(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 279 521**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/4168 (2006.01)
C07D 233/50 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **96914912 .9**
(86) Fecha de presentación : **13.04.1996**
(87) Número de publicación de la solicitud: **0821585**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **04.02.1998**

(54) Título: **Uso de agonistas α_{1L} para el tratamiento de la incontinencia urinaria.**

(30) Prioridad: **20.04.1995 DE 195 14 579**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.08.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.08.2007

(73) Titular/es:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG.
Binger Strasse 173
55218 Ingelheim am Rhein, DE

(72) Inventor/es: **Esser, Franz;**
Staehle, Helmut;
Luettke, Sven;
Muramatsu, Ikunobu;
Kitagawa, Hisato y
Uchida, Shuji, M., D.

(74) Agente: **Isern Jara, Jorge**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Uso de agonistas α_{1L} para el tratamiento de la incontinencia urinaria.

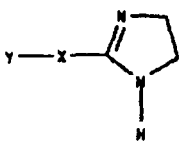
La presente invención se refiere al uso de agonistas selectivos de α_{1L} para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la incontinencia urinaria, en especial de la incontinencia de estrés.

La causa de la incontinencia de estrés en las mujeres es por lo generar una debilidad de la base de la pelvis, p.ej. después de varios partos difíciles. Sin embargo, puede deberse también a trastornos de inervación de la base de la pelvis, a una uretra congénitamente demasiado corta o, en casos aislados, a lesiones operativas del esfínter. La disminución del nivel de estrógeno en los años posteriores a la menopausia favorece también la incontinencia de estrés.

Se denomina incontinencia de estrés la pérdida repentina de orina, provocada por una incompetencia de vaciado de la vejiga por mecanismos inadvertidos actúan sobre la misma en caso de surgir aumentos de presión intraabdominal causados por la tos, la presión, los estornudos, el levantamiento de pesos, etc.

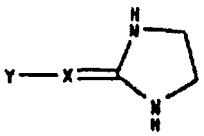
De modo sorprendente se ha observado que el subtipo α_{1L} de receptor adrenérgico tiene una influencia significativa sobre el mecanismo de continencia de la tonificación del uréter.

La invención se refiere al uso de agonistas selectivos de adrenoceptores α_{1L} para el tratamiento de la incontinencia urinaria, en especial la incontinencia de estrés, o bien para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la incontinencia urinaria, en especial de la incontinencia de estrés. Es de un interés especial el uso de las aminoimidazolinas de la fórmula general



I

o



I'

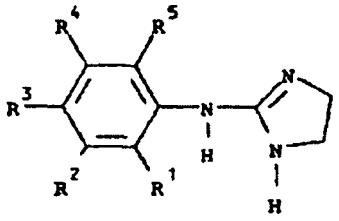
así como de sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles.

En la fórmula general I,

Y significa un resto fenilo o naftilo eventualmente sustituido y

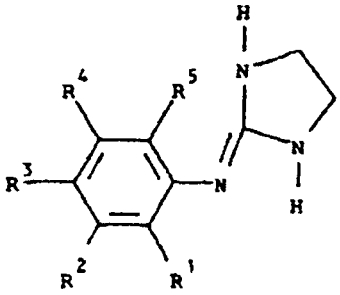
X es -NH.

Para este uso son preferidas las imidazolinas de la fórmula general



Ib

o bien las imidazolidinas de la fórmula general



II

en las que

R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 con independencia entre sí tienen el significado que se define a continuación:

hidrógeno, alquilo C_1-C_6, con preferencia alquilo C_1-C_4, con preferencia especial metilo; cicloalquilo C_3-C_6, con preferencia ciclopropilo; alcoxi C_1-C_6, con preferencia alcoxi C_1-C_4, con preferencia especial metoxi; halógeno, con preferencia cloro o bromo, CF_3, $-OCF_3$ o $-NR^6R^7$ en el que

R^6 es hidrógeno, cicloalquilo C_3-C_6, alquilo C_1-C_6, con preferencia alquilo C_1-C_4, con preferencia especial metilo; o acilo C_2-C_4, con preferencia especial acetilo;

R^7 es hidrógeno, cicloalquilo C_3-C_6, con preferencia ciclopropilo; alquilo C_1-C_6, con preferencia alquilo C_1-C_4, con preferencia especial metilo; o acilo C_2-C_4, con preferencia especial acetilo;

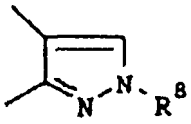
o

R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 eslabones, que puede contener hasta dos heteroátomos más, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, cada átomo de nitrógeno adicional puede estar sustituido por alquilo C_1-C_4, con preferencia por metilo;

o bien R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno forman un resto ftalimido;

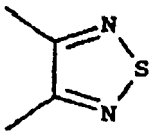
o bien

R^1 y R^2 forman, juntos, un pirazol fusionado de la fórmula



en la que R^8 significa alquilo C_1-C_3, con preferencia metilo;

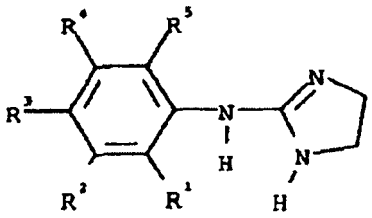
o un tiadiazol fusionado de la fórmula



en la que R^3, R^4 y R^5 tienen los significados definidos antes y significan con preferencia hidrógeno, así como sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles.

Las fórmulas I y I' o bien Ib y II constituyen estructuras tautómeras equivalentes. La presentación de una estructura de este tipo (p.ej. la Ib) incluye en cada caso a las demás (p.ej. la II).

