

(19) DANMARK

(11)

DK 175233 B1



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.: **A 61 K 31/505**

(21) Patentansøgning nr: **PA 1987 04951**

(22) Indleveringsdag: **1987-09-21**

(24) Løbedag: **1987-09-21**

(41) Alm. tilgængelig: **1988-03-23**

(45) Patentets meddelelse bkg. den: **2004-07-19**

(30) Prioritet: **1986-09-22 US 909991**

(73) Patenthaver: **Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien**

(72) Opfinder: **Leo Alfons Andre Ooms, Dennenlaan 11, B-2152 Wechelderzande (Lille), Belgien**
Anne-Dominique Alice Yvette Degryse, Sint Jansstraat 14, B-2410 Herentals, Belgien

(74) Fuldmægtig: **Budde, Schou & Ostenfeld A/S, Vester Søgade 10, 1601 København V, Danmark**

(54) Benævnelse: **Serotonin-antagonister til behandling af sår**

(57) Sammendrag:

En forbindelse med serotonin-antagonistiske egenskaber anvendes til fremstilling af et lægemiddel med sårhelende egenskaber.

I almindelighed anses hurtig og let heling af sår af forskellig art at være et vigtigt mål at nå. Dette skyldes hovedsageligt, at risikoen for infektioner og for ledsagende komplikationer er tilbøjelig til at forøges med varigheden og kompleksiteten af helingsprocessen.

5

Indtil nu er et stort antal præparater blevet udviklet for at forbedre sårhelingsprocessen, hvilke præparater indeholder adskillige aktive ingredienser som for eksempel desinfektionsmidler, antibiotika, anti-inflammatoriske midler, etc.

10 Helt uventet har det nu vist sig, at topisk behandling af sår med midler med serotonin-antagonistiske egenskaber forstærker og forbedrer sårhelingsprocessen.

I Praxis, vol. 58, nr. 11, 18. marts 1969, pp. 337-342, af H. Helmig diskuteres virkningen af serotonin-antagonistisk benzpiperylon på sårhelingsprocessen. Den eneste
15 væsentlige virkning, der er konstateret, er en svag reduktion eller retardation i dannelsen af collagen. Der er ikke bemærket nogen umiddelbare virkninger hvad angår leukocyt-infiltration, hastig fibroblastformering, epidermal-regenerering. Sårheling er angiveligt ikke hæmmet.

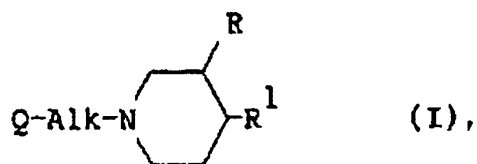
20 Br. J. Pharmac., vol. 59, nr. 4, pp. 591-597, 1977, af E. Law og A.J. Lewis anfører, at antagonist af 5-hydroxytryptamin (5-HT) reducerer erytem af huden på rotter, som er blevet udsat for UV-lys. De anførte resultater viser, at 5-HT måske kan spille en mindre rolle i erytemreaktionens mediation.

25 Neuropharmacology, vol. 23, nr. 12B, pp. 1503-1510, 1984 er en kritisk redegørelse af periferiske 5-hydroxytryptaminreceptorer og disses klassificering.

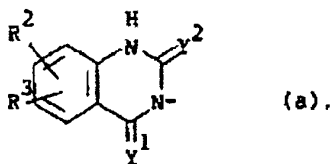
Progress in Drug Research, vol. 30, pp. 365-389, pp. 446-471, 1986 beskriver den seneste udvikling hvad angår centrale 5-hydroxytryptaminreceptoragonister og -antagonister. Redegørelsen drøfter CNS-applikationer af disse forbindelser.

- 5 GB-2,125,398 beskriver brodannede piperidyl-estere og -amider som serotonin-M-antagonister, dvs. 5-HT₃-antagonister, som kan udnyttes i behandlingen af analgesi, hovedpine og arythmi.

