

mazeutisch unbedenklichen organischen oder anorganischen Hilfsstoffen verabreicht werden. Überdies können die pharmazeutischen Zubereitungen Granuliertmittel, Bindemittel, Gleitmittel, Suspendierungsmittel, Netzmittel, Konservierungsmittel, Farbstoffe, Aromastoffe, Süsstoffe usw. enthalten.

Als Hilfsstoffe für die Herstellung von Tabletten können hierbei Calciumcarbonat, Lactose, mikrokristalline Cellulose, Mannit oder Talk, als Granuliertmittel und Zerfallshilfsmittel Stärke und Alginsäure oder mikrokristalline Cellulose, als Bindemittel Stärke, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon und als Gleitmittel Magnesiumstearat, Stearinsäure und Talk verwendet werden. Die Tabletten können unüberzogen oder überzogen sein, wobei der Überzug in an sich bekannter Weise aufgetragen wird und den Zweck hat, den Zerfall sowie Adsorption im Gastrointestinaltrakt zu verzögern und hierbei eine Retardwirkung über längere Zeitspannen auszuüben. Als Suspendierungsmittel für die Herstellung von flüssigen Verabreichungsformen kommen insbesondere Methylcellulose, Tragacanth und Natriumalginat, als Netzmittel Polyoxyäthylensorbitanmonooleat in Betracht. Überdies können auch Konservierungsmittel, wie p-Hydroxybenzoesäure-alkylester verwendet werden. Zur Herstellung von Kapseln kann man als Verdünnungsmittel beispielsweise Calciumphosphat, Stärke, Lactose, Mannit oder mikrokristalline Cellulose einsetzen.

Aus Gründen der leichten Herstellung und günstigen Verabreichung werden feste Zubereitungen bevorzugt, insbesondere Tabletten.

Beispiel 1
Tablette

35	Zusammensetzung	Gewicht (mg)
	1-Isopropyl-4-(4-fluorphenyl)-7-methyl-2(1H)chinazolin	100,0
	5-Chlor-4-(2-imidazolin-2-ylamino)-2,1,3-benzothiadiazol-hydrochlorid	2,288
40	Pluronic F 68	8,0
	Maisstärke	20,0
	Gelatine	12,0
	Polyvinylpyrrolidon, quervernetzt	30,0
45	Lactose	65,712
	Magnesiumstearat	2,0
		240,0