Es también preferido el uso de imidazolinas de la fórmula general Ib



Ib

en la que

R^1 es hidrógeno, etilo, metilo, flúor, cloro, bromo o CF_3,

R^2 es metilo, flúor, cloro, bromo o $-NR^6R^7$, en el que

R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4, con preferencia metilo; acilo C_2-C_4, con preferencia acetilo y

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4, con preferencia metilo; acilo C_2-C_4, con preferencia acetilo,

o bien

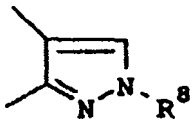
R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno, forman un resto ftalimido;

R^3 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1-C_4, con preferencia metilo; NH_2 o ciclopropilo;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4, con preferencia metilo; flúor, cloro, bromo o CF_3;

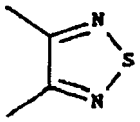
R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4, con preferencia etilo o metilo; flúor, cloro, bromo o CF_3;

R^1 y R^2 forman, juntos, un pirazol fusionado de la fórmula



en la que R^8 significa metilo;

o un tiadiazol fusionado de la fórmula



en la que R^3, R^4 y R^5 tienen los significados definidos antes y significan con preferencia hidrógeno; en especial aquellos, en los que

R^1 es hidrógeno o metilo;

R^2 es metilo, cloro, CF_3, NH_2 o $N(CH_3)_2$;

R^3 es hidrógeno, metilo, cloro o bromo;

R^4 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno, metilo, metoxi, cloro o bromo.

Son también preferidos los compuestos según la reivindicación 4.

Cabe destacar en especial el uso de:

la 2-(3-dimetilamino-2-metilfenilimino)imidazolidina,

la 2-(6-bromo-3-dimetilamino-2-metilfenilimino)imidazolidina,

la 2-(5-amino-2-cloro-4-metilfenilimino)-imidazolidina,

la 2-(3-amino-2-metilfenilimino)-imidazolidina o

la 2-(2-cloro-5-trifluormetilfenilimino)-imidazolidina.

Como ejemplos heterocíclicos del resto NR^6R^7 cabe mencionar:

el pirrol, la Δ^2-pirrolina, la Δ^3-pirrolina, el tetrahidropirrol, la pirrolidina, la pirrolidinona, el imidazol, la imidazolina, el 1,3-tiazol, la piperidina, la piperazina, la 4-(alquil C_1-C_4)-piperazina, la (alquil C_1-C_4)piperazina, la 2,5-dicetopiperazina, con preferencia la N-metilpiperazina, la morfolina, la tiomorfolina, el ftalimido, el succinimido.

En el sentido de la presente invención se entienden por alquilo, incluso cuando son parte integrante de otros restos, se entienden los grupos alquilo ramificados o no ramificados de 1 a 6 átomos de carbono, a título de ejemplo cabe mencionar al metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, iso-butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, neo-pentilo, hexilo e iso-hexilo.

Se entiende por cicloalquilo en general un resto hidrocarburo saturado cíclico de 3 a 6 átomos de carbono, que eventualmente puede estar sustituido por un átomo de halógeno o por varios átomos de halógeno, un grupo hidroxi, un grupo alquilo, con preferencia metilo, que pueden ser iguales o diferentes. Como ejemplos cabe mencionar al ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo.

Algunas de las imidazolinas definidas con la fórmula general Ib son nuevas. La invención, pues, se refiere también a nuevas 2-fenilimino-imidazolidinas sustituidas, según la reivindicación 9, a su utilización como medicamentos así como a un procedimiento para su obtención.

Las 2-(fenilimino)-imidazolidinas, su obtención y su utilización como medicamentos son conocidas, p.ej. por los documentos DE-OS-19 29 950 y 23 16 377, en los que resaltan las propiedades reductoras de la presión sanguínea de los compuestos en ellos descritos.

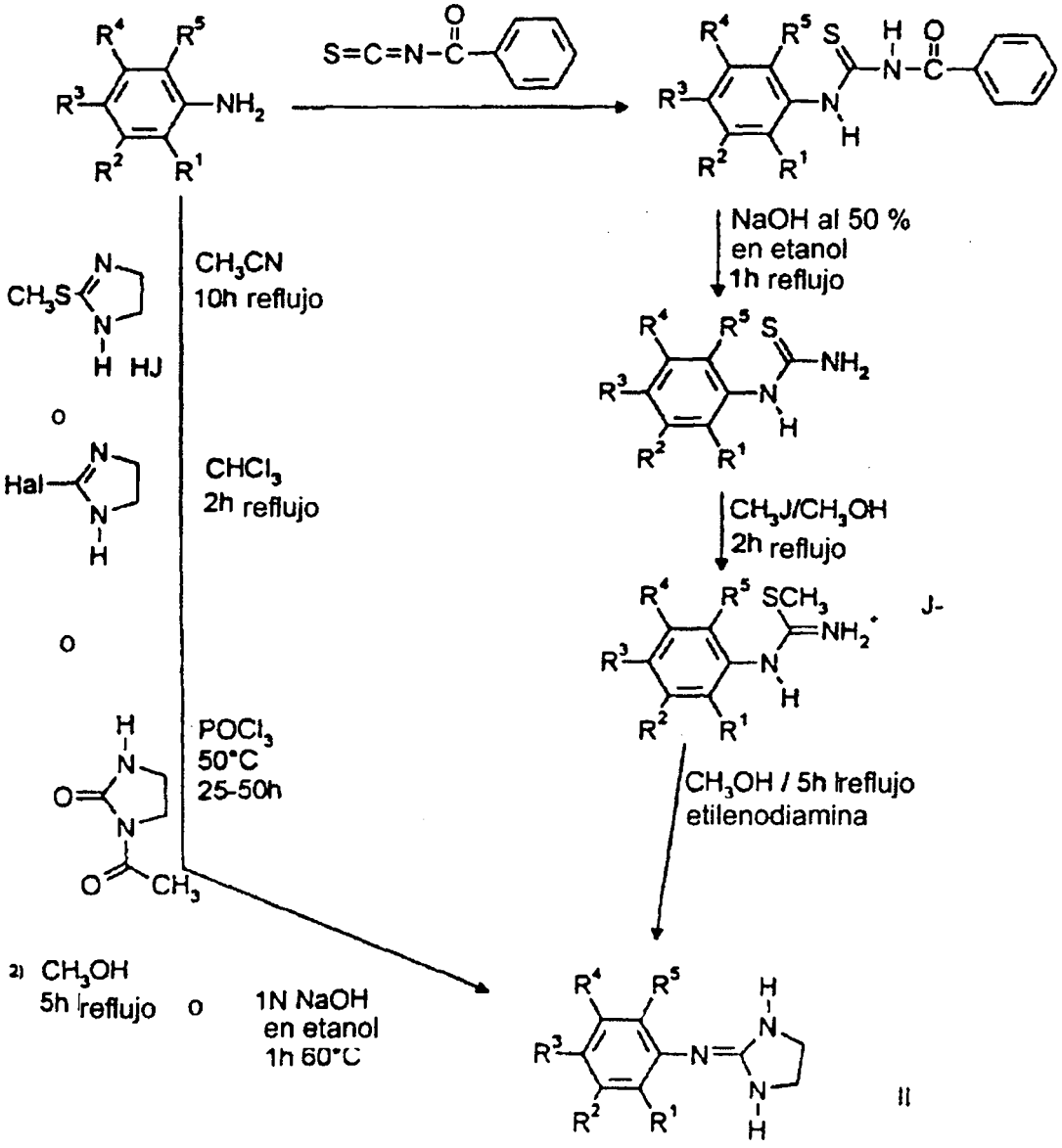
Cabe destacar sobre todo por ejemplo:

la 2-(3-dimetilamino-2-metilfenilimino)imidazolidina y

la 2-(6-bromo-3-dimetilamino-2-metilfenilimino)imidazolidina.

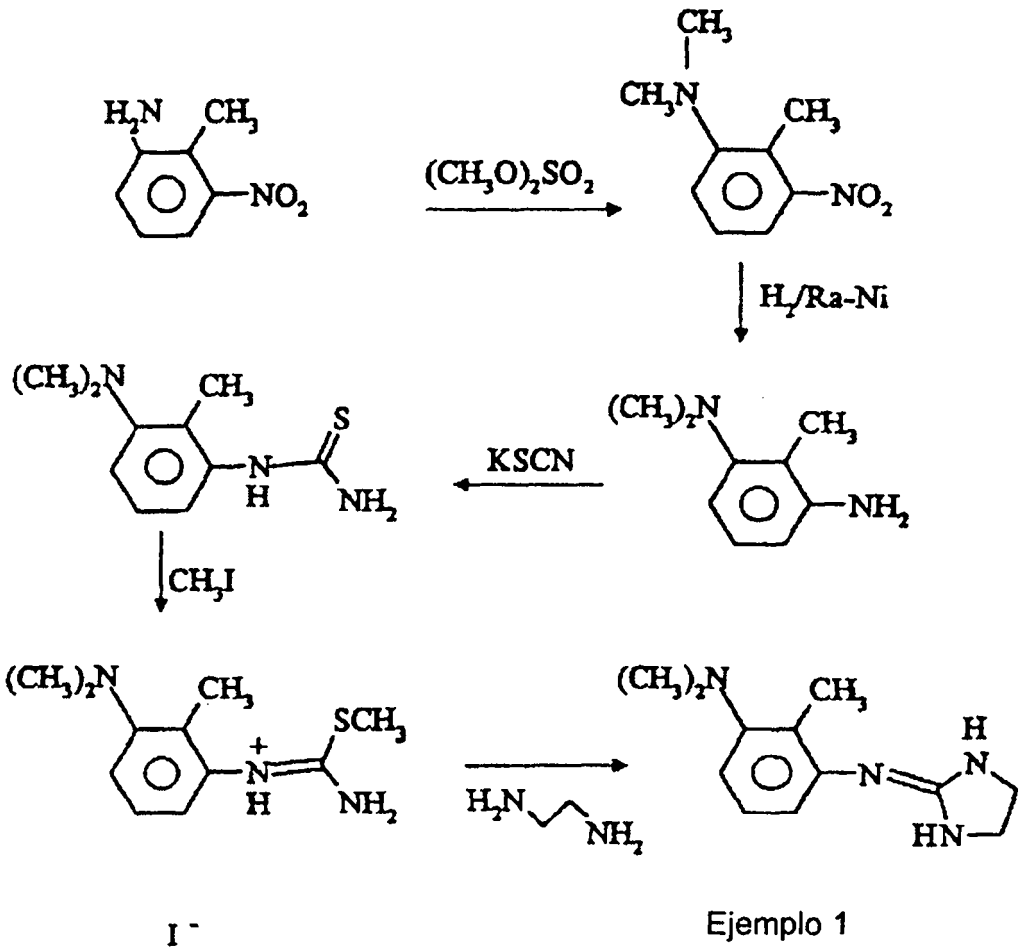
Los compuestos de las fórmulas generales I y II pueden obtenerse por métodos similares a los ya conocidos del estado de la técnica. Una selección de los procedimientos preferidos se representa en los siguientes esquemas de síntesis, ilustrados con ejemplos concretos.

Esquema de síntesis I



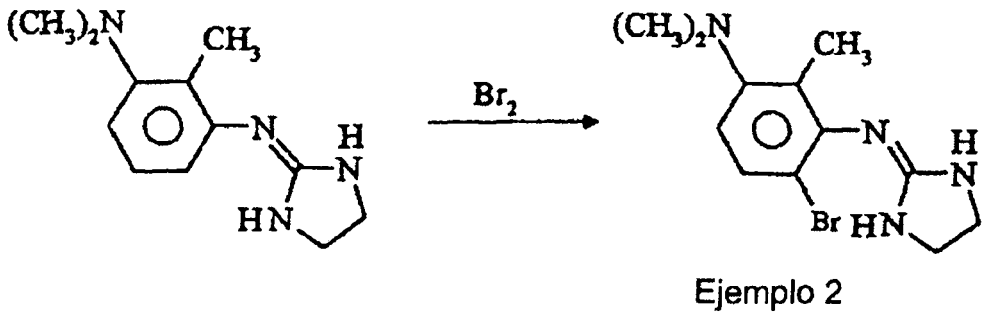
Mediante ejemplos concretos se ilustran los procedimientos preferidos de obtención de los compuestos de la invención.