- 10 Den foreliggende opfindelse angår en anvendelse af en forbindelse med serotonin-antagonistiske egenskaber til fremstilling af et lægemiddel til behandling af sår for at fremme helingsprocessen, hvilken forbindelse har den generelle formel



- 15 et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt eller en stereoisomer form deraf, hvori
 R er hydrogen eller C₁₋₆alkyl,
 Alk er C₁₋₄alkandiyl,
 Q er en gruppe med formlen

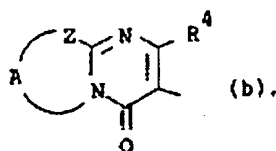


hvori Y¹ og Y² hver især er O eller S,

R^2 er hydrogen, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, CF_3 , NO_2 , cyano, hydroxy, (C_{1-10} alkylcarbonyl)oxy, amino, mono- og di(C_{1-6} alkyl)amino, (C_{1-10} alkylcarbonyl)amino, phenylmethoxy eller azido,

R^3 er hydrogen eller halogen, eller Q er en gruppe med formlen

5



hvor R^4 er hydrogen eller C_{1-6} alkyl,

Z er -S-, $-CH_2-$ eller $-CR^5=CR^6-$, hvor R^5 og R^6 hver især uafhængigt betegner hydrogen eller C_{1-6} alkyl, og A er en bivalent gruppe $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ eller $-CR^7=CR^8-$, hvor R^7 og R^8 hver især uafhængigt betegner hydrogen, halogen, amino eller C_{1-6} alkyl,

R^1 er en gruppe med formlen

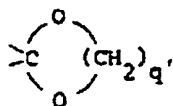
15



hvor Ar er phenyl eller phenyl substitueret med en aminogruppe og/eller 1, 2 eller 3 halogenatomer, og

hvor X er >C=O , >CH-OH , >CH-O-C(O)-R^9 , >CH_2 , $\text{>C(OC}_{1-6}\text{alkyl)}_2$,

20

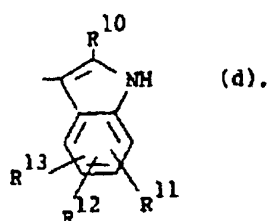


>C=N-OH eller >C=N-NH_2 ;

hvor R^9 er hydrogen eller C_{1-6} alkyl, og

hvor q er 2 eller 3, eller

R¹ er en gruppe med formlen



- hvor R¹⁰ er hydrogen eller C₁₋₆alkyl, R¹¹, R¹² og R¹³ hver især uafhængigt betegner
 5 hydrogen eller halogen,
 eller R¹ er en gruppe med formlen



- hvor A er O eller S, R¹⁴ og R¹⁵ hver især uafhængigt betegner hydrogen, halogen,
 hydroxy, C₁₋₆alkyloxy eller C₁₋₆alkyl.

10

- I det foreliggende er udtrykket halogen generisk for fluor, chlor, brom og iod, udtrykket "C₁₋₆alkyl" omfatter uforgrenede eller forgrenede mættede carbonhydridgrupper med 1 til 6 carbonatomer såsom for eksempel methyl, ethyl, 1-methylethyl, 1,1-dimethylethyl, propyl, 2-methylpropyl, butyl, pentyl, hexyl, "C₁₋₁₀alkyl" omfatter C₁₋₆alkylgrupper som defineret ovenfor og de højere homologe deraf med 7 til 10 carbonatomer, og "C₁₋₄alkandiyl" omfatter bivalente uforgrenede eller forgrenede alkandiylgrupper med 1 til 4 carbonatomer.

- Foretrukne forbindelser med formel (I) til anvendelse ved fremstillingen af et lægemiddel til behandling af sår er sådanne, hvor R¹ er en gruppe med formel (c).

20

Særligt foretrukne forbindelser med formel (I) til anvendelse ved fremstillingen af et lægemiddel til behandling af sår er sådanne foretrukne forbindelser med formel (I), hvori Q er en gruppe med formel (a), hvori Y¹ og Y² begge er oxygenatomer, og R² og R³ begge er hydrogen, eller hvori Q er en gruppe med formel (b), hvori R⁴ er methyl, Z er -CR⁵=CR⁶-, hvori R⁵ og R⁶ hver især uafhængigt betegner hydrogen eller methyl, A er -CR⁷=CR⁸-, hvori R⁷ og R⁸ hver især uafhængigt betegner hydrogen eller methyl, og hvori gruppen (c) X er >C=O, og Ar er halogensubstitueret phenyl.

