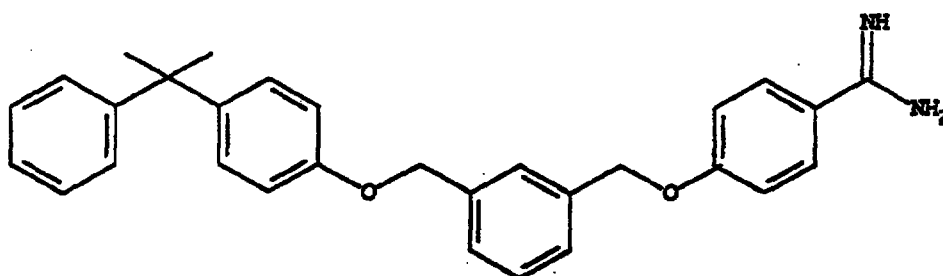


**Neue chemische Verbindung, ihre Herstellung und ihre
Verwendung als Arzneistoff**

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

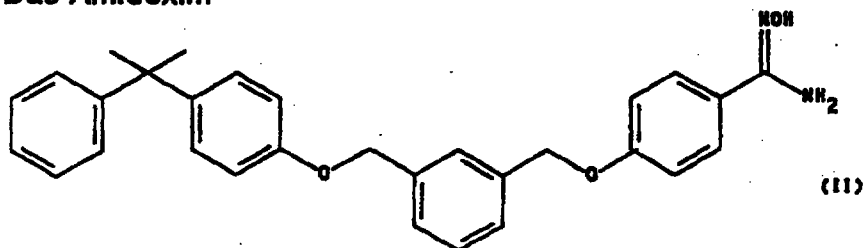
Mikronisiertes Wirkstoffpulver (Verbindung der Formel I; Teilchengröße ca. 0,5 bis 7 μm) werden in einer Menge von 5 mg gegebenenfalls unter Zusatz mikronisierter Lactose in Hartgelatinekapselform abgefüllt. Das Pulver wird aus üblichen Inhalationsgeräten, z.B. gemäß DE-A 3 345 722, inhaliert.

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.

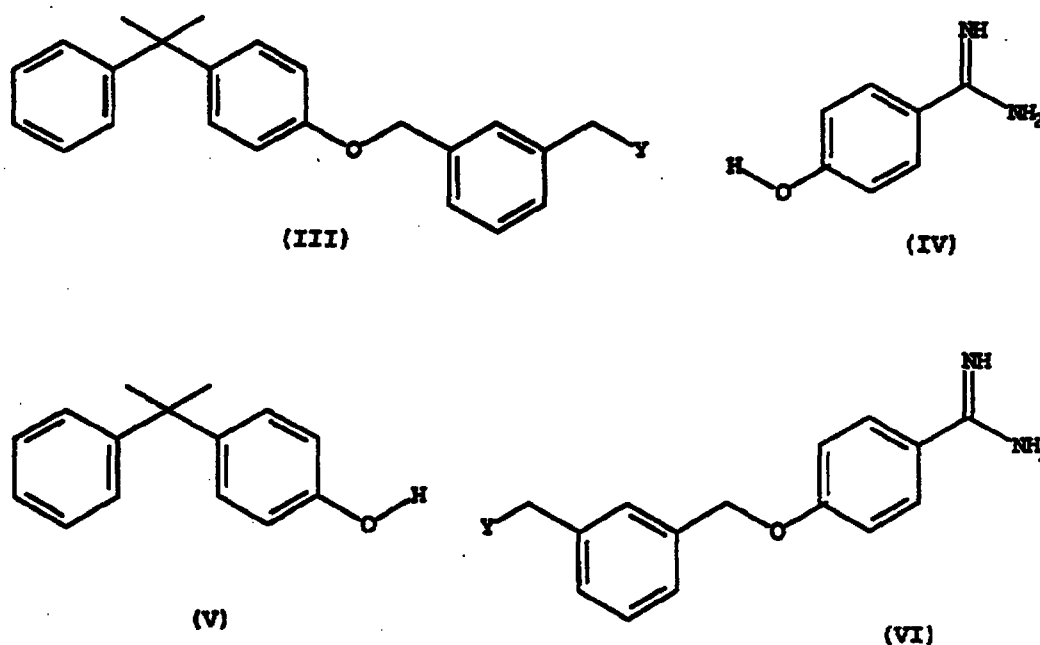
Als Katalysatoren werden Raney-Nickel oder Platin verwendet.