Esquema de síntesis II

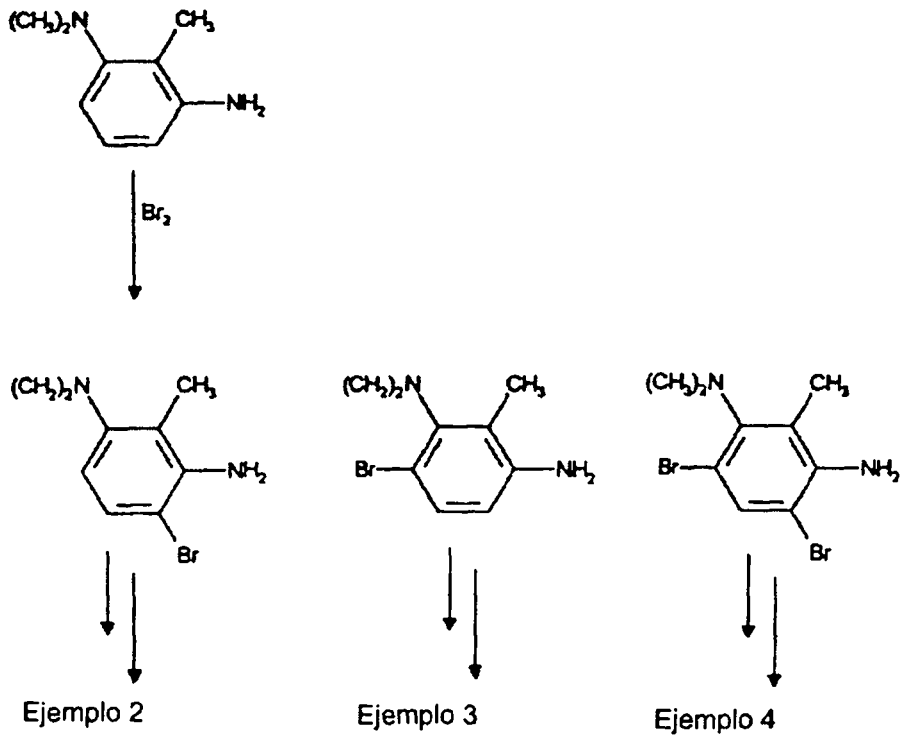


La metilación del material de partida, la 2-metil-3-nitro-anilina, puede realizarse también de modo similar a la reacción de Leuckart-Wallach empleando HCOOH/CH_2O o empleando el carbonato de dimetilo en lugar del sulfato de dimetilo.

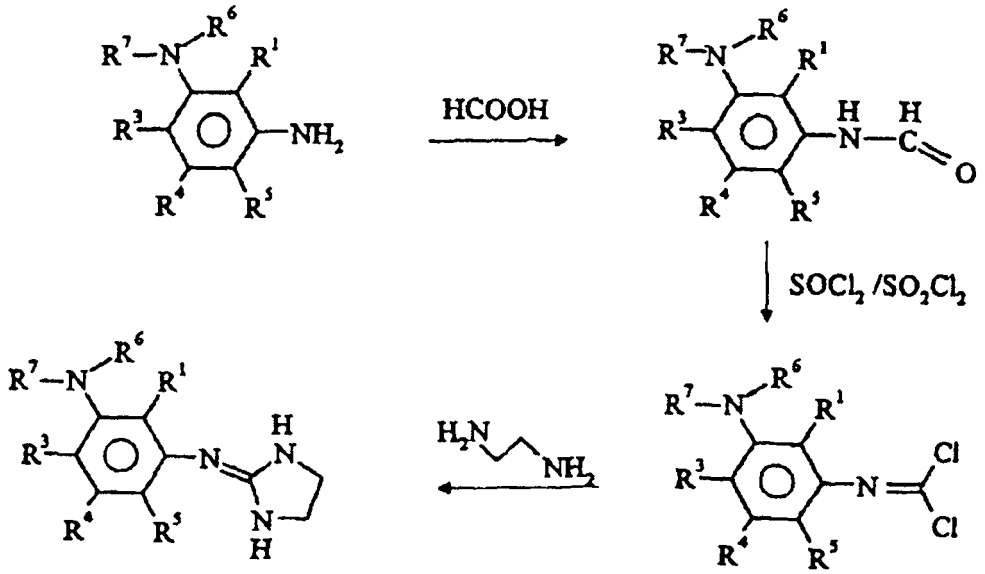
El compuesto 2 puede obtenerse por bromación del compuesto 1 en las condiciones habituales de reacción:



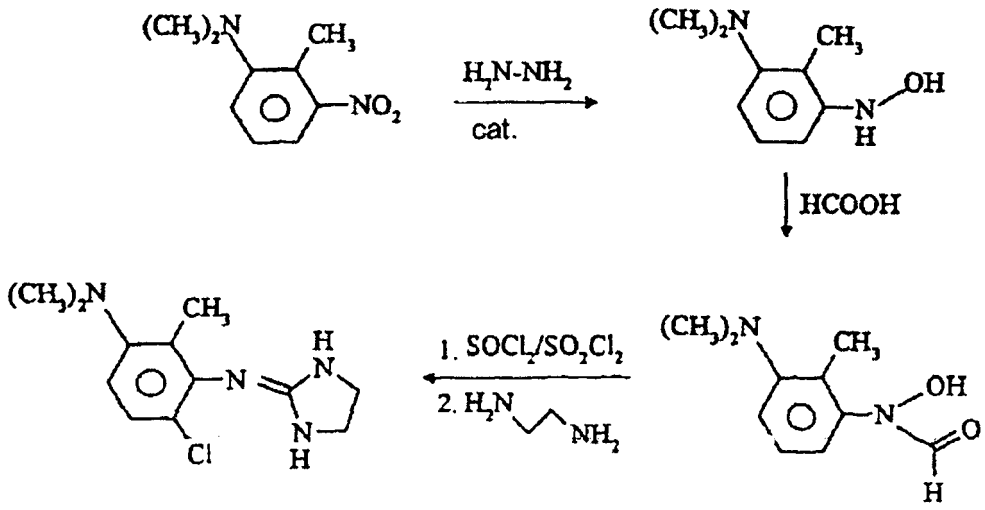
El siguiente esquema de reacción ilustra la obtención de los compuestos 2, 3 y 4



A continuación se representan otras variantes de síntesis:



De modo similar al método descrito por N.R. Ayyangar (Synthesis 64, 1987) puede obtenerse el compuesto 5 y otros compuestos estructuralmente afines.