De mest foretrukne forbindelser til anvendelse ved anvendelsen af et lægemiddel til behandling af sår er udvalgt blandt 3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]ethyl]-2,4-(1H,3H)-quinazolindion, hvilken forbindelse generisk betegnes ketanserin og 3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]ethyl]-2,7-dimethyl-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-one og de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

En forbindelse med formel (I) kan anvendes som sådan eller som en syreadditions-saltform deraf. Sidstnævnte kan bekvemt opnås ved at behandle baseformen med passende syrer som for eksempel uorganiske syrer såsom halogenbrintesyre, for eksempel saltsyre, brombrintesyre eller lignende eller svovlsyre, salpetersyre, phosphorsyre eller lignende eller organiske syrer som for eksempel eddikesyre, propansyre, hydroxyeddikesyre, 2-hydroxypropansyre, 2-oxopropansyre, ethandisyre, propan-20 disyre, butandisyre, (Z)-2-butendisyre, (E)-2-butendisyre, 2-hydroxybutandisyre, 2,3-dihydroxybutandisyre, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxylsyre, methansulfonsyre, ethansulfonsyre, benzensulfonsyre, 4-methylbenzensulfonsyre, cyclohexanaminsvovlsyre, 2-hydroxybenzoesyre, 4-amino-2-hydroxybenzoesyre eller lignende syrer.

25

De med formel (I) fortrinsvist anvendte forbindelser til fremstilling af et lægemiddel til behandling af sår er kendte serotonin-antagonister, og deres fremstilling og farmakologiske egenskaber har været beskrevet i US patentskrift nr. 4.335.127, 4.342.870, 4.443.451 og i offentliggjort europæiske patentansøgning nr. 0 184 258.

De til anvendelse ved fremstillingen af et lægemiddel til behandling af sår anvendte serotonin-antagonistiske forbindelser benyttes fortrinsvis i form af passende præparater, navnlig præparater, der sædvanligvis anvendes til topisk administrering af medikamenter. Præparaterne kan antage en række forskellige former såsom faste former, for eksempel pulvere, flydende former, for eksempel opløsninger eller suspensioner i vandige eller olieagtige medier, halvflydende former, for eksempel cremer, geler, pastaer, salver eller balsamer. Præparaterne indeholder den aktive ingrediens og en såracceptabel bærer. Om ønsket kan yderligere ingredienser indgå i præparaterne, for eksempel anti-inflammatoriske midler, desinfektionsmidler, antibiotika, etc. Som sår-dæklag kan der ydermere gøres brug af for eksempel plastre, bandager, forbindinger, gazetamponer og lignende indeholdende et passende sårhelingspræparat. Plastre, bandager, forbindinger, gazetamponer og lignende, som er blevet imprægneret eller stænket med et flydende præparat indeholdende sårhelingsmidlet, for eksempel med en aseptisk vandig opløsning, kan især anvendes enten direkte eller på tør form efter afdampning af den flydende bærer. Eller nævnte plastre, bandager, forbindstoffer, aseptiske gazer og lignende kan drysses med et pulveragtigt fast præparat eller smøres, dækkes eller belægges med et halvflydende præparat. Foretrukne præparater er cremer.

20

Lægemidlerne ifølge opfindelsen er anvendelig til både mennesker og dyr. Som sår, der kan behandles med omhandlede sårhelende lægemidler, kan nævnes alle slags sår forårsaget med forsæt eller uden forsæt, hvor sidstnævnte kan være sår, som for eksempel er forårsaget af ulykker af forskellig slags, for eksempel brandsår, snitsår, stiksår, etc., idet førstnævnte kan være sår forårsaget ved kirurgiske operationer, enten ved større eller mindre human- eller veterinærkirurgi, herunder transplantationsår, for eksempel sår stammende fra hudtransplantation. I det væsentlige er lægemidlerne ifølge opfindelsen nyttige ved behandling af brandsår og liggesår.

