

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1333

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11.10.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.10.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/10051005**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.08.2003**
(Věstník č. 8/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/11764**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/032876**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/4168

A 61 P 13/10

(71) Přihlašovatel:

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH &
CO. KG, Ingelheim am Rhein, DE;

(72) Původce:

Pouzet Pascale, Biberach, FR;
Esser Franz, Ingelheim, DE;
Kitagawa Hisato, Toyono-gun, JP;
Sakai Kenji, Kawanishi, JP;
Muramatsu Ikunobu, Yoshida-gun, JP;

(74) Zástupce:

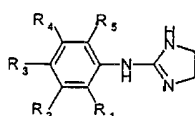
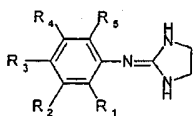
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**m-Amino-fenylimino-imidazolidinové deriváty a
jejich použití pro výrobu léčiv**

(57) Anotace:

Použití sloučeniny obecného vzorce I nebo II pro výrobu léčiv
pro léčbu močové inkontinence zvláště stresové inkontinence
a způsob jejich výroby.



m-Amino-fenylimino-imidazolidinové deriváty a jejich použití pro výrobu léčiv

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká m-amino-fenylimino-imidazolidinových derivátů s novými substituenty na fenylovém kruhu a použití m-amino-fenylimino-imidazolidinových derivátů pro výrobu léčiv, zvláště pro léčbu močové inkontinence, a jejich způsobu výroby.

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny, popsané v rámci předkládaného vynálezu, patří do třídy m-amino-fenylimino-imidazolidinů. Ze stavu techniky jsou známé podobné sloučeniny.

Tak např. EP-A-0 236 636 popisuje mezi jiným m-amino-fenylimino-imidazolidinové deriváty s primární aminovou funkční skupinou v poloze 3 a jejich použití jako hemostatických činidel. O těchto klonidinových derivátech také pojednávají EP-A-0 070 084, EP-A-0081923, EP-A-0117102, EP-A-0 149 140, DE-A-2806811 nebo DE-A-2854659.

Dále US-A-4587257 a EP-A-0081924 zveřejňují m-amino-fenylimino-imidazolidinové deriváty s primární popř. s acetylovanou aminovou funkční skupinou, které se mohou použít v očním lékařství. Biochem. Pharmacol. 32 (12) (1983) 1933-1940 zveřejňuje v jiné souvislosti mezi jiným 2-(3-amino-2,6-dichlorfenylimino)-imidazolidin. US-A-4287201 popisuje například 2-(3-diethylamino-2-methylfenylimino)-imidazolidin pro zvýšení produkce chovu drůbeže. WO 95/19968 zveřejňuje mezi jiným aminofenyliminoimidazolidinové deriváty, které se používají jako agonisté alfa 2 v anestezii při léčbě bolestí, vysokého krevního tlaku, hyperglukémie nebo jako prostředek pro spaní.

WO 96/32939, na který se předkládaný vynález v celém rozsahu odkazuje, zveřejňuje fenylimino-imidazoly, mezi jiným takové, u kterých má fenylový kruh v poloze meta k iminové funkční skupině primární nebo terciární amin, amid nebo imid. Popsané sloučeniny jsou agonisty alfa-1L a mohou se s touto vlastností výhodně použít pro léčbu močové inkontinence (neudržitelnost moči).

Inkontinencí se rozumí mimovolné vylučování moči, tedy ochabnutí močového měchýře. K různým formám projevu močové inkontinence patří návalová inkontinence (anglicky: urge-incontinence), reflexní inkontinence, přechodná inkontinence a stresová nebo zátěžová inkontinence. K nejčastějším formám močové inkontinence patří zátěžová inkontinence nebo stresová inkontinence. Jsou tím postiženy zvláště ženy po více nebo méně těžkých porodech. Důvodem je, že těhotenstvím a porodem dochází snadno k ochabnutí pánevního dna. Jiné příčiny inkontinence mohou spočívat v inervačních poruchách pánevního dna, ve vrozené příliš krátké močové trubici nebo v poranění uzavíracího svalu.

Použití agonistů alfa-1L při léčbě močové inkontinence je výhodné, protože působí selektivně na adrenoceptory močového měchýře a mají tak výrazný vliv na posílení močovodu, aniž přitom výrazně ovlivňují oběhový systém.

Ve stavu techniky se již dlouho diskutuje možnost použití imidazolových derivátů pro léčbu inkontinence. S překvapením se přitom nalézají jak stanoviska, která naznačují, že mnoho imidazolových derivátů může působit proti ochabnutí močového měchýře, zatímco jiní autoři pozorují zjevný takřka protichůdný efekt, totiž že tyto látky mohou uvolňovat uzavírání močového měchýře. Opět jiní autoři hovoří částečně o stejných látkách tak, že by vůbec neměly působit na funkci močového měchýře.

Uvádí se, že by agonisté alfa 2, jako je klonidin, měly pozitivně působit na noční inkontnenci (Urology, 43 (3) (1994) 324-327). Na druhé straně existuje v souvislosti s klonidinem kontretní pozorování, že tyto látky mohou inkontinenci dokonce podporovat (Clin.Biol.res. 78 (1981) 101-103). Podobné pozorování uvádí Jpn. J. Pharmacol. 58 (4) (1992) 339-346. Autoři zjišťují, že klonidin nemá žádný jasný vliv na funkci močového měchýře, ale příznivý vliv má fenyl-ethanolamin, jako například fenylefedrin, který je podobný adrenalinu, midodrin nebo ST 1059, přičemž jsou všichni agonisty alfa 1. Také EP-A-0 416 841 se zabývá vlivem agonistů alfa na funkci močového měchýře. Popisuje se zde, že by se pro léčbu uzavírání močového měchýře mohly použít látky blokující adrenoceptor alfa 1. Také pozorování podle US-A-4 226 773 mají tento směr. Podle tohoto spisu se mohou pro podporu odchodu moči použít pyrrazolyl-imino-imidazolové deriváty. Také jiné adrenergní imidazoly alfa 1, jako například thiofen-pyrroly, se mohou použít pro léčbu inkontinence moči (EP-A-0 599 697).