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.

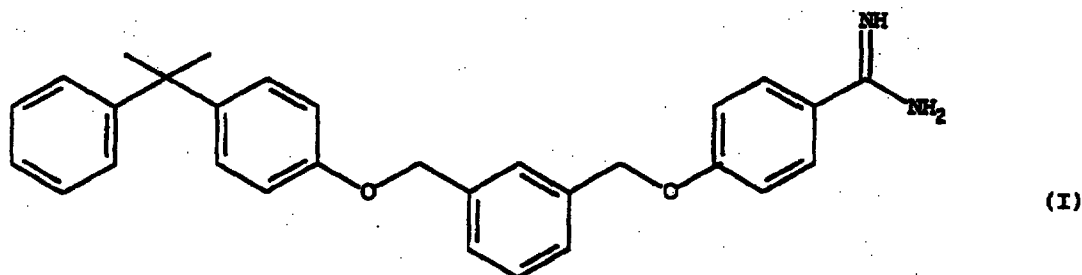
Verfahrensbeispiel

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.

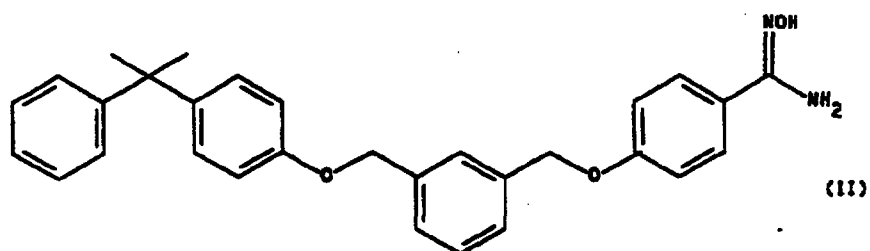
2. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindung I neben in der Galenik gebräuchlichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
3. Verwendung der Verbindung nach Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen entzündliche und/oder allergische Vorgänge 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

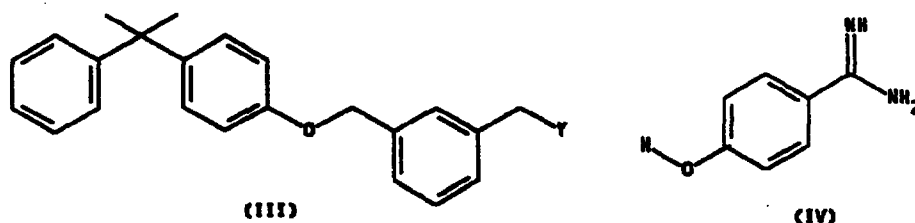
a) das Amidoxim der Formel



katalytisch hydriert

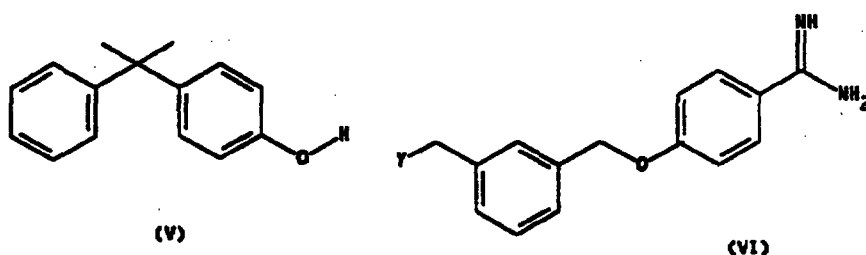
oder daß man

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.