En fordel ved lægemidlerne ifølge opfindelsen består i, at de foruden at have en gavnlig effekt på sårhelingsprocessen også har en effekt på de infektioner, som ofte forekommer under helingsprocessen. Sår behandlet med lægemidlerne ifølge opfindelsen vil være mindre udsat for eller vise øget resistens over for infektioner. Hvis de forekommer, vil sådanne infektioner være mindre voldsomme og kan overstås eller helbredes hurtigere.

Lægemidlerne ifølge opfindelsen kan med fordel anvendes ved behandlingen af ulcerende sår og er især anvendelig ved behandlingen af kronisk ulcerende sår. Sidstnævnte gør den foreliggende opfindelse endnu mere nyttig, idet der indtil idag ikke har eksisteret nogen fuldstændig tilfredsstillende behandling af sådanne sår.

Som et yderligere aspekt tilvejebringes ifølge opfindelsen et sårhelingspræparat, der som aktiv ingrediens indeholder en serotonin-antagonistisk forbindelse, som fortrinsvis er en forbindelse med formel (I) som defineret ovenfor og en såracceptabel bærer og om ønsket yderligere en eller flere aktive ingredienser såsom desinfektionsmidler, antibiotika, anti-inflammatoriske midler og lignende. Omhandlede sårhelingspræparater kan fremstilles ved i det væsentlige at følge fremgangsmåder anvendt indenfor teknikken til farmaceutisk formulering, for eksempel til fremstilling af pulvere ved grundigt at formale og blande bestanddelene eller til fremstilling af opløsninger ved at opløse den aktive ingrediens i et flydende medium ved omrystning eller omrøring, om ønsket ved højere temperaturer eller til fremstilling af halvflydende formuleringer ved at dispergere den aktive ingrediens i en halvflydende bærer eller ved lignende metoder.

Opfindelsen belyses i det følgende nærmere ved eksempler. Den i det følgende anvendte betegnelse Pluronic L 35® er et varemærke for en blokcopolymer indeholdende polyoxyethylen- og polyoxypropylenblokke.

A. PræparateksemplerEksempel 15 Blindpræparat (formulering 1):

propylenglykol	100,0 mg
hydroxypropylmethylcellulose	15,5 mg
vand	884,5 mg

10 Ingredienserne blandedes under intens omrøring.

Eksempel 23-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]ethyl]-2,4(1H,3H)-quinazolindion (ketanserin)0,25% (formulering 2):

15	3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]ethyl]-2,4(1H,3H)-quinazolindiontartrat	3,46 mg
	propylenglykol	99,0 mg
	hydroxypropylmethylcellulose	15,6 mg
20	vand	881,9 mg

Den aktive ingrediens ketanserintartrat sattes til vandet under kraftig omrøring, hvorefter de andre ingredienser tilsattes.

25 Eksempel 33-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]ethyl]-2,7-dimethyl-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-one 0,25% (formulering 3):

3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]ethyl]-2,7-dimethyl

4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on	2,5 mg
propylenglykol	99,0 mg
hydroxypropylmethylcellulose	15,6 mg
vand	881,9 mg

5

Eksempel 4

Ketanserin mikrofin	2%
Pluronic L 35®	90,5%
Glycerolmonostearat	7,5%

10

Fremstillingsmetode

Glycerolmonostearat og Pluronic L 35® indførtes i en dobbelvægget, kappeforsynet beholder og opvarmedes til ca. 65°C. Omrøring udførtes indtil en homogen, klar væske opnåedes. Denne klare væske afkøledes til ca. 40°C under forsigtig omrøring.

15 Herefter dannedes en let viskos, fedtet masse. Mens blandingen homogeniseredes, opsugedes ketanserin demæst i salven ved at evakuere beholderen. Homogenisering udførtes indtil ensartet fordeling af ketanserin i salven. Salven køledes yderligere til 20-25°C under forsigtig omrøring.