Tato rozdílná pozorování ze stavu techniky vedou k závěru, že dosud neexistuje žádná možnost předpovídat vliv imidazolových derivátů na funkci močového měchýře.

Podstata vynálezu

Sloučeniny, které se mohou použít pro léčbu močové inkontinence, musí mít nejen dostatečnou účinnost, nýbrž by také měly projevovat co možná nejméně vedlejších účinků. Jinými slovy, měly by co možná nejselketivněji působit pouze na močový měchýř. K nežádoucím vedlejším účinkům patří mezi jinými negativní ovlivnění oběhového systému. Pro zvláště účinnou léčbu močové inkontinence má zvláštní význam také biodostupnost látek a jejich metabolismus. Biodostupnost by měla být co největší a metabolismus takový, že látky se na jedné straně neodbourají příliš rychle a že se na druhé straně v souvislosti s nežádoucími farmakologickými vlastnostmi nevytvářejí žádné toxické nebo jiné sloučeniny.

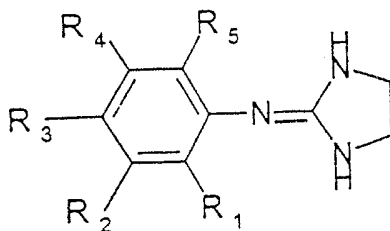
Úkolem předkládaného vynálezu je tedy najít nové agonisty alfa 1L ze třídy fenyylimino-imidazolidinů, které jsou svým účinkem stejné nebo podobné sloučeninám známých ze stavu techniky, působí selektivně na močový měchýř, aniž podstatně ovlivňují oběhový systém, a v souvislosti s biodostupností nebo metabolismem mají lepší vlastnosti.

S překvapením se zjistilo, že m-amino-fenyylimino-imidazolidiny, uvedené v hlavním nároku 1, splňují úkol předkádáného vynálezu a jsou proto zvláště vhodné pro léčbu močové inkontinence. Pro použitelnost těchto sloučenin v souvislosti s močovou inkontinencí je na jedné straně rozhodující, že se u aminoskupiny jedná o terciární amin, a na druhé straně, že další polohy fenylového kruhu jsou určitým způsobem substituované.

Podrobný popis vynálezu

Pro výrobu léčiv pro léčbu močové inkontinence se podle vynálezu používají m-amino-fenyylimino-2-imidazolidinové deriváty obecného vzorce (I):

Vzorec (I):



kde

R₁ je F, Cl, Br, CH₂F, CF₂H nebo CF₃,

R₂ je NR₆R₇, kde

R_6 je Me, Et, Pr nebo iPr,

R_7 je Me, Et nebo Pr,

R_3, R_4, R_5 jsou nezávisle na sobě H, Me, F, Cl, Br, CH_2F , CF_2H a/nebo CF_3

a pro případ, že R_4 je Me, F, Cl nebo CF_3 , potom R_1 je navíc také H nebo Me.

Skupina CH_2F nebo CF_2H je jako substituent pro R_1 méně výhodná.

Přitom znamenají:

Me je methyl, CF_3 je trifluormethyl, CH_2F je fluoromethyl, CF_2H je difluormethyl, Et je ethyl, Pr je propyl, iPr je isopropyl, H je vodík, F je fluor, Cl je chlor, Br je brom a N znamená dusík.

Ze sloučenin, které mají vyše uvedený strukturní vzorec, jsou výhodné sloučeniny vzorce (I), kde

R_1 je F, Cl, Br nebo CF_3 ,

R_2 je NR_6R_7 , kde

R_6 je Me nebo Et,

R_7 je Me nebo Et a

R_3, R_4, R_5 jsou nezávisle na sobě H, F, Cl, Br a/nebo CF_3 .

Zároveň jsou výhodné sloučeniny obecného vzorce (I), kde R_1 může být navíc také H nebo Me, když R_4 je F, Cl, Br, CF_3 .

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce (I), kde

R_1 je Me,

R_2 je NR_6R_7 , kde

R_6 je Me nebo Et, výhodně Me,

R_7 je Me nebo Et, výhodně Me,

R₃ je H, F, Br nebo CF₃,

R₄ je Cl, Br nebo CF₃,

R₅ je H, Br nebo CF₃

a/nebo když

R₁ je Cl, Br nebo CF₃,

potom

R₄ je H.

Nejvýhodnější jsou sloučeniny vzorce (I), kde

R₁ je Me,

R₂ je NR₆R₇, kde

R₆ je Me,

R₇ je Me,

R₃ je H, F, výhodně H,

R₄ je Cl nebo Br,

R₅ je H nebo Br

a/nebo když

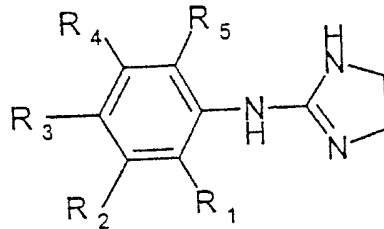
R₁ je Cl nebo Br,

potom

R₄ je H.

Sloučeniny reprezentované vzorcem (I) mohou existovat v tautomerní rovnováze s m-amino-anilino-2-imidazolidinovými deriváty vzorce (II):

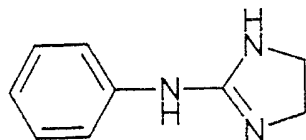
Vzorec (II):



příčemž definice zbytků R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ a R₇ je identická s výše uvedenými sloučeninami vzorce (I) a se všemi výhodnými provedeními. Proto se předkládaný vynález týká také sloučenin odpovídajících obecnému vzorci (II), kde zbytky R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ a R₇ spadají do rámce definic uvedených pro vzorec (I). To samé platí pro výhodné oblasti uvedené pro vzorec (I).

