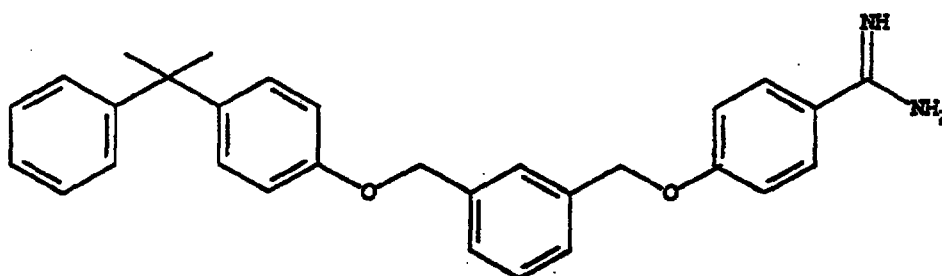


**Neue chemische Verbindung, ihre Herstellung und ihre
Verwendung als Arzneistoff**

Die Erfindung betrifft die Verbindung der Formel



(I)

Verwandte Verbindungen sind aus der WO 93/16036 bekannt. Sie werden als LTB₄-Antagonisten beschrieben und eignen sich zur therapeutischen Anwendung in den entsprechenden Indikationen.

Wie gefunden wurde, zeichnet sich die Verbindung der Formel I durch vielfältige Anwendungsmöglichkeiten auf therapeutischem Gebiet aus. Hervorzuheben sind solche Anwendungsmöglichkeiten, für welche die LTB₄-rezeptorantagonistischen Eigenschaften eine Rolle spielen. Hier sind insbesondere zu nennen:

Arthritis, Asthma, chronische obstruktive Lungenerkrankungen, etwa chronische Bronchitis, Psoriasis, Colitis ulcerosa, durch nichtsteroidale Antiphlogistika induzierte Gastro- oder Enteropathie, Alzheimer-Krankheit, Schock, Reperfusionsschäden/Ischämien, Atherosklerose, Multiple Sklerose.

Auch lassen sich mit der neuen Verbindung Krankheiten oder Zustände behandeln, bei denen die Passage von Zellen aus dem Blut über das vaskuläre Endothelium in das Gewebe von Bedeutung ist (etwa Metastasis) oder Krankheiten und Zustände, bei denen die Kombination des LTB₄ oder eines anderen Moleküls (beispielsweise 12-HETE) mit

dem LTB₄-Rezeptor einen Einfluß auf die Zell-Proliferation hat (etwa chronische myelozytische Leukämie).

Die neue Verbindung kann auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen angewendet werden, etwa solchen, die für dieselben Indikationen Verwendung finden, oder z.B. mit Antiallergika, Sekretolytika, β_2 -Adrenergika, inhalativ anwendbaren Steroiden, Antihistaminika und/oder PAF-Antagonisten. Die Verabreichung kann topisch, oral, transdermal, nasal, parenteral oder inhalativ erfolgen.

Die therapeutische oder prophylaktische Dosis ist von dem Körpergewicht des Patienten sowie von der Beschaffenheit und Ernsthaftigkeit des Krankheitszustandes abhängig. Bei oraler Anwendung liegt die Dosis zwischen 10 und 500 mg, vorzugsweise zwischen 20 und 250 mg. Bei inhalativer Anwendung werden dem Patienten zwischen etwa 0,5 und 25, insbesondere zwischen 2 und 20 mg Wirkstoff zugeführt.

Die neuen Verbindungen können in üblichen Zubereitungen verabreicht werden, etwa als Tabletten, Dragées, Kapseln, Oblaten, Pulver, Granulate, Lösungen, Emulsionen, Sirupe, Inhalationsaerosole, Salben, Suppositorien.

Die nachsteh. den Beispiele zeigen einige Möglichkeiten für die Formulierung der Darreichungsformen.