Ejemplo 5

Ejemplo 1

2-(3-dimetilamino-2-metilfenilimino)imidazolidina

1er paso

Se calienta a 100ºC una mezcla de 83,6 g de 2-metil-3-nitroanilina, 190 g de K_2CO_3 y 260 ml de agua. Se añaden por goteo durante 1 hora 27 ml de sulfato de dimetilo, se continúa el calentamiento a dicha temperatura durante una hora más. Después de enfriar a temperatura ambiente se separa la capa superior y se extrae la fase acuosa restante cuatro veces con éter.

Se reúnen los extractos etéreos con la capa superior, se secan con $MgSO_4$ y se concentran con vacío. Se obtienen 73 g de la N,N-dimetil-2-metil-3-nitroanilina.

2º paso

Se disuelven 73 g de N,N-dimetil-2-metil-3-nitroanilina en 800 ml de metanol y se hidrogenan a 20ºC con una presión de hidrógeno de 5 bar y empleando níquel Raney como catalizador. Se obtienen 57 g de la 3-dimetilamino-2-metilanilina.

3er paso

Se mantiene en ebullición a reflujo durante 3 horas una mezcla de 57 g de 3-dimetilamino-2-metil-anilina, 1,15 l de acetona, 36,6 g de KSCN y 43,8 ml de cloruro de benzoílo. Después de enfriar a temperatura ambiente se vierte la mezcla reaccionante sobre 2,4 kg de hielo triturado. Se calienta el precipitado resultante a 60ºC junto con 85 g de KOH, 85 ml de agua y 255 ml de etanol durante 2 horas. Se añaden 850 ml de agua y se elimina el etanol por destilación a presión reducida. Después de la purificación del precipitado resultante se obtienen 72 g de N-(3-dimetilamino-2-metilfenil)-tiourea.

4º paso

Se recogen 72 g de la tiourea del 3er paso en 345 ml de metanol y después de añadirles 22,6 ml de yoduro de metilo se calientan a reflujo durante 2 horas. Se concentra la solución resultante a presión reducida; se obtienen 120 g del yodhidrato de la N-(3-dimetilamino-2-metilfenil)-S-metil-isotiourea.

5º paso

Se mantienen en ebullición a reflujo durante 17 horas 120 g de la tiourea del 4º paso, 350 ml de metanol y 34,4 ml de 1,2-diaminoetano. Después se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se recoge el residuo con agua. Con ácido clorhídrico diluido se ajusta el pH a 7. Se extrae la fase acuosa 3 veces con acetato de etilo. Se basifica la fase

acuosa con NaOH 5 N y se extrae 3 veces con acetato de etilo, se reúnen estos extractos, se secan con $MgSO_4$ y se concentran con vacío. Se obtiene un aceite, que se cromatografía a través de gel de sílice (eluyente: una mezcla 10:8:3:1 de tolueno/dioxano/ etanol/amoníaco = "Super-T").

Se obtienen 17,9 g de la 2-(3-dimetilamino-2-metilfenil-imino)imidazolidina, de punto de fusión = 116-118ºC.

Ejemplo 2

2-(6-bromo-3-dimetilamino-2-metilfenilimino)imidazolidina

Se disuelven 6,55 g de la 2-(3-dimetilamino-2-metilfenil-imino)-imidazolidina en 75 ml de cloroformo y se les añaden a 0ºC con agitación 1,53 ml de bromo. Después de dos horas a 0ºC se concentra la solución a presión reducida y se trata el residuo resultante con ácido clorhídrico diluido. Se extrae la solución acuosa dos veces con éter, después se ajusta la fase acuosa a pH básico con una solución diluida de NaOH y se extrae tres veces con éter. Se reúnen los extractos etéreos, se concentran a presión reducida y se purifica el residuo resultante por cromatografía (gel de sílice, eluyente: "Super-T" (ej. 1)).

Se obtienen 3,4 g de la 2-(6-bromo-3-dimetilamino-2-metil-fenilimino) -imidazolidina, en forma de polvo blanco, de p.f. = 157-158ºC.

De modo similar a los procedimientos descritos se obtienen los compuestos siguientes:

2-(4-bromo-3-dimetilamino-2-metilfenilimino)-imidazolidina

2-(4,6-dibromo-3-dimetilamino-2-metilfenilimino)-imidazolidina

2-(6-cloro-3-dimetilamino-2-metilfenilimino)-imidazolidina

2-(3-acetilamino-6-clorofenilimino)-imidazolidina, p.f. = 236-238ºC

2-(2-metil-3-ftalimidofenilimino)-imidazolidina, de p.f. = 189-190ºC

2-(6-cloro-3-ftalimidofenilimino)-imidazolidina, de p.f. = 239-241ºC

2-(5-amino-2-cloro-4-metilfenilimino)-imidazolidina, de p.f. = 155-157ºC, también conocida por el documento DE 28 06 811

2-(3-amino-4-fluorfenilimino)-imidazolidina, (2HCl), de p.f. = 222ºC, también conocida por el documento DE 28 54 659

2-(3-amino-4-metilfenilimino)-imidazolidina, (HCl)

2-(3-amino-6-metilfenilimino)-imidazolidina, (HCl), de p.f. = 194-196ºC, también conocida por el documento EP-0 149 140

2-(3-amino-6-clorofenilimino)-imidazolidina, (HCl), de p.f. = 197-198ºC, también conocida por los documentos EP-0 070 084 y EP-0 117 102

2-(3-amino-4,6-dibromo-2-metilfenilimino)-imidazolidina, de p.f. = 154-155ºC

2-(3-amino-2-metilfenilimino)-imidazolidina, (HCl), de p.f. = 204-206ºC, también conocida por el documento US-4 287 201.

En concreto se nombran explícitamente los compuestos siguientes:

2-(2,6-dietilfenil-imino)-imidazolidina

2-(2-cloro-6-metilfenilimino)-imidazolidina

2-(2,6-dicloro-fenilimino)-imidazolidina

2-(2-cloro-4-metilfenilimino)-imidazolidina

2-(2,4-diclorofenilimino)-imidazolidina

2-(2-cloro-5-trifluormetilfenilimino)-imidazolidina

2-(5-fluor-2-metilfenilimino)-imidazolidina

2-(3-bromo-2-metilfenilimino)-imidazolidina

2-(2-cloro-3-metilfenilimino)-imidazolidina

2-(2-fluor-6-trifluormetilfenilimino)-imidazolidina

2-(2-cloro-4-ciclopropilfenilimino)-imidazolidina

2-(4-amino-3,5-dibromofenilimino)-imidazolidina

2-(3-fluor-4-metilfenilimino)-imidazolidina

2-(6-bromo-2-fluorfenilimino)-imidazolidina

4-(2-imidazolin-2-ilamino)-2-metilindazol

5-cloro-4-(imidazolin-2-ilamino)-benzotiadiazol (tizanidina)

2-[(2-cloro-4-metil-3-tienil)amino]-2-imidazolidina (tiamenidina)

2-(2,5-diclorofenilimino)-imidazolidina

Los compuestos de las fórmulas generales I y II de la invención pueden convertirse por métodos habituales en sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles. Los ácidos idóneos para la formación de sales son por ejemplo los ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido fluorhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico o los ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido caprónico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido benzoico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido p-aminobenzoico, ácido ftálico, ácido cinámico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido metanosulfónico, ácido etanofosfónico.

Como sales de adición de ácido son preferidos los correspondientes clorhidratos y bromhidratos.

Los preparados farmacéuticos, que contienen los compuestos descritos, pueden utilizarse en forma de cápsulas, supositorios, soluciones, zumos, emulsiones o polvos dispersables. Las tabletas correspondientes pueden fabricarse por mezcla del o de los principios activos con auxiliares conocidos, como son diluyentes, por ejemplo carbonato cálcico, fosfato cálcico o lactosa, agentes desintegradores, por ejemplo almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes, por ejemplo almidón o gelatina, lubricantes, por ejemplo estearato magnésico o talco y/o agentes para conseguir el efecto de liberación retardada (efecto depot), por ejemplo el carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetoftalato de celulosa o polivinilacetal. Las tabletas pueden constar de varias capas.

Las grageas pueden fabricarse por recubrimiento de los núcleos, fabricados de modo similar a los de las tabletas, con materiales empleados para recubrir grageas, por ejemplo Kollidon (= polivinilpirrolidona) o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr el efecto depot o para evitar las incompatibilidades, el núcleo puede constar de varias capas. De igual manera, para lograr el efecto depot, la cubierta de la gragea puede constar de varias capas, empleando los auxiliares mencionados para las tabletas.

Los zumos que contienen los principios activos o las combinaciones de principios activos de la invención pueden contener además un edulcorante, por ejemplo sacarina, ciclamato, glicerina o azúcar así como un agente que mejore el sabor, p.ej. aromas, tales como vainilla o extractos de naranja. Pueden contener además auxiliares de suspensión o espesantes, por ejemplo la carboximetilcelulosa sódica, humectantes, por ejemplo productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o materiales conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoatos.

Las soluciones inyectables se fabrican por lo general con adición de conservantes, p.ej. p-hidroxibenzoatos, o estabilizadores, p.ej. sales alcalinas del ácido etilenodiaminotetraacético, y se envasan en frascos o en viales.

Las cápsulas que contienen el principio activo o bien la combinación de principios activos pueden fabricarse por ejemplo mezclando los principios activos con vehículos inertes, por ejemplo lactosa o sorbita, y envasando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina.

Los supositorios idóneos se pueden fabricar por ejemplo por mezclado de los vehículos previstos para ello, por ejemplo grasas neutras o polietilenglicol, o bien sus derivados.

Para la aplicación transdérmica pueden incorporarse los principios activos de la invención a vehículos idóneos para ello (emplastos), por ejemplo de poliacrilatos. Pueden utilizarse adyuvantes idóneos para aumentar la velocidad de liberación.

Como dosis individual terapéuticamente eficaz se propone una dosis de 1 a 50 mg para la administración oral.

Ejemplo A

Tabletas

2-(3-dimetilamino-2-metilfenilimino)-imidazolidina, HBr	10 mg
lactosa	65 mg
almidón de maíz	125 mg
fosfato cálcico sec.	40 mg
almidón soluble	3 mg
estearato magnésico	4 mg
ácido silícico coloidal	4 mg
Total	251 mg

Fabricación

Se mezcla el principio activo con una parte de los auxiliares, se amasa intensamente con una solución acuosa de almidón soluble y se granula del modo habitual a través de un tamiz. Se mezcla el granulado con el resto de auxiliares y se prensa para obtener núcleos de gragea de 250 mg de peso, que después se recubren del modo habitual con azúcar, talco y goma arábiga.

Ejemplo B

Viales

2-(3-dimetilamino-2-metilfenilimino)-imidazolidina, HBr	1,0 mg
cloruro sódico	18,0 mg
agua destilada, hasta completar	2,0 ml

Fabricación

Se disuelven el principio activo y el cloruro sódico en agua y se envasan en atmósfera de nitrógeno en viales de vidrio.

Ejemplo C

Gotas

2-(3-dimetilamino-2-metilfenilimino)-imidazolidina, HBr	0,02 g
p-hidroxibenzoato de metilo	0,07 g
p-hidroxibenzoato de propilo	0,03 g
agua desmineralizada, hasta completar	100,00 ml

Ejemplo D

Solución inyectable

2-(3-dimetilamino-2-metilfenilimino)-imidazolidina, HBr	1,5 partes
sal sódica del ácido etilenodiaminotetraacético	0,2 partes
agua destilada, hasta completar	100,0 partes

Fabricación

Se disuelven el ingrediente activo y la sal sódica del ácido etilenodiaminotetraacético en agua suficiente y se completa con agua hasta el volumen deseado. Se filtran las partículas que se hallan suspendidas en la solución y se envasa esta en viales de 2 ml en condiciones asépticas. Finalmente se esterilizan los viales y se cierran. Cada vial contiene 20 mg de principio activo.

Una ventaja de los compuestos descritos estriba en que actúan fundamentalmente en la uretra y presentan poca o nula actividad sobre el sistema cardiovascular.

El efecto farmacológico selectivo de los compuestos de la presente invención se pone de manifiesto con el compuesto del ejemplo 2, la 2-(6-bromo-3-dimetilamino-2-metilfenilimino)-imidazolidina, y el compuesto comparativo, la fenilefrina, midiendo la presión intraluminal de la uretra y la presión sanguínea en un conejo.

Se anestesian conejos blancos japoneses hembra (peso de 3,0 a 3,5 kg) con uretano (1 g/kg vía i.p.). Se introduce una cánula de polietileno a través de una pequeña incisión en la vejiga de la orina. Se determinan los cambios de la presión intraluminal mediante un globo en la uretra, que contiene unos 1,5 ml de agua a 37ºC. Se registran los valores de la presión intrauretral mediante un transformador de tensión de compresión en un registro gráfico de tipo Polygraph.

En la zona abierta del cuello se encanula la arteria carótida para medir la presión sanguínea y al mismo tiempo se entuba la tráquea para mantener la respiración. Se registran las variaciones de la presión sanguínea mediante el transformador de tensión de compresión en el Polygraph. Se mide la frecuencia cardíaca mediante un tacómetro.

La fenilefrina y el compuesto del ejemplo 2 se administran por vía i.v. mediante una cánula de polietileno insertada en la vena femoral. Se comparan dosis de 30 μg/kg de fenilefrina con 10 μg/kg del compuesto del ejemplo 2.

Si se compara con la fenilefrina, el compuesto del ejemplo 2 de la invención presenta en lo referente a la contracción de la uretra una potencia de efecto 2,73 veces mayor y en lo referente a la duración del efecto un valor 4,3 veces mayor. Frente a ello, el aumento de la presión sanguínea en el caso del compuesto de la invención se sitúa únicamente en un valor 1,39 veces mayor que el del compuesto comparativo, la fenilefrina. Es digno de mención que el aumento de la duración de la presión sanguínea con respecto a la fenilefrina se prolonga de modo poco significativo (factor de 1,17). Estos ensayos demuestran que los compuestos de la invención actúan selectivamente en la uretra. Como agonistas selectivos del adrenorreceptor α_{1L}, los compuestos de la invención son idóneos para el tratamiento de los trastornos de incontinencia urinaria, en especial para el tratamiento de la incontinencia de estrés.

Los resultados experimentales se recogen en la tabla I.

TABLA I

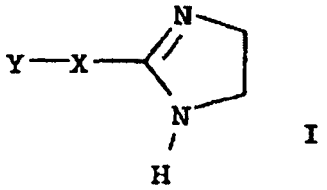
	contracción de la uretra	duración del efecto	aumento de la presión sanguínea	duración del efecto
fenilefrina	100	100	100	100
compuesto del ejemplo 2	273	430	139	117

Datos en %

Compuesto del ejemplo 2 = 2-(6-bromo-3-dimetilamino-2-metilfenil-imino)imidazolina

REIVINDICACIONES

1. Uso de agonistas selectivos del α_{1L}, de la fórmula general I, para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la incontinencia urinaria, en especial la incontinencia urinaria de estrés



I

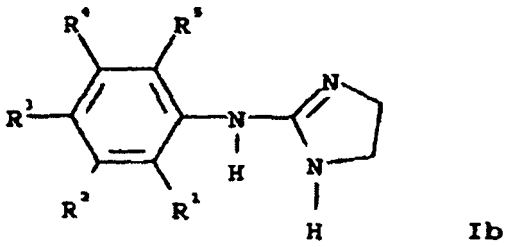
en la que

Y es un resto fenilo o naftilo eventualmente sustituido y

X significa -NH-,

así como sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles.

2. Uso según la reivindicación 1, en el que los agonistas selectivos del α_{1L}, se ajustan a la fórmula general I



Ib

en la que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 con independencia entre sí tienen el significado que se define a continuación:

hidrógeno, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, CF_3, -OCF_3 o -NR^6R^7 en el que

R^6 es hidrógeno, cicloalquilo C_3-C_6, alquilo C_1-C_6, o acilo C_2-C_4,

R^7 es hidrógeno, cicloalquilo C_3-C_6, alquilo C_1-C_6 con preferencia C_1-C_4 o acilo C_2-C_4,

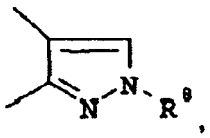
o

R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo saturado o insaturado de 5 ó 6 eslabones, que puede contener hasta dos heteroátomos más, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, cada átomo de nitrógeno adicional puede estar sustituido por alquilo C_1-C_4,

o bien R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno forman un resto ftalimido;

o bien

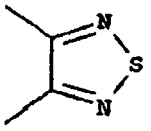
R^1 y R^2 forman, juntos, un pirazol fusionado de la fórmula



,

en la que R^8 significa alquilo C_1-C_3,

o un tiadiazol fusionado de la fórmula



en la que R^3, R^4 y R^5 tienen los significados definidos antes, así como sus sales de adición de ácido farmacológicamente compatibles, para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la incontinencia urinaria, en especial de la incontinencia de estrés.

3. Uso según la reivindicación 2,

en el que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 con independencia entre sí tienen el significado que se define a continuación:

hidrógeno, alquilo C_1-C_4, con preferencia metilo; ciclopropilo; alcoxi C_1-C_4, con preferencia metoxi; halógeno, CF_3, $-OCF_3$ o $-NR^6R^7$ en el que

R^6 es hidrógeno, cicloalquilo C_3-C_6, alquilo C_1-C_4, con preferencia metilo; o acetilo;

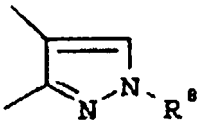
R^7 es hidrógeno, ciclopropilo; alquilo C_1-C_4, con preferencia metilo; o acetilo;

o

R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno forman un resto ftalimido;

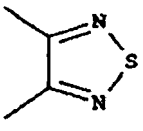
o bien

R^1 y R^2 forman, juntos, un pirazol fusionado de la fórmula



en la que R^8 significa metilo;

o un tiadiazol fusionado de la fórmula



en la que R^3, R^4 y R^5 tienen los significados definidos antes y significan con preferencia hidrógeno.

4. Uso según la reivindicación 2,

en el que R^1, R^2, R^3, R^4 y R^5 con independencia entre sí tienen el significado que se define a continuación:

hidrógeno, etilo, metilo; ciclopropilo, flúor, cloro, bromo, CF_3 o $-NR^6R^7$ en el que

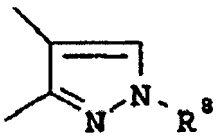
R^6 es hidrógeno, metilo o acetilo;

R^7 es hidrógeno, metilo o acetilo;

o

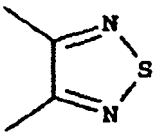
R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno forman un resto ftalimido; o bien

R^1 y R^2 forman, juntos, un pirazol fusionado de la fórmula



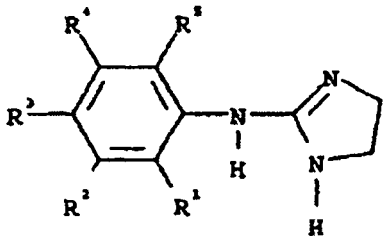
en la que R^8 significa metilo;

o un tiadiazol fusionado de la fórmula



en la que R^3, R^4 y R^5 tienen los significados definidos antes y significan con preferencia hidrógeno.

5. Uso de fenilaminoimidazolinas de la fórmula general Ib según la reivindicación 2



Ib

en la que

R^1 es hidrógeno, etilo, metilo, flúor, cloro, bromo o CF_3,

R^2 es metilo, flúor, cloro, bromo o $-NR^6R^7$, en el que

R^6 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4, con preferencia metilo; acilo C_2-C_4, con preferencia acetilo y

R^7 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4, con preferencia metilo; acilo C_2-C_4, con preferencia acetilo,

o bien

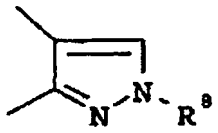
R^6 y R^7, junto con el átomo de nitrógeno, forman un resto ftalimido;

R^3 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C_1-C_4, con preferencia metilo; NH_2 o ciclopropilo;

R^4 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4, con preferencia metilo; flúor, cloro, bromo o CF_3;

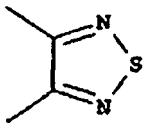
R^5 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4, con preferencia etilo o metilo; flúor, cloro, bromo o CF_3;

R^1 y R^2 forman, juntos, un pirazol fusionado de la fórmula



en la que R^8 significa metilo;

o un tiadiazol fusionado de la fórmula



en la que R^3, R^4 y R^5 tienen los significados definidos antes y significan con preferencia hidrógeno.

6. Uso según la reivindicación 3, en el que

R^1 es hidrógeno o metilo;

R^2 es metilo, cloro, CF_3, NH_2 o $N(CH_3)_2$;

R^3 es hidrógeno, metilo, cloro o bromo;

R^4 es hidrógeno;

R^5 es hidrógeno, metilo, metoxi, cloro o bromo.

7. Uso según la reivindicación 6, en el que el compuesto es:

la 2-(3-dimetilamino-2-metilfenilimino)imidazolidina,

la 2-(6-bromo-3-dimetilamino-2-metilfenilimino)imidazolidina,

la 2-(5-amino-2-cloro-4-metilfenilimino)-imidazolidina,

la 2-(3-amino-2-metilfenilimino)-imidazolidina o

la 2-(2-cloro-5-trifluormetilfenilimino)-imidazolidina.

8. La feniliminoimidazolidina, que es:

2-(2-metil-3-ftalimidofenilimino)-imidazolidina,

2-(4,6-dibromo-3-dimetilamino-2-metilfenilimino)-imidazolidina,

2-(4-bromo-3-dimetilamino-2-metilfenilimino)-imidazolidina,

2-(6-bromo-3-dimetilamino-2-metilfenilimino)-imidazolidina,

2-(6-cloro-3-dimetilamino-2-metilfenilimino)-imidazolidina,

2-(6-cloro-3-ftalimidofenilimino)-imidazolidina,

2-(3-dimetilamino-2-metilfenilimino)imidazolidina,

2-(6-bromo-3-dimetilamino-2-metilfenilimino)imidazolidina.

9. Preparados farmacéuticos que contienen un compuesto según la reivindicación 8, así como adyuvantes y/o excipientes.

10. Procedimiento para la fabricación de preparados farmacéuticos según la reivindicación 9, **caracterizado** porque se mezclan los compuestos según la reivindicación 8 con los adyuvantes y/o excipientes galénicos habituales.

11. Uso de compuestos según la reivindicación 8 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la incontinencia urinaria, en especial de la incontinencia de estrés.