Sloučeniny, které odpovídají rámci definic vzorců (I) a (II), jsou stejně, na sobě nezávisle, výhodné.

S ohledem na nomenklaturu, použitou v rámci předkládaného vynálezu, se pevně stanoví, že se pod pojmem „fen-1'-yl-2-imidazolin“ rozumí sloučeniny s následujícím strukturálním prvkem:



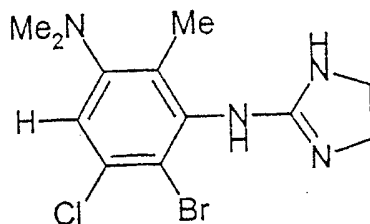
To znamená, že se atomy imidazolového kruhu očíslovají 1, 2, 3 atd., přičemž se jednomu atomu dusíku přiřadí číslo 1 a druhému atomu dusíku číslo 3. Podle toho je skupina imino vázaná na atom uhlíku, kterému je přiřazeno číslo

2. Atomy fenylového kruhu se očíslovají 1', 2', 3' atd, přičemž se atom uhlíku fenylového kruhu, který je vázán na iminoskupinu, označí jako 1'.

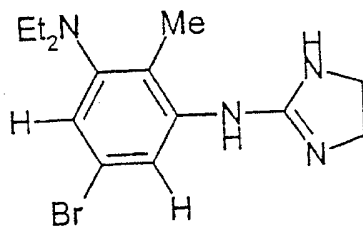
Výslovně se uvádí, že odpovídající tautomery podle obecného vzorce (II) jsou stejné, i když se *expressis verbis* neuvádějí. Rovnost platí pro všechny m-amino-anilino-2-imidazolidinové deriváty uvedené v kontextu předkládaného vynálezu.

Místo všech sloučenin, odpovídajících obecnému vzorci (I) nebo (II), se například následně uvádí několik m-dialkylamino-fen-1'-yl-2-imidazolidinů.

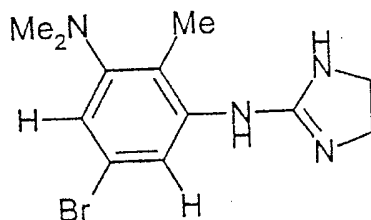
2'-Brom-3'-chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 1, výhodně jako hydrochlorid,



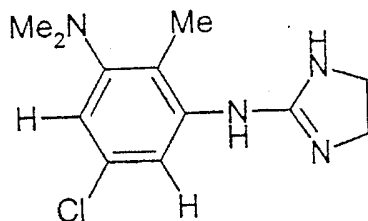
3'-Brom-5'-diethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolin 2, výhodně jako hydrochlorid,



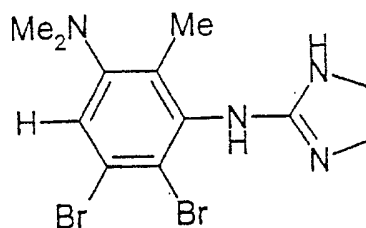
3'-Brom-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolin 3, výhodně jako volná base,



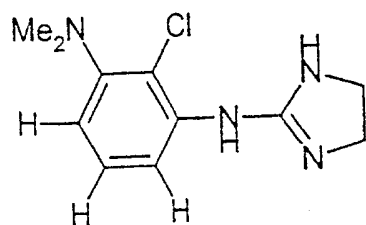
3'-Chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolin 4, výhodně jako hydrochlorid,



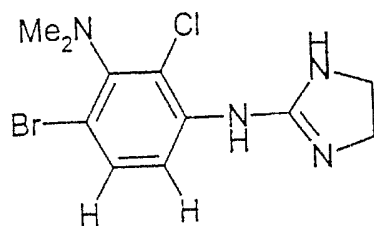
2', 3'-Dibrom-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolin 5, výhodně jako volná base,



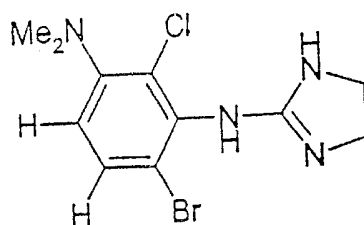
2'-Chlor-3'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 6, výhodně jako volná base,



4'-Brom-2'-chlor-3'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 7, výhodně jako volná base,



2'-Brom-6'-chlor-5'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 8,



- 5'-Brom-2'-chlor-3'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 9,
2'-Brom-5'-dimethylamino-6'-fluor-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 10,
3'-Chlor-6'-fluor-5'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 11,
3'-Chlor-4'-fluor-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 12,
6'-Chlor-3'-fluor-5'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 13,
4'-Chlor-3'-fluor-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 14,
3'-6'-Dichlor-5'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 15,
3'-4'-Dichlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 16,
3',4'-Difluor-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 17,
3',6'-Difluor-5'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 18,
5'-Dimethylamino-6'-methyl-2'-trifluormethyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 19,
5'-Dimethylamino-6'-methyl-3'-trifluormethyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 20.

Z toho jsou výhodné:

- 2'-Brom-3'-chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 1,
3'-Brom-5'-diethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 2,
3'-Brom-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 3,
3'-Chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 4,
2'-3'-Dibrom-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 5,
2'-Chlor-3'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 6,
4'-Brom-2'-chlor-3'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 7,
2'-Brom-6'-chlor-5'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 8,
5'-Brom-2'-chlor-3'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 9,

a jejich farmakologicky přijatelné soli, zvláště hydrochloridy.