Formulierungsbeispiele

1. Tabletten

Zusammensetzung:

Wirkstoff gemäß der Erfindung	20 Gew.-Teile
Stearinsäure	6 Gew.-Teile
Traubenzucker	474 Gew.-Teile

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Tabletten von 500 mg Gewicht verarbeitet. Gewünschtenfalls kann der Wirkstoffgehalt erhöht oder vermindert und die Traubenzuckermenge entsprechend vermindert oder erhöht werden.

2. Suppositorien

Zusammensetzung:

Wirkstoff gemäß der Erfindung	100 Gew.-Teile
Laktose, gepulvert	45 Gew.-Teile
Kakao-Butter	1555 Gew.-Teile

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Suppositorien von 1,7 g Gewicht verarbeitet.

3. Inhalationspulver

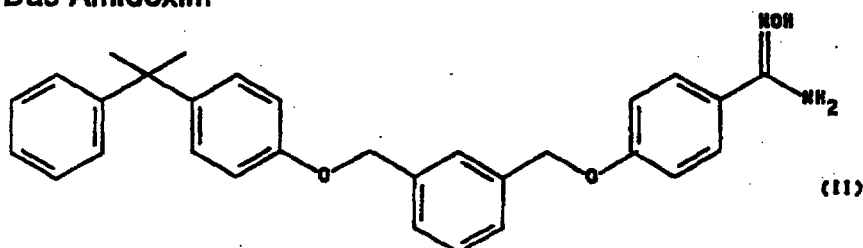
Mikronisiertes Wirkstoffpulver (Verbindung der Formel I; Teilchengröße ca. 0,5 bis 7 μm) werden in einer Menge von 5 mg gegebenenfalls unter Zusatz mikronisierter Lactose in Hartgelatinekapselform abgefüllt. Das Pulver wird aus üblichen Inhalationsgeräten, z.B. gemäß DE-A 3 345 722, inhaliert.

Die neue Verbindung zeigt im Vergleich zu den bekannten LTB₄-Antagonisten eine überraschend überlegene Wirksamkeit. Dies kommt beispielsweise im Untersuchungsergebnis bei der LTB₄-induzierten Neutrophilen-Akkumulation am Mäuseohr zum Ausdruck. Der erhaltene ED₅₀-Wert von 0,05 mg/kg ist weitaus niedriger als die für strukturell ähnliche Verbindungen gefundenen Werte

Die neue Verbindung kann üblichen Methoden hergestellt werden:

Verfahren 1

Das Amidoxim



wird katalytisch hydriert.

Die Reaktion wird zweckmäßig in einem polaren Lösungsmittel wie Ethanol, Eisessig oder Dimethylformamid bei Raumtemperatur bis 60°C und bei Normaldruck bis 5 bar durchgeführt.

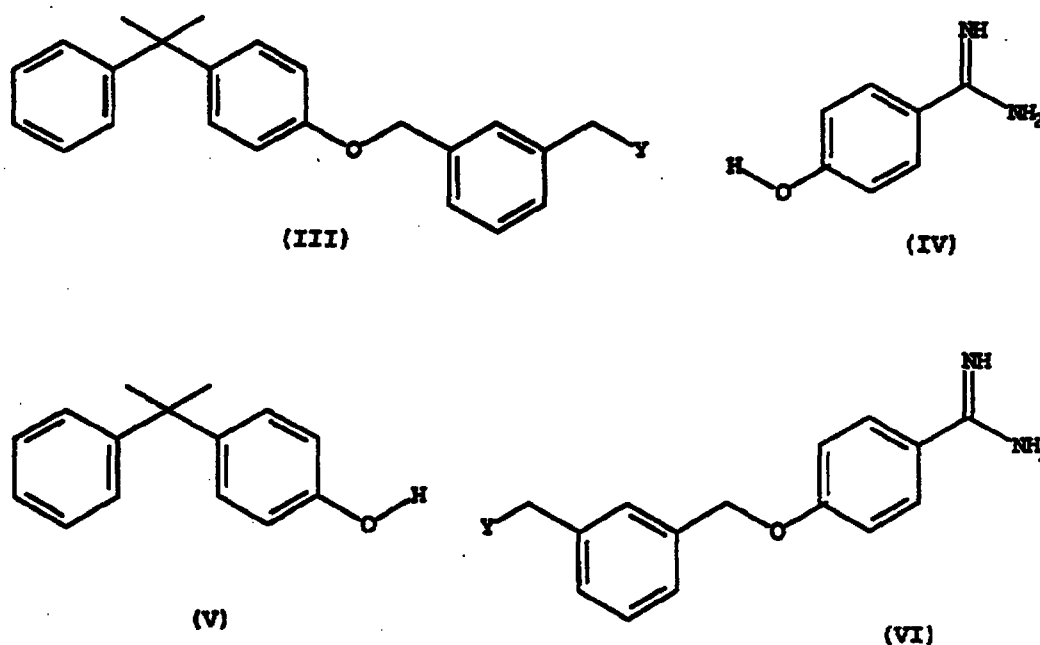
Als Katalysatoren werden Raney-Nickel oder Platin verwendet.