20 Eksempel 5

Ketanserin mikrofin	2%
Polyethylenglykol 400	78%
Polyethylenglykol 4000	20%

25 Fremstillingsmetode

Polyethylenglykol 4000 og polyethylenglykol 400 indførtes i en dobbelvægget, kappeforsynet beholder og opvarmedes til ca. 65°C. Omrøring udførtes indtil en homogen, klar væske opnåedes. Denne klare væske afkøledes til ca. 40°C under forsigtig omrøring. Herefter dannedes en let viskos, fedtet masse. Mens blandingen homoge-

niseredes, opsugedes ketanserinpulver dernæst i salven ved at evakuere beholderen. Homogenisering udførtes indtil ensartet fordeling af ketanserin i salven. Salven afkøledes yderligere til 20-25°C under forsigtig omrøring.

5 B. Farmakologiske eksempler

De nyttige sårhelingssegenskaber af forbindelserne med formel (I) belyses ved følgende forsøg.

Eksempel 6

10 Materialer og metoder

40 Wistar rotter af hankøn (gennemsnitlig legemsvægt 150 g) anvendtes. De inddeltes i fire grupper, der hver bestod af 10 dyr; kontrolgruppe, blindpræparat-gruppe, formulering 2-gruppe og formulering 3-gruppe. Efter etheranæstesi klippedes og desinficeredes dyrenes flanker. Sår frembragtes som følger: gennem en hudfold af den thorakale hud fjernedes to cirkulære hudlapper (1 cm diameter) ved hjælp af en punsel.

En daglig gentaget enkelt-behandling påbegyndtes en dag efter det kirurgiske indgreb. Hos alle grupper dappedes sår med en gazetampon vædet med et desinfektionsmiddel. Derefter vikledes enten en tør gazetampon (kontrolgruppe) eller en gazetampon dyppet i testformuleringen (formulering 1 (blindpræparat), 2 eller 3) omkring kroppen og fæstnedes med adhæsiv tape. Tilstedeværelse eller fravær af fuldstændig heling af sår 10 dage efter forsøgets start registreredes ved en blindbedømmelse.

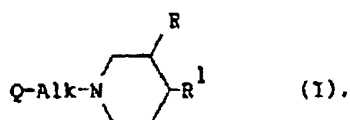
ResultaterTabel 15 Sårheling efter 10 dage

Behandlings- gruppe	Antal dyr	Antal heledede sår i forhold til det totale antal sår
10	<hr/>	
kontrol	10	5/20
formulering 1	10	10/20
formulering 2	10	15/20
15 formulering 3	10	14/20

Signifikant hurtigere sårheling viste sig ved sår behandlet med formulering 2 og 3 sammenlignet med kontrolsår og to blindpræparat-behandlede sår (formulering 1).

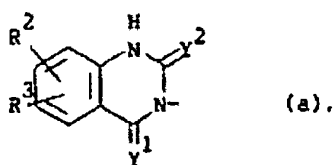
PATENTKRAV

1. Anvendelse til fremstilling af et lægemiddel til behandling af sår af en forbindelse med formlen



5

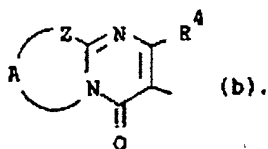
et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt eller en stereoisomer form deraf, hvori
 R er hydrogen eller C₁₋₆alkyl,
 Alk er C₁₋₄alkandiyl,
 Q er en gruppe med formlen



10

hvori Y¹ og Y² hver især er O eller S,
 R² er hydrogen, halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, CF₃, NO₂, cyano, hydroxy, (C₁₋₁₀alkylcarbonyl)oxy, amino, mono- og di(C₁₋₆alkyl)amino, (C₁₋₁₀alkylcarbonyl)amino, phenylmethoxy eller azido,

15 R³ er hydrogen eller halogen, eller Q er en gruppe med formlen



hvor R^4 er hydrogen eller C_{1-6} alkyl,

Z er -S-, -CH₂- eller -CR⁵=CR⁶-, hvor R⁵ og R⁶ hver især uafhængigt betegner hydrogen eller C_{1-6} alkyl, og A er en bivalent gruppe -CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH₂- eller -

CR⁷=CR⁸-, hvor R⁷ og R⁸ hver især uafhængigt betegner hydrogen, halogen, amino

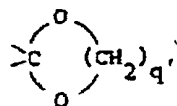
5 eller C_{1-6} alkyl,

R¹ er en gruppe med formlen



10 hvor Ar er phenyl eller phenyl substitueret med en aminogruppe og/eller 1, 2 eller 3 halogenatomer, og

hvor X er >C=O, >CH-OH, >CH-O-C(O)-R⁹, >CH₂, >C(OC₁₋₆alkyl)₂,

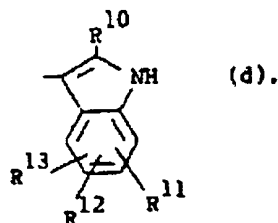


15 >C=N-OH eller >C=N-NH₂;

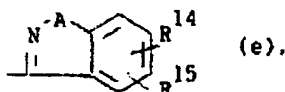
hvor R⁹ er hydrogen eller C_{1-6} alkyl, og

hvor q er 2 eller 3, eller

R¹ er en gruppe med formlen



hvor R^{10} er hydrogen eller C_{1-6} alkyl, R^{11} , R^{12} og R^{13} hver især uafhængigt betegner hydrogen eller halogen, eller R^1 er en gruppe med formlen



- 5 hvor A er O eller S , R^{14} og R^{15} hver især uafhængigt betegner hydrogen, halogen, hydroxy, C_{1-6} alkyloxy eller C_{1-6} alkyl.
2. Anvendelse ifølge krav 1, kendetegnet ved, at R^1 er en gruppe med formel (c).
- 10 3. Anvendelse ifølge krav 2, kendetegnet ved, at Q er en gruppe med formel (a), hvor Y^1 og Y^2 begge er oxygenatomer, og R^2 og R^3 begge er hydrogen, eller hvor Q er en gruppe med formel (b), hvor R^4 er methyl, Z er $-CR^5=CR^6-$, hvor R^5 og R^6 hver især uafhængigt betegner hydrogen eller methyl, A er $-CR^7=CR^8-$, hvor R^7 og R^8 hver især uafhængigt betegner hydrogen eller methyl, og hvor (X) i gruppen (c) er
- 15 $>C=O$, og Ar er halogensubstitueret phenyl.
4. Anvendelse ifølge krav 1, kendetegnet ved, at forbindelsen er 3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]ethyl]-2,4(1H,3H)-quinazolindion eller 3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]ethyl]-2,7-dimethyl-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-4-one.
- 20
5. Sårhelingspræparat kendetegnet ved, at det omfatter en såracceptabel bærer og som aktiv ingrediens en forbindelse udvalgt blandt gruppen af forbindelser med formlen (I) som defineret i et hvilket som helst af kravene 1-4.
- 25 6. Præparat ifølge krav 5, kendetegnet ved, at det er topisk anvendeligt.

7. Præparat ifølge krav 6, kendetegnet ved, at det er et pulver, en vandig eller olieagtig opløsning eller suspension eller en halvflydende formulering.
8. Præparat ifølge krav 7, kendetegnet ved, at det er en creme, en gelé, en pasta en
5 balsam eller en salve.
9. Sår-dæklag, kendetegnet ved, at det indeholder et sårhelende præparat ifølge et hvilket som helst af kravene 5-8.
- 10 10. Sår-dæklag ifølge krav 9, kendetegnet ved, at det er et plaster, en bandage, en forbindelse eller en gase, som er imprægneret eller stænket med et flydende, sårhelende præparat, eller strøet med et sårhelende faststofpræparat i pulverform, eller indsmurt, dækket eller coated med et halvflydende, sårhelende præparat.
- 15 11. Fremgangsmåde til fremstilling af et præparat ifølge krav 5 eller 8, kendetegnet ved, at den aktive ingrediens intimt blandes med bæreren og om ønsket med andre aktive ingredienser.
- 20 12. Fremgangsmåde til fremstilling af et sår-dæklag ifølge krav 10 eller 11, kendetegnet ved, at et sårhelingspræparat ifølge et hvilket som helst af kravene 5-8 bringes i kontakt med sår-dæklaget.