Zvláště výhodné jsou:

2'-Brom-3'-chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 1,

3'-Brom-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 3,

3'-Chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 4,

2'-3'-Dibrom-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 5

a jejich farmakologicky přijatelné soli, zvláště hydrochloridy.

Nejvýhodnější je:

3'-Chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 4

a jeho farmakologicky přijatelná sůl, zvláště hydrochlorid.

Jiný aspekt předkládaného vynálezu se týká sloučenin výše uvedeného obecného vzorce (I) a/nebo (II) a jejich farmakologicky přijatelné soli se zbytky R₁ až R₅ ve všech uvedených definicích a léčiva, které obsahuje tyto sloučeniny.

V rámci předkládaného vynálezu jsou všechny uvedené sloučeniny nejen volné baze, nýbrž také farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami.

Vhodnými kyselinami mohou být jak anorganické, tak také organické povahy.

Jako příklad vhodných kyselin se uvádí:

Kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina fumarová, kyselina citronová, kyselina mléčná, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina jablečná, kyselina jantarová, aminokyselina, zvláště kyselina glutaminová nebo kyselina asparagová, glycidové kyseliny a kyseliny odvozené z glycidů. Tyto soli mohou být významné pro galenický přípravek. Stabilita, zvláště dlouhodobá stabilita sloučeniny zvyšuje a/nebo způsobuje zvýšení biodostupnosti. Výhodné jsou hydrochloridové soli, podle sloučeniny monohydrochloridy nebo dihydrochloridy. Analogicky to platí pro výhodné sloučeniny.

Jak se již uvádí výše, vyznačují se sloučeniny uvedené v rámci předkládaného vynálezu oproti sloučeninám známým ze stavu techniky svými farmakologickými vlastnostmi zvláště s ohledem na biodostupnost a/nebo jejich metabolismus. Přitom je samozřejmé, že nejvýhodnější jsou takové sloučeniny, které mají vysokou účinnost a biodostupnost při malém metabolickém odbourávání. Dalším významným znakem pro výběr zvláště vhodných sloučenin pro léčbu močové inkontinence je selektivita, s kterou odpovídající sloučenina působí na funkci močového měchýře, aniž by se výrazně ovlivňovala jiná tělesná funkce, zvláště oběhový systém.

V rámci předkládaného vynálezu se mohou uvedené sloučeniny a jejich farmakologicky přijatelné adiční soli s kyselinami připravit do vhodných farmaceutických formulací. Takový přípravek zahrnuje všechny formulace, které jsou vhodné pro lékařské použití. Patří sem například roztoky, suspenze, aerosoli, prášky, tablety, dražé, čípky, krémy atd.

Sloučeniny podle vynálezu, jejich farmakologicky přijatelné adiční soli s kyselinami a/nebo farmaceutické přípravky obsahující tyto sloučeniny se mohou použít pro léčbu onemocnění, zvláště onemocnění močového měchýře, zejména močové inkontinence. Nejvýhodnější je použití sloučenin podle vynálezu pro léčbu stresové inkontinence.

Další aspekt předkládaného vynálezu se týká způsobu výroby uvedených sloučenin, jejich farmakologicky přijatelných adičních solí s kyselinami a/nebo farmaceutických přípravků, a použití popsaných sloučenin pro výrobu jejich dalších farmakologicky aktivních derivátů.

Příklady provedení vynálezu

1. Biodostupnost

Pro stanovení biodostupnosti se skupině osmi krys, samců, na lačno orálně podávaly testované látky. Pro srovnání se testované látky intravenózně aplikovaly zvířatům identické druhé skupiny. Zvířatům obou skupin se po definovaných časech po podávání (10 minut, 30 minut, 1 hodina, 2 hodiny a 4 hodiny, zvířatům skupiny orálního podávání navíc po 6 hodinách) odebraly vzorky krve (1 ml). Ve skupině se odebrané vzorky krve smíchaly (8 ml). Z plazmy se po dalším zpracování podle standardních metod pomocí HPLC (High Performance Liquid Chromatography) zjistil obsah odpovídající testované látky v krvi po příslušné době a porovnal u obou skupin.

Výsledky

| Sloučenina | Biodostupnost |
|---------------------------|---------------|
| 4 , hydrochlorid | 11 % |
| 5 , dihydrochlorid | 0,8 % |

2. Metabolismus

Pro stanovení metabolismu se na testované látky nechal působit enzym CYP2D6. Po 30. minutách se zjišťovalo, jaké množství použité testované látky se odbouralo enzymem.

Analogicky se zjišťovala rychlost rozkladu působením enzymu HLM/60 minut.

| Sloučenina | % Odbourání substrátu po 30. min. inkubace CYP2D6 | Odbourání substrátu po 60. min. inkubace HLM |
|---------------------------|---|--|
| <u>1</u> , hydrochlorid | 40,5 | 32,1 |
| <u>3</u> , baze | 33,9 | 17,0 |
| <u>4</u> , hydrochlorid | 36,5 | 17,1 |
| <u>5</u> , dihydrochlorid | 22,2 | 22,0 |
| <u>6</u> , baze | - | 7,4 |
| <u>7</u> , baze | 46,4 | 55,8 |

3. Účinnost a selektivita

Účinnost a selektivita sloučenin se stanoví následovně:

| Sloučenina | Aktivita u psa | Aktivita na lidský močůvod (uretra) | Selektivita u psa |
|------------------------------|----------------|-------------------------------------|-------------------|
| <u>1</u> , jako hydrochlorid | 109 | 90 | 0,92 |
| <u>3</u> , jako baze | 87 | 72 | 0,76 |

| | | | |
|--------------------------------|-----|-----|------|
| <u>4</u> , jako hydrochlorid | 116 | 106 | 0,99 |
| <u>5</u> , jako dihydrochlorid | 89 | 113 | 0,71 |

Maximální kontrakce u psa a aktivita na lidský močovod jsou procenta kontrakce ve srovnání s noradrenalinem.