Das als Ausgangsstoff benutzte Amidoxim wird beispielsweise durch Umsetzung des entsprechenden Nitrils mit Hydroxylamin erhalten.

Verfahren 2

Die Verbindung I kann auch aus Partialstrukturen mit schon vorhandener Amidgruppe hergestellt werden.

Eine Verbindung der Formel III wird mit dem Phenol der Formel IV umgesetzt oder das Phenol der Formel V mit einer Verbindung der Formel VI:



(Y = Halogen, bevorzugt Chlor, Brom; -O-SO₂-R₂; R₂ = Alkyl, Aryl)

Die Umsetzung erfolgt in polaren Lösungsmitteln wie Acetonitril, Dimethylformamid und Ethanol bei Temperaturen von 60 bis 120°C in

Gegenwart einer Base wie beispielsweise Natriummethylat oder Kaliumcarbonat.

Die Alkylreste R_2 sind in der Regel solche Reste mit bis zu 6 C-Atomen
Als Aryl wird bevorzugt Phenyl oder TolyI verwendet.

Nachstehend wird die Herstellung der neuen Verbindung näher beschrieben.

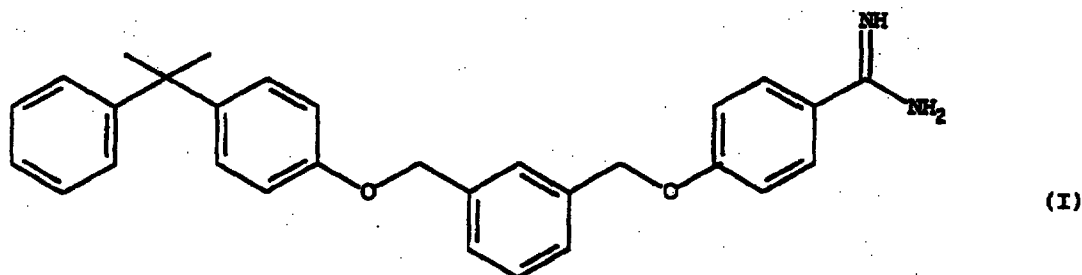
Verfahrensbeispiel

Beispiel 1

110,0 g (4-{3-[4-(1-Methyl-1-phenylethyl)-phenoxy-methyl]-benzyloxy}-phenyl)-carbaldoxim-hydrochlorid, herstellbar aus (4-{3-[4-(1-Methyl-1-phenylethyl)-phenoxy-methyl]-benzyloxy}-phenyl)-carbonitril mit Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumcarbonat in siedendem Wasser-Ethanol-Gemisch (1:7), wird mit 2100 ml Methanol in Gegenwart von 1 Eßlöffel Raney-Nickel bei Raumtemperatur in etwa drei Stunden hydriert. Der Katalysator wird abgesaugt und die Lösung über Kieselgur filtriert. Das Methanol wird abdestilliert, der Rückstand in 2000 ml Essigester aufgenommen und zweimal mit je 500 ml Wasser extrahiert. Der Essigester wird abdestilliert und der Rückstand aus 300 ml Ethanol umkristallisiert. Das Produkt wird in 200 ml Ethanol heiß gelöst und über Nacht langsam auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Kristalle werden abgesaugt, mit 50 ml kaltem Ethanol nachgewaschen und getrocknet. Ausbeute: 69 g; Schmelzpunkt 160°C.

Patentansprüche

1. Als neue Verbindung das Benzamidin der Formel



als freie Base und in Form von Säureadditionssalzen.

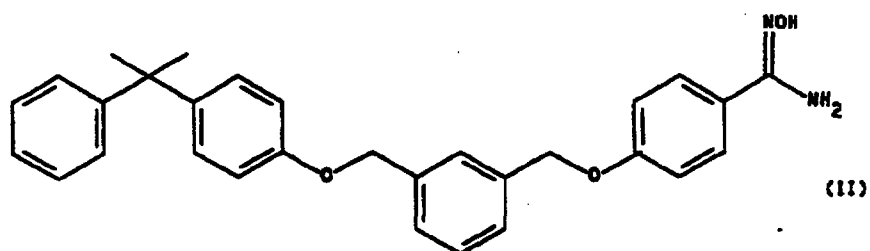
2. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindung I neben in der Galenik gebräuchlichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
3. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen entzündliche und/oder allergische Vorgänge eine Rolle spielen, insbesondere Arthritis, Asthma, chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen, Psoriasis, Colitis ulcerosa, Alzheimer-Krankheit, Schock, Atherosklerose, Multiple Sklerose, und zur Behandlung einer durch nichtsteroidale Antiphlogistika induzierten Gastropathie sowie bei Metastasis und chronischer myelozytischer Leukämie.
4. Verwendung einer wirksamen Dosis der Verbindung nach Anspruch 1 zur Behandlung von Krankheiten, bei denen LTB₄-rezeptorantagonistische Verbindungen eingesetzt werden können.
5. Verwendung einer wirksamen Dosis einer Verbindung nach Anspruch 1 für die Behandlung von Krankheiten, bei denen entzündliche und/oder allergische Vorgänge eine Rolle spielen, insbesondere Arthritis, Asthma, chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen, Psoriasis, Colitis ulcerosa, Alzheimer-Krankheit, Schock, Atherosklerose, Multiple Sklerose, und zur Behandlung einer durch nichtsteroidale Antiphlogistika



induzierten Gastropathie sowie bei Metastasis und chronischer myelozytischer Leukämie.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

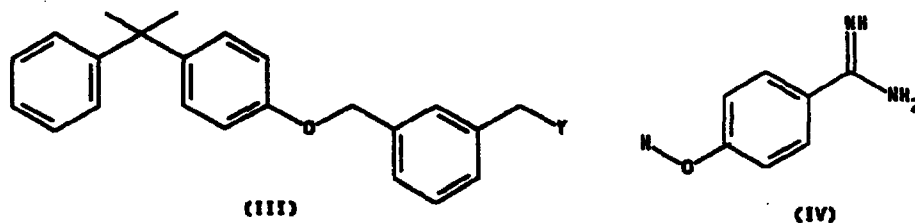
a) das Amidoxim der Formel



katalytisch hydriert

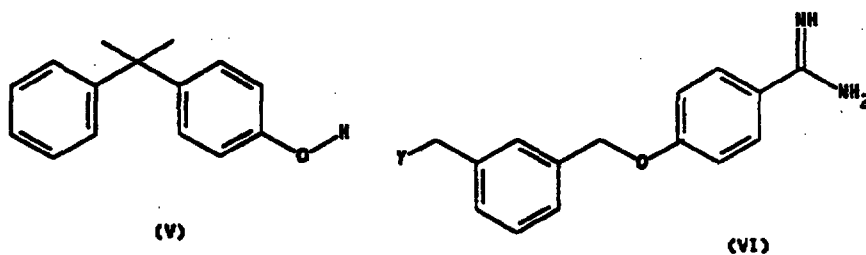
oder daß man

b) eine Verbindung der Formel III mit dem Phenol der Formel IV



oder

ein Phenol der Formel V mit einer Verbindung der Formel VI

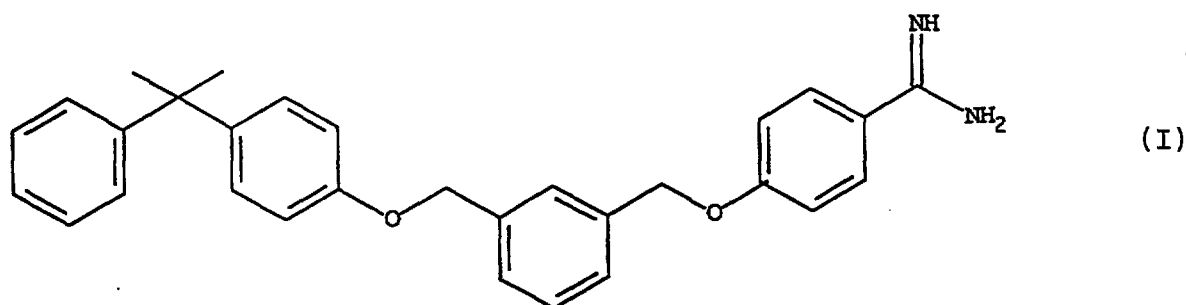


umsetzt.



New chemical compound, the preparation thereof
and its use in pharmaceutical compositions

The invention relates to the compound of formula



Related compounds are known from WO 93/16036. They are described as LTB_4 -antagonists and are suitable for therapeutic use in the corresponding indications.

It has been found that the compound of Formula I is characterised by its versatility in the therapeutic field. Particular mention should be made of those possible applications for which the LTB_4 -receptor-antagonistic properties come into play. Examples include, in particular: arthritis, asthma, chronic obstructive lung diseases, such as chronic bronchitis, psoriasis, ulcerative colitis, gastro- or enteropathy induced by non-steroidal antiphlogistics, Alzheimer's disease, shock, reperfusion damage/ischaemia, atherosclerosis and multiple sclerosis.

The new compounds may also be used to treat diseases or conditions in which the passage of cells from the blood through the vascular endothelium into tissue is of importance (such as metastasis) or diseases and conditions in which the combination of LTB_4 or another molecule (for example 12-HETE) with the LTB_4 -receptor influences cell proliferation (such as chronic myelocytic leukaemia).

The new compound may also be used in conjunction with other active substances, e.g. those which are used for the same indications or, for example, with antiallergics, secretolytics, β_2 -adrenergics, steroids administered by inhalation, antihistamines and/or PAF-antagonists. The substances may be administered topically, orally, transdermally, nasally, parenterally or by inhalation.

The therapeutic or prophylactic dose depends not only on the body weight of the patient, but also on the nature and gravity of the condition. For oral use the dose is between 10 and 500 mg, preferably between 20 and 250 mg. For inhalation a dosage of between 0.5 and 25, preferably between 2 and 20 mg of active substance is delivered to the patient.

The new compounds may be administered in conventional preparations, e.g. as plain or coated tablets, capsules, lozenges, powders, granules, solutions, emulsions, syrups, inhalation aerosols, ointments or suppositories.

The Examples which follow illustrate some possible formulations for the preparations.

Examples of formulations

1. Tablets

Composition:

Active substance according to the invention	20 parts by weight
Stearic acid	6 parts by weight
Glucose	474 parts by weight

The ingredients are processed in the usual way to form tablets weighing 500 mg. If desired, the content of active substance may be increased or reduced and the quantity of glucose increased or reduced accordingly.

2. Suppositories

Composition:

Active substance according to the invention	100 parts by weight
Powdered lactose	45 parts by weight
Cocoa butter	1555 parts by weight

The ingredients are processed in the usual way to form suppositories weighing 1.7 g.

3. Inhalation powder

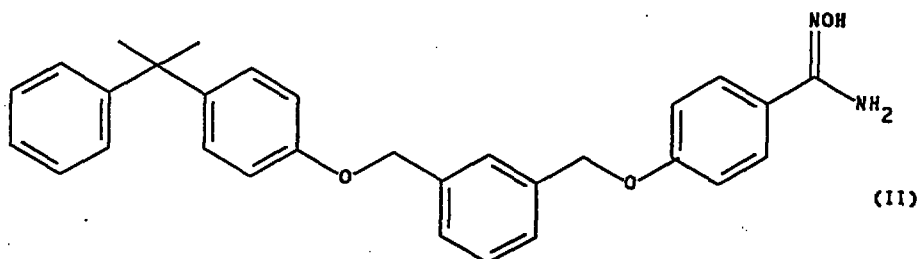
Micronised powdered active substance (Compound of formula 1; particle size of about 0.5 to 7 μm) is packed into hard gelatine capsules in a quantity of 5 mg, optionally with the addition of micronised lactose. The powder is inhaled from conventional inhalers, e.g. according to DE-A 33 45 722.

The new compound exhibits a surprisingly superior effect, compared with the known LTB_4 -antagonists. This is illustrated, for example, in the test results on the LTB_4 -induced accumulation of neutrophils in the mouse's ear. The ED_{50} value of 0.05 mg/kg obtained is far lower than the values found for structurally similar compounds.

The new compound may be prepared by conventional methods:

Method 1

The amidoxime



is catalytically hydrogenated.

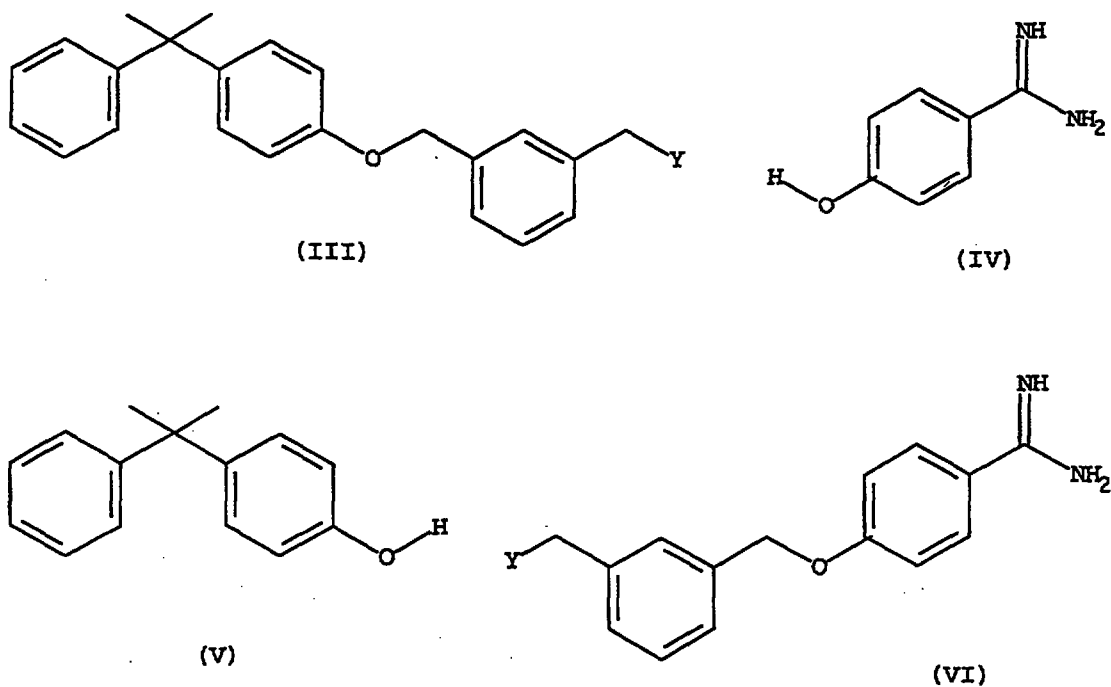
The reaction is conveniently carried out in a polar solvent such as ethanol, glacial acetic acid or dimethylformamide at temperatures from ambient temperature up to 60°C and at pressures from normal pressure up to 5 bar. Raney nickel or platinum may be used as catalyst.

The amidoxime used as starting material is obtained, for example, by reacting the corresponding nitrile with hydroxylamine.

Method 2

Compound I may be prepared from partial structures in which an amidine group is already present.

A compound of formula III is reacted with the phenol of formula IV or the phenol of formula V is reacted with a compound of formula VI:



(wherein Y = halogen, preferably chlorine or bromine, or -O-SO₂-R₂, wherein R₂ = alkyl, aryl).

The reaction is carried out in polar solvents such as

acetonitrile, dimethylformamide and ethanol at temperatures of 60 to 120°C in the presence of a base such as, for example, sodium methoxide or potassium carbonate.

The alkyl groups R_2 are usually groups with up to 6 carbon atoms. Aryl is preferably phenyl or tolyl.

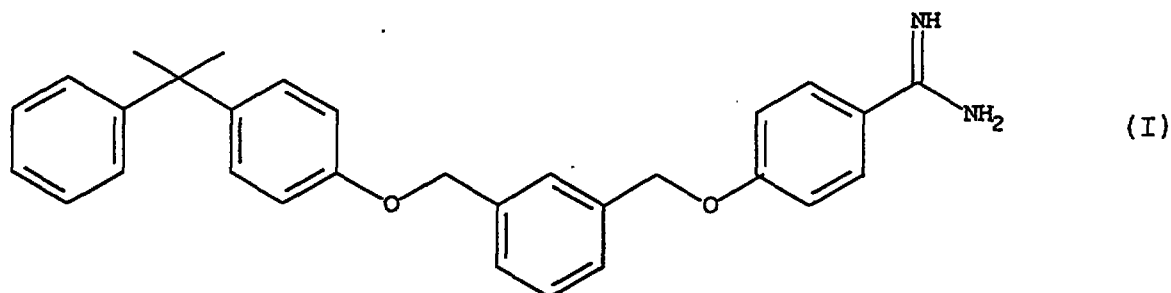
The preparation of the new compound is described in more detail hereinafter.

Example of methodExample 1

110.0 g of (4-{3-[4-(1-methyl-1-phenylethyl)-phenoxy]methyl}-benzyloxy)phenyl)-carbaldoxime hydrochloride, prepared from (4-{3-[4-(1-methyl-1-phenylethyl)-phenoxy]methyl}-benzyloxy)-phenyl)-carbonitrile with hydroxylamine hydrochloride and sodium carbonate in a boiling water/ethanol mixture (1:7), is hydrogenated in 2100 ml of methanol in the presence of 1 teaspoonful of Raney nickel at ambient temperature in about 3 hours. The catalyst is removed by suction filtration and the solution is filtered over silica gel. The methanol is distilled off, the residue is taken up in 2000 ml of ethyl acetate and extracted twice with 500 ml of water. The ethyl acetate is distilled off and the residue is recrystallised from 300 ml of ethanol. The product is dissolved in 200 ml of hot ethanol and slowly cooled overnight to ambient temperature. The crystals are collected by suction filtration, washed with 50 ml of cold ethanol and dried. Yield: 69 g; melting point 160°C.

Patent Claims

1. As a new compound, the benzamidine of formula



as a free base and in the form of acid addition salts.

2. Pharmaceutical compositions, characterised in that they contain the compound of formula (I) in association with pharmacologically acceptable galenic excipients and/or carriers.

3. Use of the compound according to claim 1 in the preparation of pharmaceutical compositions for treating diseases which involve inflammatory and/or allergic processes, particularly arthritis, asthma, chronic obstructive lung disease, psoriasis, ulcerative colitis, Alzheimer's disease, shock, atherosclerosis, multiple sclerosis, and for treating gastropathy induced by non-steroidal antiphlogistics and in metastasis and chronic myelocytic leukaemia.

4. Use of an effective dose of the compound according to claim 1 for treating diseases in which LTB₄-receptor antagonistic compounds may be used.

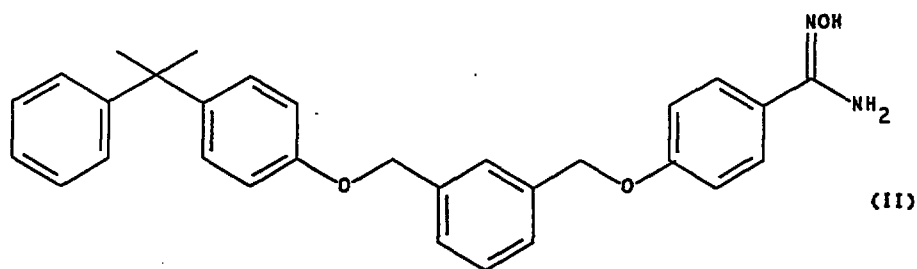
5. Use of an effective dose of a compound according to claim 1 for the treatment of diseases in which inflammatory and/or allergic processes are involved, particularly arthritis, asthma, chronic obstructive lung disease, psoriasis, ulcerative colitis, Alzheimer's disease, shock, atherosclerosis, multiple sclerosis, and for treating gastropathy induced by non-steroidal antiphlogistics and in



metastasis and chronic myelocytic leukaemia.

6. A process for preparing the compound according to claim 1, characterised in that

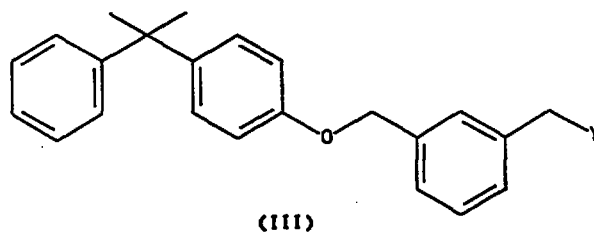
a) the amidoxime of formula



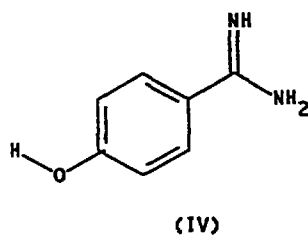
is catalytically hydrogenated

or

b) a compound of formula III

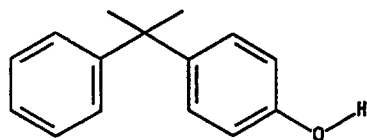


is reacted with the phenol of formula IV



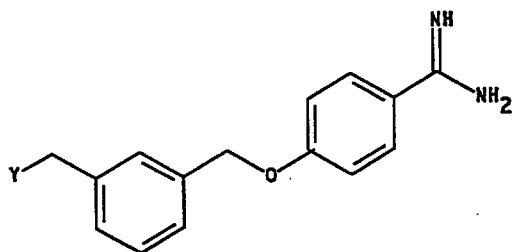
or

a phenol of formula V



(V)

is reacted with a compound of formula VI

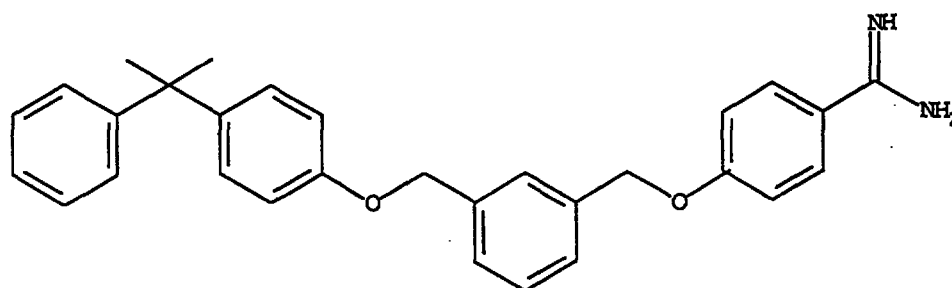


(VI)



Abstract

The new compound of formula



(I)

may be prepared by conventional methods and used therapeutically as an LTB₄-receptor antagonist.