Selektivita u psa: Procento kontrakce na femorální arterii (stehenní tepna) psa při 10^{-5} M - procento kontrakce na carotis (krkavice) psa při 10^{-5} M.

4. Výroba

Výroba sloučenin podle vynálezu může probíhat způsobem uvedeným v WO 96/32939 na stranách 11 až 16, na které se vynález výslovně odkazuje. Část sloučenin podle vynálezu se může vyrobit například z popsaných výchozích sloučenin, zvláště ze sloučeniny, která je uvedena na straně 16, 2'-brom-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolinu.

Příklady výroby

Sloučenina 1:

2'-Brom-3'-chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolin 1

Při teplotě 0 °C se v 6,7 ml kyseliny sírové rozpustí 2 g 2'-brom-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolinu a za míchání se roztok smíchá s 0,8 g 1,3-dichlor-5,5-dimethylhydantoinu. Roztok se zahřívá při teplotě 55 °C, po třech dnech se zředí ledem, alkalizuje NH_4OH a extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátový extrakt se za sníženého tlaku zkoncentruje a vzniklý zbytek se zpracuje chromatograficky (silikagel, mobilní fáze: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{methanol}/\text{konc. NH}_4\text{OH}$ (90/10/1)).

Získá se 1,1 g 2'-brom-3'-chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidinu ve formě bílého prášku o teplotě tání (Fp) 239-240 °C.

^1H NMR (250 MHz, CD_3OD , TMS = 0 ppm): δ = 8,09 (1H, s, aryl-H); 3,81 (4H, s, imidazolidin- CH_2 -); 3,27 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,51 (3H, s, aryl- CH_3); zaměnitelný H pod píkem rozpouštědla 4,88 ppm. MS (hmotnostní spektrum) m/z 331/333/335 (87/100/42).

Sloučenina 3

3'-Brom-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin **3**

Stupeň 1

V 550 ml THF 84 g se rozpustí 2-methyl-3-nitroanilinu. Pomalu se přikape 53 ml anhydridu kyseliny octové. Směs se potom míchá při teplotě 70 °C. Po ca. 1. hodině se oddestiluje THF a zbytek se smíchá s 250 ml petroletheru. Vysrážená pevná látka se zfiltruje a suší při teplotě 50 °C.

Získá se 106 g N-acetyl-2-methyl-3-nitroanilinu ve formě světle hnědého prášku.

Stupeň 2:

V 500 ml koncentrované kyseliny sírové se rozpustí 106 g N-Acetyl-2-methyl-3-nitroanilinu. Při pokojové teplotě se přidá 93 g 1,3-dibrom-5,5-dimethylhydantoinu a směs se míchá ca. 24 hodin bez světla při pokojové teplotě a 2 hodiny při teplotě 50 °C. Přidá se 2,5 l ledové vody a vzniklé krystaly se zfiltrují, promyjí vodou a suší.

Získá se 67 g směsi N-acetyl-4-brom-2-methyl-3-nitroanilinu a N-acetyl-4,5-dibrom-2-methyl-3-nitroamnilu ve formě bílého prášku.

Stupeň 3:

Ve směsi z 300 ml methanolu a 300 ml THF se rozpustí 67 g výše uvedené směsi a 300 ml HCl (32%) a roztok se míchá při teplotě 90 °C. Po ca. 2. hodinách se oddestiluje organické rozpouštědlo. Krystalická sedimenta se odsaje a promyje HCl (0,5 M) a vodou. Krystaly se suspendují v ca. 500 ml vody. Vodná fáze se alkalizuje pevným Na_2CO_3 a extrahuje ca. 400 ml etheru. Organická fáze se zfiltruje a zkoncentruje ze sníženého tlaku. Zbytek se překrystalizuje v horkém etheru.

Získá se 18 g 4-brom-2-methyl-3-nitroanilinu ve formě žluto-oranžově zbarvených krystalů. Navíc se získá ca. 32 g směsi 4-brom-2-methyl-3-nitroanilinu a 4,5-dibrom-2-methyl-3-nitroanilinu ve formě žluto-oranžových krystalů.

Stupeň 4:

V 15 ml DMF se rozpustí 5,8 g paraformaldehydu a 15 ml kyseliny mravenčí a roztok se zahřívá při teplotě 90-100 °C. Během 10. minut se přikape roztok 18 g 4-brom-2-methyl-3-nitroanilinu v 15 ml DMF. Po 2. hodinách se směs vloží do ca. 600 ml ledové vody a vodná fáze se extrahuje 300 ml etheru. Organická fáze se promyje Na_2CO_3 (1M), zfiltruje a odpaří. Produkt se čistí chromatograficky (silikagel, mobilní fáze: petrolether/ethylacetát 40/60).

Získá se 15 g N,N-dimethyl-4-brom-2-methyl-3-nitroanilin ve formě oranžově-hnědého oleje.

Stupeň 5:

Ve 200 ml THF se rozpustí 15 g N,N-dimethyl-4-brom-2-methyl-3-nitroanilinu a hydrogenuje při teplotě 20 °C a tlaku vodíku 5 bar (1 bar = 0,1 Mpa) za použití Raneyova niklu jako katalyzátoru.

Získá se 12 g 2-brom-5-dimethylamino-6-methylanilinu ve formě hnědého oleje.

Stupeň 6:

Při pokojové teplotě se v 50 ml ethanolu rozpustí 2,4 g 2-brom-5-dimethylamino-6-methylanilinu a 3,2 g N-acetyl-2-methylthioimidazolidinonu a roztok se refluxuje. Po ca. 6. hodinách se rozpouštědlo odpaří a olejový zbytek krystalizuje v ca. 50 ml ethylecetátu.

Získá se 2,5 g 3'-brom-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1-yl-2-iminoimidazolidinu 3 ve formě bílého prášku o teplotě tání (Fp) 140-143 °C.

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3 , TMS = 0 ppm): δ = 6,80 (2H, s, aryl-H); 4,39 (2H, s, široké, NH); 3,49 (4H, s, imidazolidin- CH_2 -); 2,66 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,10 (3H, s, aryl- CH_3). MS m/z 297/299 (100/100).

Sloučenina 4

3'-Chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin **4**

V 10 ml ethanolu se rozpustí 0,37 g 2'-brom-3'-chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1-yl-2-iminoimidazolidinu, 0,350 mg zinkového prachu a 2 ml HCl (10%) a roztok se refluxuje. Po 1. hodině se reakční směs zfiltruje a

rozpouštědlo se oddestiluje. Za chlazení se zbytek upraví Na_2CO_3 (1M) a produkt se extrahuje etherem. Etherový extrakt se za sníženého tlaku zkoncentruje. Vzniklý zbytek se pohltí v methanolu a okyslí HCl.

Získá se 0,2 g 3'-chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidinu 4 (HCl) ve formě bílého prášku (hyroskopický).

^1H NMR (250 MHz, CD_3OD , TMS = 0 ppm): δ = 7,93; 7,60 (2H, 2d, J = 1,8 Hz), aryl-H); 3,80 (4H, s, imidazolidin- CH_2 -); 3,31 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,45 (3H, s, aryl- CH_3); zaměnitelný H pod píkem rozpouštědla 4,88 ppm. MS m/z 253/255 (100/43).

Sloučenina 5

2',3'-Dibrom-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-imidazolidin 5

Stupně 1, 2, 3 a 5 jsou analogické se stupni uvedenými v syntéze sloučeniny 3.

Stupeň 4:

Stejně jako v příkladu 3, ve stupni 4 reaguje 3,6 g směsi 4-brom-2-methyl-3-nitroanilinu a 4,5-dibrom-2-methyl-3-nitroanilinu. Produkt se čistí chromatograficky (silikagel, mobilní fáze: cyklohexan/ethylacetát 90/10).

Získá se 1,9 g N,N-dimethyl-4,5-dibrom-2-methyl-3-nitroanilinu ve formě žlutého prášku.

Stupeň 6:

Při pokojové teplotě se v 8 ml POCl_3 rozpustí 0,9 g 2,3-dibrom-5-dimethylamino-6-methylanilinu a 0,4 g N-acetyl-2-imidazolidinu a roztok se míchá při teplotě 85 °C. Po ca. 8. hodinách se rozpouštědlo odpaří a zbytek se smíchá se 100 ml vody. Vodná fáze se extrahuje ethylacetátem a organická fáze se alkalizuje Na_2CO_3 , zfiltruje a zkoncentruje. Produkt se čistí chromatograficky (silikagel, mobilní fáze: ethylacetát).

Získá se 0,7 g N-acetyl-2',3'-dibrom-5'-dimethylamino-6'-methyl-fenyl-2-iminoimidazolidinu ve formě bílého prášku.

Stupeň 7:

V 60 ml methanolu se refluxuje 0,7 g N-acetyl-2',3'-dibrom-5'-dimethyl-amino-6'-methyl-fenyl-2-iminoimidazolidinu. Po 7. hodinách se rozpouštědlo odpaří. Zbytek se rozpustí v CH_2Cl_2 a pomocí HCl (4N) nastaví kyselost (pH 1). Vzniklé krystaly se odsají, promyjí etherem a suší.

Získá se 0,68 g 2',3'-dibrom-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidinu 5 ve formě bílého prášku (Fp od 240 °C rozklad).

^1H NMR (250 MHz, CD_3OD , TMS = 0 ppm): δ = 8,19 (1H, s, aryl-H); 3,81 (4H, s, imidazolidin- CH_2 -); 3,26 (6H, s, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2,48 (3H, s, aryl- CH_3); zaměnitelný H pod píkem rozpouštědla 4,89 ppm. MS m/z 375/377/379 (66/100/66).

Sloučenina 6

2'-Chlor-3'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 6

Stupeň 1:

Ve 225 ml DMF se rozpustí 25 g N,N-dimethyl-3-nitroanilinu. Pomalu se přikape 20 g N-chlorsukcinimidu rozpuštěného ve 190 ml DMF a roztok se míchá při pokojové teplotě. Po 24. hodinách se rozpouštědlo odpaří. K červenému zbytku se přidá ca. 500 ml ledu. Suspenze se třikrát extrahuje ca. 200 ml diethyletheru. Etherové fáze se suší nad Na_2SO_4 , zfiltrují a odpaří.

Získá se 30,4 g N,N-dimethyl-2-chlor-3-nitroanilinu ve formě červeného oleje. Surový produkt se dále použije bez dalšího čištění.

Stupeň 2:

V 300 ml MeOH se rozpustí 30,4 g N,N-dimethyl-2-chlor-3-nitroanilinu a hydrogenuje při teplotě 20 °C a tlaku vodíku 5 bar (1 bar = 0,1 MPa) za použití Raneyova niklu jako katalyzátoru. Rozpouštědlo se odpaří a produkt se čistí chromatograficky (silikagel, mobilní fáze: petrolether/ethylacetát 3/1).

Získá se 12,8 g 2-chlor-3-dimethylamino-anilinu ve formě hnědého oleje.

Stupeň 3:

Smíchá se společně 4,4 g 2-chlor-3-dimethylaminoanilinu, 3,35 g N-acetyl-imidazolidinu a 30,5 ml POCl_3 a směs se míchá při pokojové teplotě. Po 12. hodinách se oddestiluje POCl_3 a zbytek se vloží do ledu. Vodná fáze se alkalizuje koncentrovaným roztokem NH_3 a dvakrát extrahuje 200 ml methylenchloridu. Organické fáze se suší, zfiltrují a zkoncentrují. Získá se 6,2 g 2'-chlor-3'-dimethylamino-fen-1'-yl-1-acetyl-2-iminoimidazolidinu ve

formě žlutého oleje. Surový produkt se refluxuje v methanolu. Po 2. hodinách se rozpouštědlo odpaří. Zbytek se rozpustí v diethyletheru v ultrazvukové lázni. Vzniklé žluté krystaly se odsají, promyjí a suší.

Získá se 2,2 g 2'-chlor-3'-dimethylamino-fen-1'-yl-1-acetyl-2-iminoimidazolidinu 6 ve formě bílého prášku o teplotě tání (Fp) 146-148 °C.

¹H NMR (250 MHz, CD₃OD, TMS = 0 ppm): δ = 7,11 (1H, t, J = 7,9 Hz, aryl-H(5)); 6,83; 6,74 (2H, 2dd, J = 7,9; 1,5 Hz, aryl-H(4/6)); 3,45 (4H, s, imiazolidin-CH₂-); 3,73 (6H, s, N(CH₃)₂). MS m/z 239/241 (100/46).

Sloučenina 7

4'-Brom-2'-chlor-3'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 7

V 10 ml DMF se rozpustí 1 g 2'-chlor-3'-dimethylamino-fen-1'-yl-1-acetyl-2-iminoimidazolidinu a směs se ochladí na teplotu 0 °C. Pomalu se přikape roztok 0,75 g N-bromsukcinimidu ve 4,5 ml DMF a vzniklá směs se míchá při teplotě 0 °C. Po 5. hodinách se přidá 60 ml vody. Vodná fáze se třikrát extrahuje 50 ml ethyletheru. Organické fáze se suší, filtrují a odpaří. Produkt se čistí chromatograficky (silikagel, mobilní fáze: CH₂Cl₂/MeOH/k. NH₄OH 90/10/1).

Získá se 0,14 g 4'-brom-2'-chlor-3'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidinu 7 ve formě žlutého prášku o teplotě tání (Fp) 150-155 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS = 0 ppm): δ = 7,23; 6,54 (2H, 2d, J = 8,6 Hz, 2 aryl-H); 5,77 (2H, s, široké, NH); 3,28 (4H, s, imidazolidin-CH₂-); 2,58 (6H, s, N(CH₃)₂). MS m/z 317/319/321 (85/100/36).

Sloučenina 8

2'-Brom-6'-chlor-5'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolin 8

Stupně 1 a 2 se provedou způsobem popsaným u sloučeniny 6.

Stupeň 3:

Ve 180 ml DMF se rozpustí 12,8 g 2-chlor-3-dimethylamino-anilinu a roztok se míchá při teplotě 0 °C. Pomalu se přikape roztok 13,4 g N-bromsukcinimidu v 80 ml DMF, přičemž teplota nestoupne nad 2 °C. Směs se 5 hodin míchá při teplotě 0 °C a potom při pokojové teplotě. Po 48. hodinách se přidá 700 ml ledové vody. Bílá sraženina se odfiltruje a vodná fáze se třikrát extrahuje 200 ml diethyleteru. Organické fáze se suší, filtrují a odpaří.

Získá se 17,5 g 2-brom-6-chlor-5-dimethylamino-anilinu ve formě hnědého oleje a bez dalšího čištění se dále použije.

Stupeň 4:

Při teplotě 10 °C se ve 220 ml acetonu se rozpustí 6,6 g KSCN. Přidá se 8 ml benzoylchloridu. Roztok se vaří 10 minut pod zpětným tokem a potom se ochladí na 10 °C. Pomalu se přikape roztok 17,5 g 2-brom-6-chlor-5-dimethylamino-anilinu ve 150 ml acetonu. Směs se vaří pod zpětným tokem. Po 3. hodinách se přidá 500 ml ledové vody a vodná fáze se třikrát extrahuje 100 ml ethylacetátu. Organické fáze se suší, filtrují a odpaří. Zbytek se rozpustí ve 150 ml ethanolu a vaří s 39 ml vodného KOH (50%) pod zpětným tokem. Po 2. hodinách se rozpouštědlo oddestiluje.

Získá se 15 g N-thioamido-2-brom-6-chlor-5-dimethylamino-anilinu a bez dalšího čištění se dále použije.

Stupeň 5:

Ve 280 ml methanolu se při zpětném toku míchá 15 g N-thioamido-2-brom-6-chlor-5-dimethylamino-anilinu a 4,6 ml methyljodidu. Po 2. hodinách se odpaří rozpouštědlo. Získá se 18,9 g oranžově zbarveného oleje, který se pod zpětným tokem vaří s 3,1 ml ethylendiaminu ve 190 ml acetonitrilu. Po 18. hodinách se oddestiluje rozpouštědlo. Zbytek se smíchá se 110 ml HCl (1M) a extrahuje ethyletherem. Organická fáze se suší, filtruje a odpaří. Produkt se čistí chromatograficky (silikagel, mobilní fáze: CH₂Cl₂/MeOH/k. NH₄OH 90/10/1).

Získá se 2'-brom-6'-chlor-5'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin **8** ve formě růžového prášku o teplotě tání (Fp) 142-145 °C.

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm): δ = 7,30 (1H, d, J = 9,2 Hz, aryl-H(5)); 6,74 (1H, d, J = 9,2 Hz, aryl-H(4)); 3,98 (2H, s, široké, HN); 3,53 (4H, s, imidazolidin-CH₂-); 2,87 (6H, s, N(CH₃)₂). MS m/z 318/319/321 87/100/ 34).

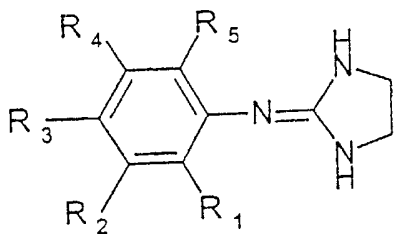
Další sloučeniny popsané v rámci předkládaného vynálezu se mohou vyrobit analogicky k výše uvedeným příkladům.

Zastupuje:

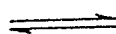
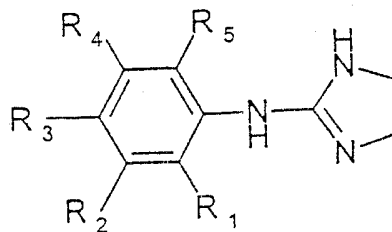
Patentové nároky

1. Použití sloučeniny obecného vzorce (I) nebo obecného vzorce (II) pro výrobu léčiva pro léčbu močové inkontinence, zvláště stresové inkontinence

Vzorec (I)



Vzorec (II)



kde

R_1 je F, Cl, Br, CH_2F , CF_2H nebo CF_3 ,

R_2 je NR_6R_7 , kde

R_6 je Me, Et, Pr nebo iPr,

R_7 je Me, Et nebo Pr,

R_3, R_4, R_5 jsou nezávisle na sobě H, Me, F, Cl, Br, CH_2F , CF_2H a/nebo CF_3

a pro případ, že

R_4 je Me, F, Cl, Br, CH_2F , CF_2H nebo CF_3 , potom R_1 je navíc také H nebo Me

a/nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

2. Použití podle nároku 1, přičemž

R_1 je H, Me, F, Cl, Br nebo CF_3 ,

R_2 je NR_6R_7 , kde

R_6 je Me nebo Et,

R_7 je Me nebo Et,

R_3 je H, F, Cl, Br nebo CF_3 ,

R_4 je F, Cl, Br nebo CF_3 ,

R_5 je H, F, Cl, Br nebo CF_3 .

3. Použití podle nároku 1 nebo 2, přičemž

R_1 je Me,

R_2 je NR_6R_7 , kde

R_6 je Me nebo Et,

R_7 je Me nebo Et,

R_3 je H, F, Br nebo CF_3 ,

R_4 je Cl, Br nebo CF_3 ,

R_5 je H, Br nebo CF_3 .

4. Použití podle nároku 1, 2 nebo 3, přičemž

R_1 je Me,

R_2 je NR_6R_7 , kde

R_6 je Me,

R_7 je Me,

R_3 je H nebo F,

R_4 je Cl nebo Br,

R_5 je H nebo Br.

5. Použití podle nároku 1, přičemž

R₁ je F, Cl, Br nebo CF₃,

R₂ je NR₆R₇, kde

R₆ je Me nebo Et,

R₇ je Me nebo Et,

R₃ je H, F, Cl, Br nebo CF₃,

R₄ je H, F, Cl, Br nebo CF₃,

R₅ je H, F, Cl, Br nebo CF₃.

6. Použití podle nároku 1 nebo 5, přičemž

R₁ je Cl, Br nebo CF₃,

R₂ je NR₆R₇, kde

R₆ je Me nebo Et,

R₇ je Me nebo Et,

R₃ je H, F, Br nebo CF₃,

R₄ je H,

R₅ je H, Br nebo CF₃,

7. Použití podle nároku 1, 5 nebo 6, přičemž

R₁ je Cl nebo Br,

R₂ je NR₆R₇, kde

R₆ je Me,

R₇ je Me,

R₃ je H, F,

R₄ je H,

R₅ je H nebo Br.

8. Použití podle nároku 1, přičemž sloučenina

2'-brom-3'-chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 1,

3'-brom-5'-diethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 2,

3'-brom-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 3,

3'-chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 4,

2'-3'-dibrom-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 5,

2'-chlor-3'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 6,

4'-brom-2'-chlor-3'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 7,

2'-brom-6'-chlor-5'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 8,

a/nebo

5'-brom-2'-chlor-3'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 9,

je tautomer a/nebo odpovídající farmakologicky přijatelná sůl.

9. Použití podle nároku 1, 2, 3 nebo 8, přičemž sloučenina

2'-brom-3'-chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 1,

3'-brom-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 3,

3'-chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 4,

a/nebo

2'-3'-dibrom-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 5

je tautomer a/nebo odpovídající farmakologicky přijatelná sůl.

10. Použití podle nároku 1, 2, 3, 8 nebo 9, přičemž sloučenina
3'-chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-fen-1'-yl-2-iminoimidazolin 4
je tautomer a/nebo odpovídající farmakologicky přijatelná sůl.
11. Použití podle nároku 1, 5, 6, 7 nebo 8, přičemž sloučenina
2'-chlor-3'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 6
je tautomer a/nebo odpovídající farmakologicky přijatelná sůl.
12. Použití podle nároku 1, 5, 6 nebo 8, přičemž sloučenina
4'-brom-2'-chlor-3'-dimethylamino-fen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 7
je tautomer a/nebo odpovídající farmakologicky přijatelná sůl.
13. Použití podle některého z předcházejících nároků, přičemž sloučenina
podle vzorce (I) je ve formě imino-imidazolidinu.
14. Použití podle některého z předcházejících nároků, přičemž sloučenina
podle vzorce (II) je ve formě amino-imidazolidinu.
15. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 14.
16. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje
sloučeninu a/nebo jej farmakologicky přijatelnou sůl podle nároku 15.
17. Způsob výroby sloučeniny a/nebo její farmakologicky přijatelné soli
podle nároku 15.

18. Způsob léčby onemocnění močového měchýře, zvláště močové inkontinence, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se použije sloučenina podle nároku 15 a/nebo její farmakologicky přijatelná sůl.

Zastupuje: