SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(22) Dátum podania: 13.04.96

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 195 14 579.8

(32) Dátum priority: 20.04.95

(33) Krajina priority: DE

(40) Dátum zverejnenia: 04.02.98

(86) Číslo PCT: PCT/EP96/01568, 13.04.96

(21) Číslo dokumentu:

1380-97

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[6] :

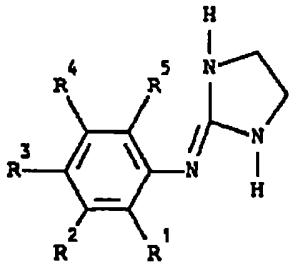
A 61K 31/415

(71) Prihlasovateľ: Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim am Rhein, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Esser Franz, Ingelheim am Rhein, DE;
Staehle Helmut, Ingelheim am Rhein, DE;
Luettke Sven, Ockenheim, DE;
Muramatsu Ikunobu, Fukui, JP;
Kitagawa Hisato, Osaka Prefecture, JP;
Uchida Shuji M. D., Toyonaka, JP;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Fenyliminoimidazolidín, spôsob jeho výroby, farmaceutický prostriedok s jeho obsahom a jeho použitie**

(57) Anotácia:
Fenyliminoimidazolidíny všeobecného vzorca (II), v ktorom substituenty R^1, R^2, R^3, R^4 a R^5 majú význam uvedený v opisnej časti, spôsob ich výroby, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie ako α_{1L}-agonistov na liečbu močovej inkontinencie.



(II)

Fenyliminoimidazolidín, spôsob jeho výroby, farmaceutický prostriedok s jeho obsahom a jeho použitie

Oblasť techniky

Súčasný vynález sa týka fenyliminoimidazolidínu ako α_{1L}-agonistu, spôsobu jeho výroby a použitia α_{1L}-agonistov pri príprave liečiv na liečbu močovej inkontinencie.

Doterajší stav techniky

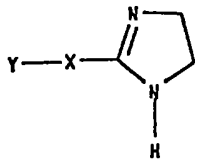
Príčinou stresovej inkontinencie u žien je väčšinou slabosť v spodine panvovej, napríklad po viacerých ťažkých pôrodoch. Môže však spočívať aj v poruchách inervácie spodiny panvovej, vrodenom príliš krátkom močovode alebo, zriedkavo, v operatívnom porušení uzatváracieho svalstva. Pokles hladiny estrogénov v postmenopauzálnom období podporuje stresovú inkontinenciu.

Stresovou inkontinenciou sa označuje náhla strata moču, ktorá je zapríčinená neschopnosťou vyprázdniť močový mechúr pri nenápadnej motorike mechúra počas výskytu vnútrobrušného vzostupu tlaku zapríčineného kašľom, tlačením, kýchnutím, dvíhaním ťažkých bremien a podobne.

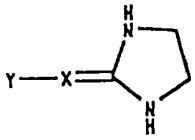
Prekvapujúco sa ukázalo, že α_{1L}-podtyp adrenergného receptoru má značný vplyv na kontinenčný mechanizmus tonizácie močovodu.

Podstata vynálezu

Vynález sa vzťahuje na použitie α_{1L}-agonistov adrenergného receptoru na liečbu močovej inkontinencie, zvlášť stresovej inkontinencie, prípadne na prípravu liečiv na liečbu močovej inkontinencie, zvlášť stresovej inkontinencie. Zvláštny záujem je o použitie aminoimidazolínov všeobecného vzorca



prípadne



(I) (I')

ako aj ich farmakologicky prijateľných kyslých adičných solí.

Vo všeobecnom vzorci (I)

Y znamená voliteľne substituovaný fenylový alebo naftylový zvyšok, alebo

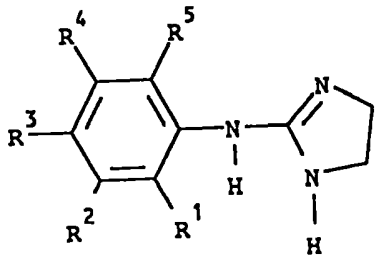
Y znamená 5- alebo 6-členný, voliteľne maximálne nenasýtený a voliteľne substituovaný heterocyklický kruh, ktorý ako heteroatómy obsahuje kyslík, síru, alebo dusík,

a

X znamená -NH-, $-CH_2-$, $-OCH_2-$, $-O-CHCH_3-$, -CH=N-NH-, -N=N- alebo -NZ-, kde Z = $-CH_2-CH=CH_2$ alebo cyklopropylmetyl.

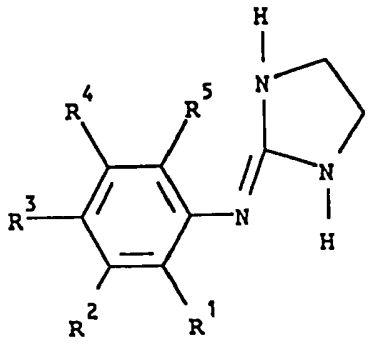
Výhodné sú väzby, v ktorých X je -NH- a/alebo Y je voliteľne substituovaný tienyl, furyl, pyrol, tetrahydropyrolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyranyl, 1,3-tiazolyl, imidazolyl, imidazolinyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, tetrazolyl, izotiazolyl, pyrimidinyl, tiazolyl, tiadiazinyl alebo piperidinyl, ktorý je cez uhlíkový atóm naviazaný na skupinu X. Výhodné je napríklad použitie tiamenidínu.

Na toto použitie sú výhodné imidazolíny všeobecného vzorca



(Ib)

prípadne imidazolidíny všeobecného vzorca



(II)

kde

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 sú nezávisle od seba definované nasledovne: vodík, C_1-C_6-alkyl, výhodne C_1-C_4-alkyl, zvlášť výhodne metyl, C_3-C_6-cykloalkyl, výhodne cyklopropyl, C_1-C_6-alkoxy, výhodne C_1-C_4-alkoxy, zvlášť výhodne metoxy, halogén, výhodne chlór alebo bróm, CF_3, $-OCF_3$, alebo NR^6R^7, kde

R^6 znamená vodík, C_3-C_6-cykloalkyl, C_1-C_6-alkyl, výhodne C_1-C_4-alkyl, zvlášť výhodne metyl, alebo C_2-C_4-acyl, zvlášť výhodne acetyl,

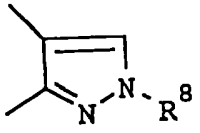
R^7 vodík, C_3-C_6-cykloalkyl, výhodne cyklopropyl, C_1-C_6-alkyl, výhodne C_1-C_4-alkyl, zvlášť výhodne metyl, alebo C_2-C_4-acyl, zvlášť výhodne acetyl; alebo

R^6 a R^7 tvoria spolu s atómom dusíka 5- alebo 6-členný nasýtený alebo nenasýtený kruh, ktorý môže obsahovať až po dva ďalšie heteroatómy zo skupiny kyslík, síra alebo dusík, pričom každý ďalší atóm dusíka môže byť substituovaný C_1-C_4-alkylom, výhodne metylom;

alebo R^6 a R^7 tvoria spolu s dusíkovým atómom ftalimido;

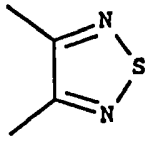
alebo

R^1 a R^2 tvoria spolu nakondenzovaný pyrazol vzorca



R^8 C_1-C_3-alkyl, výhodne metyl;

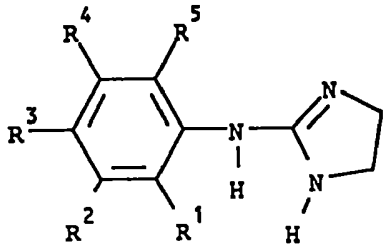
alebo nakondenzovaný tiadiazol vzorca



pričom R^3, R^4 a R^5 sú ako to bolo definované vyššie, a výhodne znamenajú vodík, ako aj ich farmakologicky prijateľné kyslé adičné soli.

Vzorce I a I', prípadne Ib a II predstavujú rovnocenné tautomérne štruktúry. Opis jednej štruktúry (napríklad Ib) vždy zahŕňa aj druhú štruktúru (napríklad II).

Výhodné sú ďalej imidazolíny všeobecného vzorca Ib



(Ib)

v ktorom

R^1 je vodík, etyl, metyl, fluór, chlór, bróm alebo CF_3,

R^2 je metyl, fluór, chlór, bróm alebo $-NR^6R^7$, kde

R^6 je vodík, C_1-C_4-alkyl, výhodne metyl, C_2-C_4-acyl, výhodne acetyl, a

R^7 je vodík, C_1-C_4-alkyl, výhodne metyl, C_2-C_4-acyl, výhodne acetyl, alebo

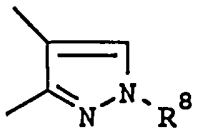
R^6 a R^7 spolu s atómom dusíka tvoria ftalimido;

R^3 je vodík, fluór, chlór, bróm, C_1-C_4-alkyl, výhodne metyl, NH_2 alebo cyklopropyl;

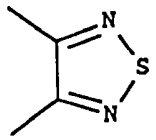
R^4 je vodík, C_1-C_4-alkyl, výhodne metyl, fluór, chlór, bróm alebo CF_3;

R^5 je vodík, C_1-C_4-alkyl, výhodne etyl alebo metyl, fluór, chlór, bróm alebo CF_3;

R^1 alebo R^2 tvoria spolu s nakondenzovaným pyrazolom vzorca



kde R^8 je metyl,
alebo nakondenzovaný tiadiazol vzorca



pričom R^3, R^4 a R^5 sú ako to bolo definované vyššie, a výhodne znamenajú vodík; zvlášť také, kde
R^1 je vodík alebo metyl;
R^2 je metyl, chlór, CF_3, NH_2 alebo $N(CH_3)_2$;
R^3 je vodík, metyl, chlór alebo bróm;
R^4 je vodík;
R^5 je vodík, metyl, metoxy, chlór alebo bróm.

Zvlášť sa zdôrazňuje použitie nasledovných zlúčenín:
2-(3-dimetylamino-2-metylfenylimino)imidazolidín,
2-(6-bróm-3-dimetylamino-2-metylfenylimino)imidazolidín,
2-(5-amino-2-chlór-4-metylfenylimino)imidazolidín,
2-(3-amino-2-metylfenylimino)imidazolidín,
alebo
2-(2-chlór-5-trifluórmetylfenylimino)imidazolidín.

Ako heterocyklické príklady pre zvyšok NR^6R^7 sa uvádzajú: pyrol, Δ^2-pyrolín, Δ^3-pyrolín, tetrahydropyrol, pyrolidín, pyrolidinon, imidazol, imidazolín, 1,3-tiazol, piperidín, piperazín, 4-C_1 až C_4-alkylpiperazín, C_1 až C_4-alkylpiperazín, 2,5-diketopiperazín, výhodne N-metylpiperazín, morfolín, tiomorfolín, ftalimido, sukcínimido.

Ako alkyl v zmysle uvedenej definície, aj ak sú súčasťou iných zvyškov, sa rozumejú vetvené alebo nevetvené alkylové skupiny s 1 až 6 uhlíkovými atómami, ako príklad sa uvádzajú: metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, izobutyl, n-butyl, izobutyl, sek.-butyl a terc.-butyl, n-pentyl, izopentyl, neopentyl, hexyl, izohexyl.

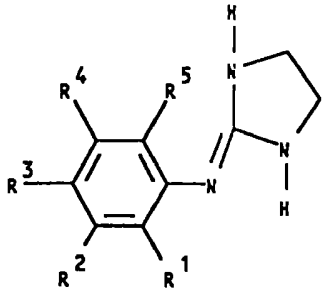
Cykloalkyl vo všeobecnosti znamená jeden nasýtený cyklický uhľovodíkový zvyšok s 3 až 6 uhlíkovými atómami, ktorý môže byť voliteľne substituovaný jedným alebo viacerými ha-

logénovými atómami jednej hydroxyskupiny, alkylskupiny, výhodne metylskupiny, ktoré môžu byť medzi sebou rovnaké alebo rôzne. Ako príklady sa uvádzajú cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklopentenyl, cyklohexyl, cyklohexenyl.

Časť imidazolu definovaného vo všeobecnom vzorci Ib je nová. Vynález sa preto vzťahuje aj na nové substituované 2-fenylimino-imidazolidíny, ich použitie ako liečivo, ako aj na spôsoby ich prípravy.

2-(Fenylimino)-imidazolidíny, ich príprava a ich použitie ako liečivo sú známe, ako napríklad z DE-OS 19 29 250 a 23 16 377, pričom u tam opísaných zlúčenín sa dôraz kládol na vlastnosti znižujúce krvný tlak.

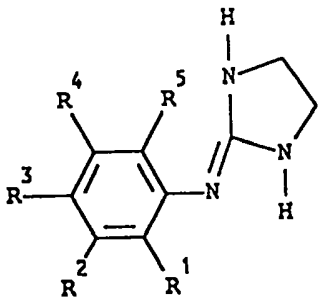
Substituované 2-(fenylimino)-imidazolidíny všeobecného vzorca II



(II)

vykazujú prekvapujúce farmakologické vlastnosti a sú zvlášť vhodné na liečbu močovej inkontinencie.

Predmetom vynálezu sú tak zlúčeniny všeobecného vzorca II



(II)

kde

R^1 môže znamenať vodík, C_1-C_6-alkyl, výhodne C_1-C_4-alkyl, zvlášť výhodne metyl, C_3-C_6-cykloalkyl, výhodne cyklopropyl, C_1-C_6-alkoxy, výhodne C_1-C_4-alkoxy, zvlášť výhodne metoxy, halogén, výhodne chlór alebo bróm, CF_3 alebo -OCF_3;

R^2 môže znamenať $-NR^6R^7$, kde

R^6 môže znamenať vodík, C_3-C_6-cykloalkyl, C_1-C_6-alkyl, výhodne C_1-C_4-alkyl, zvlášť výhodne metyl, C_2-C_4-acyl, zvlášť výhodne acetyl;

R^7 môže znamenať vodík, cyklopropyl, C_3-C_6-cykloalkyl, C_1-C_6-alkyl, výhodne C_1-C_4-alkyl, zvlášť výhodne metyl, C_2-C_4-acyl, zvlášť výhodne acetyl;

alebo

R^6 a R^7 tvoria spolu s atómom dusíka 5- alebo 6-členný nasýtený alebo nenasýtený kruh, ktorý môže obsahovať až dva ďalšie heteroatómy zo skupiny kyslík, síra alebo dusík, pričom každý ďalší atóm dusíka môže byť substituovaný skupinou C_1-C_4-alkyl, výhodne metyl; alebo R^6 a R^7 tvoria spolu s atómom dusíka ftalimido;

R^3 môže znamenať vodík, halogén, C_1-C_6-alkyl, výhodne C_1-C_4-alkyl, zvlášť výhodne metyl, C_1-C_6-alkoxy, výhodne C_1-C_4-alkoxy, zvlášť výhodne vodík, metoxy, CF_3 alebo $-OCF_3$;

R^4 môže znamenať vodík, C_1-C_6-alkyl, výhodne C_1-C_4-alkyl, zvlášť výhodne metyl, vodík alebo halogén;

R^5 môže znamenať vodík, C_1-C_6-alkyl, výhodne C_1-C_4-alkyl, zvlášť výhodne metyl, C_1-C_6-alkoxy, výhodne C_1-C_4-alkoxy, zvlášť výhodne metoxy, halogén, CF_3 alebo $-OCF_3$,

ako aj ich farmakologicky prijateľné soli s výnimkou 2-(3-dietylamino-2-metyl)imidazolidínu.

Výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca II sú tie, v ktorých

R^1 znamená vodík, C_1-C_4-alkyl, cyklopropyl, C_1-C_4-alkoxy, halogén, CF_3 alebo $-OCF_3$;

R^2 znamená $-NR^6R^7$, kde

R^6 znamená vodík, C_3-C_6-cykloalkyl, C_1-C_4-alkyl alebo acetyl,

R^7 znamená vodík, cyklopropyl, C_1-C_4-alkyl alebo acetyl,

R^6 a R^7 tvoria spolu s atómom dusíka ftalimido;

R^3 znamená vodík, halogén, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, CF_3 alebo $-OCF_3$;

R^4 znamená, C_1-C_4-alkyl, metyl, halogén;

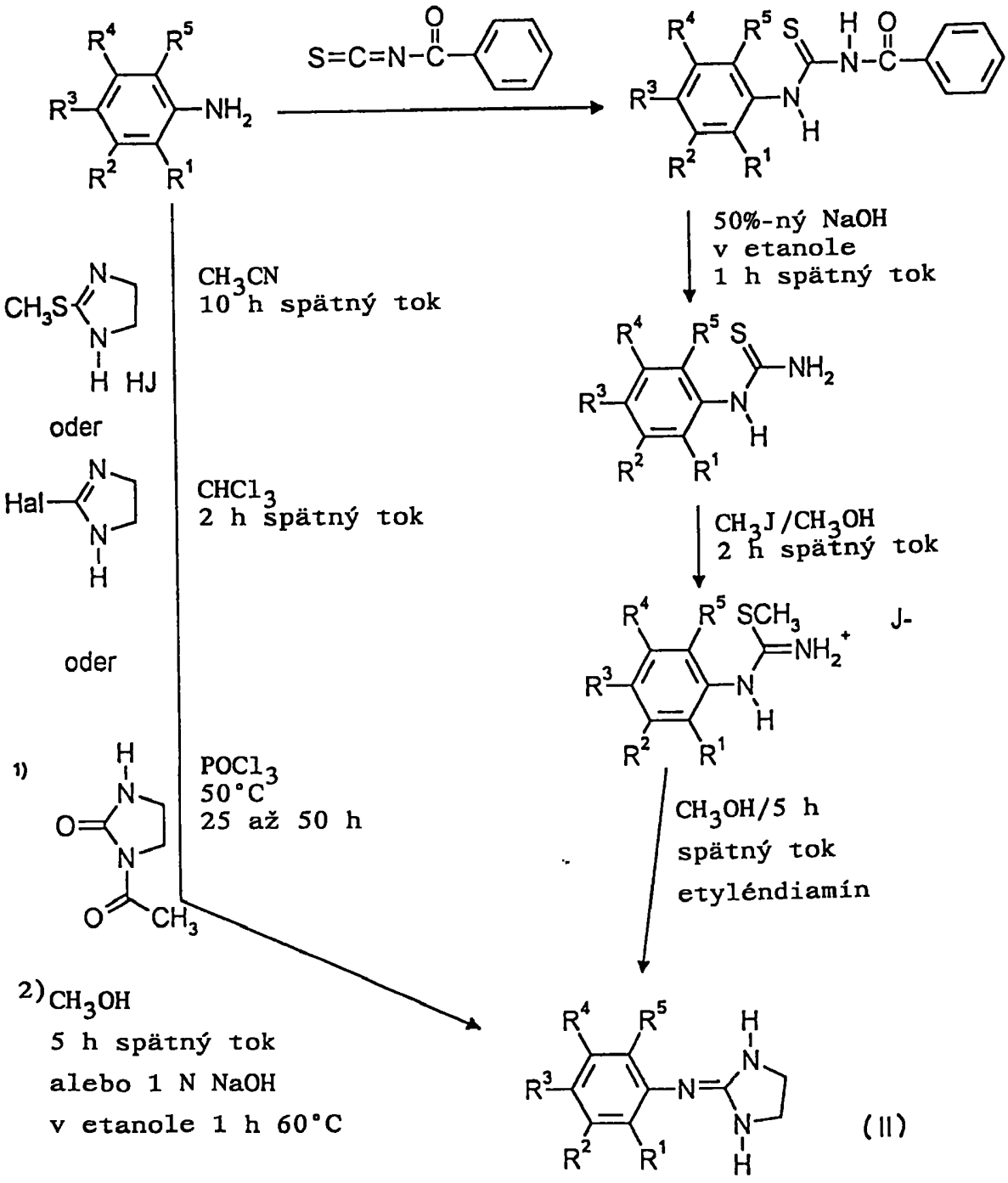
R^5 znamená vodík, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, halogén, CF_3 alebo -OCF_3; zvlášť také, kde
R^1 znamená vodík, C_1-C_3-alkyl, n-butyl, izobutyl, sek.butyl, výhodne metyl, cyklopropyl, C_1-C_3-alkoxy, výhodne metoxy, halogén, výhodne chlór alebo bróm, CF_3;
R^2 znamená NR_6R_7, kde
R^6 znamená vodík, cyklopropyl, C_1-C_4-alkyl, výhodne metyl,
R^7 znamená vodík, C_1-C_4-alkyl, výhodne metyl, alebo R^6 a R^7 spolu s atómom dusíka tvoria ftalimido;
R^3 znamená vodík, C_1-C_3-alkyl, n-butyl, izobutyl, sek.butyl, výhodne metyl, cyklopropyl, C_1-C_3-alkoxy, výhodne metoxy, halogén, výhodne chlór alebo bróm, CF_3;
R^4 znamená vodík, C_1-C_3-alkyl, n-butyl, izobutyl, sek.butyl, výhodne metyl, cyklopropyl, C_1-C_3-alkoxy, výhodne metoxy, halogén, výhodne chlór alebo bróm;
R^5 znamená vodík, C_1-C_3-alkyl, n-butyl, izobutyl, sek.butyl, výhodne metyl, cyklopropyl, C_1-C_3-alkoxy, výhodne metoxy, halogén, výhodne chlór alebo bróm, CF_3; zvlášť také, kde
R^1 je vodík alebo metyl,
R^2 je NR^6R^7, kde
R^6 a R^7 znamená nezávisle od seba vodík, metyl alebo metoxy alebo
R^6 a R^7 spolu s atómom dusíka tvoria ftalimido;
R^3 znamená vodík, metyl, fluór, chlór alebo bróm;
R^4 znamená vodík,
R^5 znamená vodík, metyl, chlór alebo bróm;
ako aj ich farmakologicky prijateľné kyslé adičné soli, zvlášť ich hydrobromidy alebo hydrochloridy.

Zvlášť výhodné sú napríklad nasledovné zlúčeniny
2-(3-dimetylamino-2-metylfenylimino)imidazolín,
2-(6-bróm-3-dimetylamino-2-metylfenylimino)imidazolín,
2-(5-amino-2-chlór-4-metylfenylimino)imidazolidín a
2-(3-amino-2-metylfenylimino)imidazolín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a II možno pripraviť podľa známych analogických postupov podľa stavu techniky.

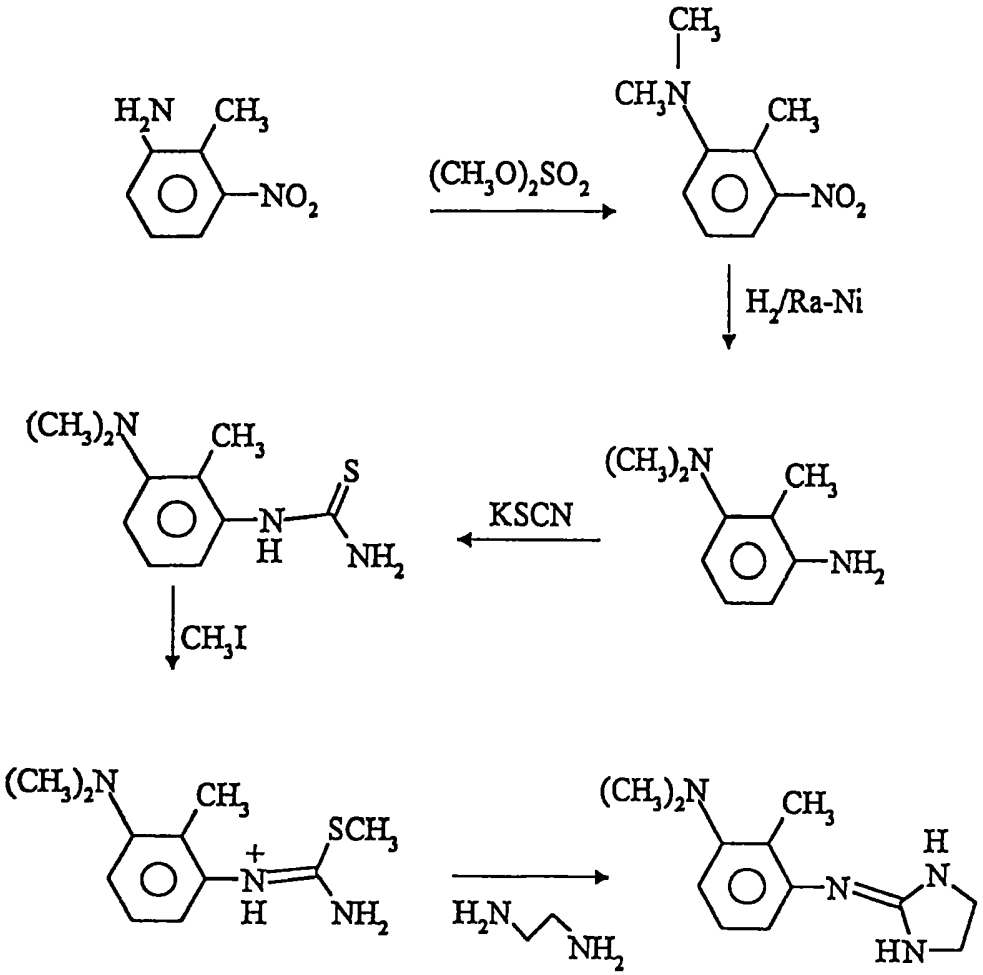
V ďalších syntetizačných schémach je znázornený výber výhodných postupov na konkrétnych príkladoch.

Syntetizačná schéma I



Na základe jednotlivých príkladov sa objasnia výhodné spôsoby na prípravu zlúčenín podľa vynálezu.

Syntetizačná schéma II

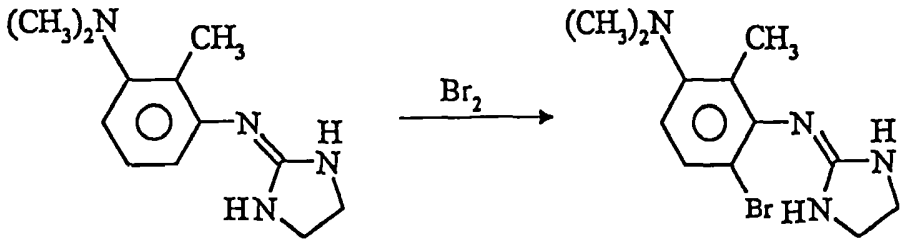


I^-

Príklad 1

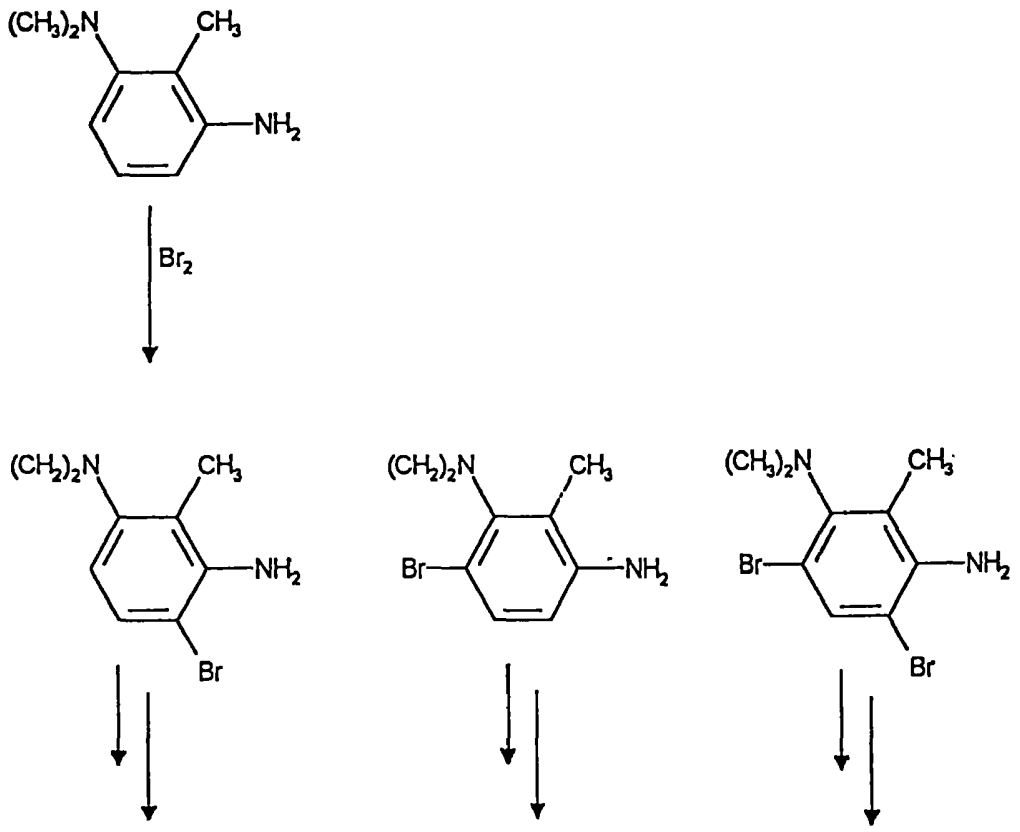
Metylovanie východiskového materiálu, 2-metyl-3-nitroanilínu sa môže uskutočniť aj analogicky s Leuckart-Wallachovou reakciou s použitím $HCOOH/CH_2O$ alebo s použitím dimetyluhličitanu namiesto dimetylsíranu.

Zlúčenina 2 sa dá pripraviť bromizáciou zlúčeniny 1 za bežných reakčných podmienok



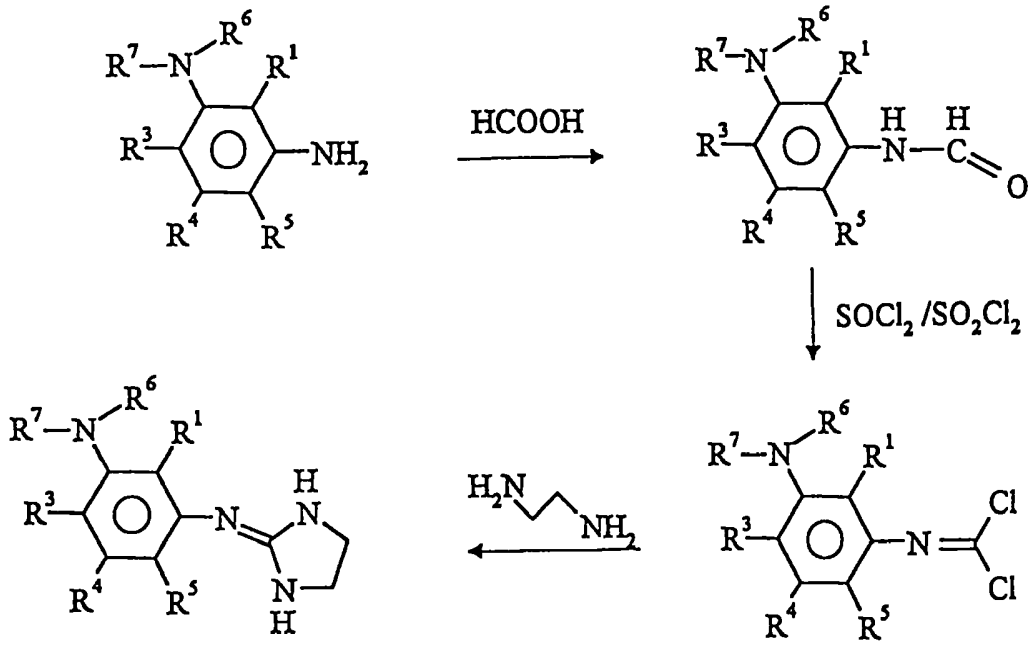
Príklad 2

Nasledovná syntetizačná schéma objasňuje prípravu zlúčeniny 2, 3 a 4

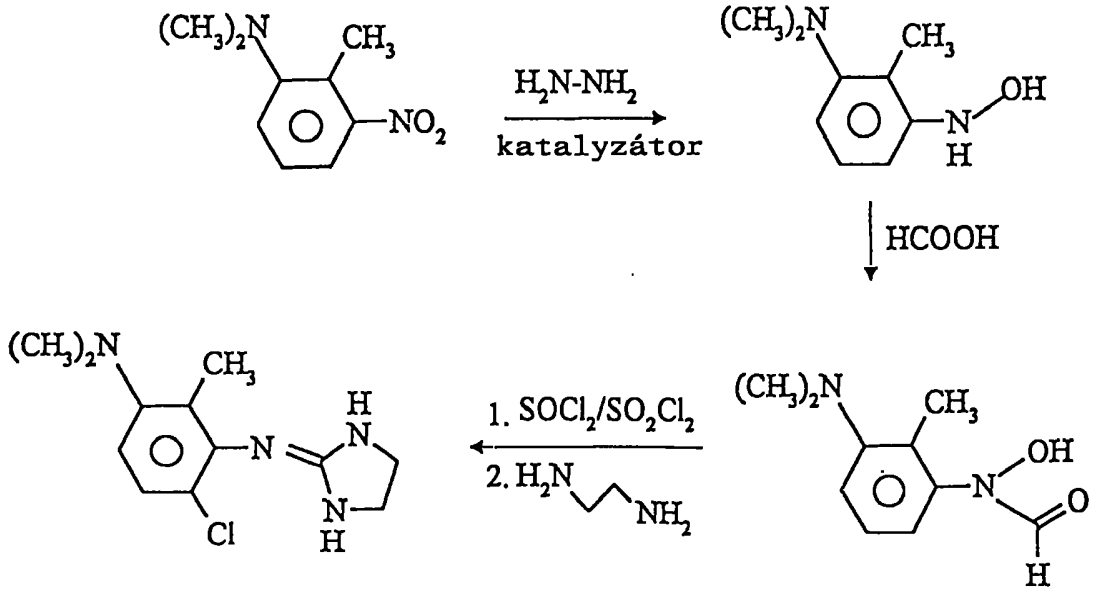


Príklad 2 Príklad 3 Príklad 4

Ďalej sú uvedené ďalšie varianty syntézy.



Analogicky so spôsobom, ktorý opísal N. R. Ayyangar (Synthesis 1987, 64), sa môže pripraviť zlúčenina 5 a štruktúrne podobné zlúčeniny.



Príklad 5

Príklad 1

2-(3-dimetylamino-2-metylfenylimino)imidazolidín

1. krok:

83,6 g 2-Metyl-3-nitroanilínu, 190 g K_2CO_3 a 260 ml vody sa spolu zahrievajú na 100 °C. Počas 1 hodiny sa prikvapká 27 ml dimetylsulfátu, potom sa zmes zahrieva ďalšiu hodiny. Po vychladení na izbovú teplotu sa horná vrstva odseparuje a zostávajúca vodná fáza sa éterom 4x vyextrahuje.

Spojené éterové extrakty sa skombinujú s hornou vrstvou, pomocou $MgSO_4$ sa vysušia, a vo vákuu sa zredukujú. Získa sa 73 g N,N-dimetyl-2-metyl-3-nitroanilínu.

2. krok:

73 g N,N-dimetyl-2-metyl-3-nitroanilínu sa rozpustí v 800 ml metanolu a hydratuje pri 20 °C a tlaku vodíka 5.10^5 Pa (5 bar) za použitia Raneyovho niklu ako katalyzátora. Získa sa 57 g 3-dimetylamino-2-metylanilínu.

3. krok:

57 g 3-dimetylamino-2-metylanilínu, 1,15 l acetónu, 36,6 g KSCN a 43,8 ml benzoylchloridu sa spolu zahrievajú 3 hodiny do spätného toku. Po vychladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes umiestni na 2,4 kg rozdrveného ľadu. Získaná zrazenina sa ohrieva spolu s 85 g KOH, 85 ml vody a 255 ml etanolu 2 hodiny na 60 °C. Po pridaní 850 ml vody sa za zníženého tlaku oddestiluje etanol. Po spracovaní výslednej zrazeniny sa získa 72 g N-(3-dimetylamino-2-metylfenyl)-tiomočoviny.

4. krok:

72 g tiomočoviny z kroku 3 reaguje v 345 ml metanolu a po pridaní 22,6 ml metyljodidu sa ohrieva 2 hodiny do spätného toku. Výsledný roztok sa zredukuje za zníženého tlaku; získa sa 120 g hydrojodidu N-(3-dimetylamino-2-metylfenyl)-S-metyl-izotiomočoviny.

5. krok:

120 g tiomočoviny z kroku 4 sa ohrieva v 350 ml metanolu s 34,4 ml 1,2-diaminoetánu 17 hodín na teplotu spätného toku. Reakčná zmes sa potom vo vákuu zredukuje a zvyšok sa rozpustí vo vode. Hodnota pH sa pomocou zriedenej HCl nastaví na 7. Vodná fáza sa trikrát vyextrahuje octanom etylnatým. Potom sa vodná fáza pomocou 5N NaOH zalkalizuje a ešte trikrát sa octanom etylnatým vyextrahuje, tieto extrakty sa skombinujú, nad $MgSO_4$ sa vysušia a vo vákuu sa zredukujú. Získa sa tým olej, ktorý sa chromatografuje cez silikagél (eluent: toluol, dioxán, etanol, amoniak 10 : 8 : 3 : 1 = "super-T").

Získa sa 17,9 g 2-(3-dimetylamino-2-metylfenyl-imino) imidazolidínu. Bod topenia 116 až 118 °C.

Príklad 2

2-(6-Bróm-3-dimetylamino-2-metylfenylimino)imidazolidín

6,55 g 2-(3-dimetylamino-2-metylfenylimino)imidazolidínu sa
rozpustí v 75 ml chloroformu a za miešania pri 0 °C sa zmieša s 1,53 ml brómu. Po dvoch hodinách pri 0°C sa roztok za zníženého tlaku zredukuje a takto získaný zvyšok sa zmieša so zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. Vodný roztok sa éterom dvakrát vyextrahuje, potom sa vodná fáza zriedeným NaOH zalkalizuje a ešte trikrát sa éterom extrahuje. Skombinované éterové extrakty sa za zníženého tlaku zredukujú a zostávajúci zvyšok sa spracuje chromatograficky (silikagél, eluent: "super-T" (Príklad 1)).

Získa sa 3,4 g 2-(6-bróm-3-dimetylamino-2-metylfenylimino)imidazolidínu s bodom topenia 157 až 158°C ako bieleho prášku.

Analogicky s opísanými postupmi sa pripravili nasledujúce zlúčeniny:
2-(4-bróm-3-dimetylamino-2-metylfenylimino)imidazolidín,
2-(4,6-dibróm-3-dimetylamino-2-metylfenylimino)imidazolidín,

2-(6-chlór-3-dimetylamino-2-metylfenylimino)imidazolidín,
2-(3-acetylamino-6-chlórfenylimino)imidazolidín, pod topenia 236 až 238°C,
2-(2-metyl-3-ftalimidofenylimino)imidazolidín, bod topenia 189 až 190°C,
2-(6-chlór-3-ftalimidofenylimino)imidazolidín, bod topenia 239 až 241°C,
2-(5-amino-2-chlór-4-metylfenylimino)imidazolidín, bod topenia 155 až 157°C,
2-(3-amino-4-fluórfenylimino)imidazolidín, (2HCl), bod topenia 222°C,
2-(3-amino-4-metylfenylimino)imidazolidín, (HCl),
2-(3-amino-6-metylfenylimino)imidazolidín, (HCl), bod topenia 194 až 196°C,
2-(3-amino-6-chlórfenylimino)imidazolidín, (HCl), bod topenia 197 až 198°C,
2-(3-amino-4,6-dibróm-2-metylfenylimino)imidazolidín, bod topenia 154 až 155°C,
2-(3-amino-2-metylfenylimino)imidazolidín, (HCl), bod topenia 204 až 206°C.

Výhodné sú najmä nasledovné zlúčeniny:

2-(2,6-dietylfenyl-imino)imidazolidín,
2-(2-chlór-6-metylfenylimino)imidazolidín,
2-(2,6-dichlór-fenylimino)imidazolidín,
2-(2-chlór-4-metylfenylimino)imidazolidín,
2-(2,4-dichlórfenylimino)imidazolidín,
2-(2-chlór-5-trifluórmetylfenylimino)imidazolidín,
2-(5-fluór-2-metylfenylimino)imidazolidín,
2-(3-bróm-2-metylfenylimino)imidazolidín,
2-(2-chlór-3-metylfenylimino)imidazolidín,
2-(2-fluór-6-trifluórmetylfenylimino)imidazolidín,
2-(2-chlór-4-cyklopropylfenylimino)imidazolidín,
2-(4-amino-3,5-dibrómfenylimino)imidazolidín,
2-(3-fluór-4-metylfenylimino)imidazolidín,
2-(6-bróm-2-fluórfenylimino)imidazolidín,

4-(2-imidazolin-2-ylamino)-2-metylindazol,
5-chlór-4-(imidazolin-2-yl-amino)benzotiadiazol (tizanidín),
2-[(2-chlór-4-metyl-3-tienyl)amino]-2-imidazolín (tiamenidín),
2-(2,5-dichlórfenylimino)imidazolidín.

Zlúčeniny podľa tohto vynálezu všeobecného vzorca I a II možno obvyklým spôsobom prekonvertovať na ich fyziologicky prijateľné kyslé adičné soli. Kyseliny vhodné pre vytváranie solí sú napríklad minerálne kyseliny, ako je napríklad kyselina chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, fluorovodíková, sírová, fosforečná, dusičná, alebo organické kyseliny, ako je napríklad kyselina octová, propiónová, maslová, kaprónová, kaprínová, valeriánová, šťaveľová, malónová, jantárová, maleínová, fumarová, mliečna, vinná, citrónová, jablčná, benzoová, p-hydroxybenzoová, p-aminobenzoová, ftalová, škoricová, salicylová, askorbová, metánsulfónová, etánfosfónová.

Výhodné sú zodpovedajúce hydrobromidy a hydrochloridy ako kyslé adičné soli.

Farmaceutické prípravky, ktoré obsahujú opisované zlúčeniny, môžu byť použité vo forme kapsúl, čapíkov, roztokov, štiav, emulzií alebo dispergovateľných práškov. Zodpovedajúce tabletky môžu zmiešaním účinnej látky alebo účinných látok obsahovať známe pomocné látky, ako sú napríklad inertné riedidlá, ako je napríklad uhličitan vápenatý, fosforečnan vápenatý alebo mliečny cukor, tužidlá ako je napríklad kukuričný škrob alebo kyselina algínová, spojivá ako je napríklad škrob alebo želatína, mazadlá ako je napríklad stearan horečnatý alebo mastenec, a/alebo prostriedky na dosiahnutie depozičného účinku, ako je karboxypolymetylén, karboxymetylcelulóza, celulózoacetátftalát, alebo polyvinylacetát. Tabletky môžu pozostávať aj z viacerých vrstiev.

Podobne možno pripraviť dražé potiahnutím jadier pripravených analogicky s tabletkami, a to prostriedkami bežnými pri príprave dražé, ako je napríklad kolidón alebo šelak, arabská guma, mastenec, oxid titaničitý alebo cukor. Na do-

siahnutie depozičného účinku alebo kvôli zabráneniu rôznych inkompatibilít môže jadro pozostávať aj z viacerých vrstiev. Preto aj náplň dražé na dosiahnutie depozičného účinku môže pozostávať z viacerých vrstiev, pričom možno použiť pomocné látky uvádzané vyššie v súvislosti s tabletkami.

Šťavy účinných látok, prípadne kombinácií účinných látok podľa vynálezu môžu ešte dodatočne obsahovať sladidlo, ako je napríklad sacharín, cyklamát, glycerín alebo cukor, ako aj prostriedok na zlepšenie chuti, napríklad aromatizujúce látky, ako napríklad vanilín alebo pomarančový extrakt. Okrem toho môžu obsahovať pomocné suspendovacie látky alebo zahusťovacie prostriedky, ako je nátriumkarboxymetylcelulóza, zmáčacie prostriedky, napríklad kondenzačné produkty mastných alkoholov s oxidom etylnatým, alebo ochranné látky, ako je p-hydroxybenzoan.

Injekčné roztoky sa pripravia obvyklým spôsobom, napríklad s pridaním konzervačných látok, ako napríklad p-hydroxybenzoanov, alebo stabilizátorov, ako sú alkalické soli kyseliny etyléndiaminotetraoctovej, a rozplnia sa do injekčných fliaš alebo do ampuliek.

Kapsuly obsahujúce účinnú látku, prípadne kombináciu účinných látok, možno napríklad pripraviť tak, že aktívne látky sa zmiešajú s inertnými nosičmi, ako je napríklad mliečny cukor alebo sorbit, a uzavrú sa do želatínových kapsúl.

Vhodné čapíky sa dajú pripraviť napríklad zmiešaním s na to určenými nosičmi, ako sú neutrálne tuky alebo polyetylénglykol, prípadne ich deriváty.

Za účelom transdermálnej aplikácie možno účinné látky podľa vynálezu zapracovať do zodpovedajúcich vhodných nosičov (náplastí), napríklad z polyakrylátov. Možno použiť pritom aj vhodné pomocné látky, aby sa účinnosť uvoľňovania zvýšila.

Ako terapeuticky účinná jednotková dávka bola pre ústne aplikácie navrhnutá dávka 1 až 50 mg.

Príklad A: Tabletky

2-(3-dimetylamino-2-metylfenylimino)imidazolidín HBr	10 mg
mliečny cukor	65 mg
kukuričný škrob	125 mg
sek. fosforečnan vápenatý	40 mg
rozpustný škrob	3 mg
stearan horečnatý	4 mg
koloidná kyselina kremičitá	4 mg
spolu	251 mg

Príprava:

Účinná látka sa zmieša s jedným dielom pomocných látok, intenzívne sa premiesi s vodným roztokom rozpustného škrobu, a obvyklým spôsobom sa pomocou sita granuluje. Granulát sa zmieša so zvyškom pomocných látok a vylisuje na jadierka dražé o váhe 250 mg, ktoré sa potom obvyklým spôsobom dražírujú pomocou cukru, mastenca a arabskej gumy.

Príklad B: Ampulky

2-(3-dimetylamino-2-metylfenylimino)imidazolidín HBr	1,0 mg
chlorid sodný	18,0 mg
destilovaná voda do	2,0 ml

Príprava:

Účinná látka a chlorid sodný sa rozpustia vo vode a v dusíkovej atmosfére sa rozplnia do ampuliek.

Príklad C: Kvapky

2-(3-dimetylamino-2-metylfenylimino)imidazolidín HBr	0,02 g
metylester kyseliny p-hydroxybenzoovej	0,07 g
propylester kyseliny p-hydroxybenzoovej	0,03 g
demineralizovaná voda do	100 ml

Príklad D: Injekčný roztok

2-(3-dimetylamino-2-metylfenylimino)-imidazolidín HBr	1,5 dielov
sodná soľ kyseliny etyléndiaminotetraoctovej	0,2 dielov
destilovaná voda do	100,0 dielov

Príprava:

Účinná látka a sodná soľ kyseliny etyléndiaminotetraoctovej sa rozpustia v dostatočnom objeme vody a roztok sa doplní vodou na požadovaný objem. Z roztoku sa odfiltrujú suspendované partikuly a za aseptických podmienok sa roztok rozplní do 2 ml ampuliek. Napokon sa ampulky sterilizujú a zatavia. Každá ampulka obsahuje 20 mg účinnej látky.

Výhoda opísaných zlúčenín je v tom, že v prvom rade účinkujú na močovod a majú nepatrný alebo žiadny účinok na kardiovaskulárny systém.

Selektívny farmakologický účinok zlúčenín podľa vynálezu bol ukázaný na príklade 2 na 2-(6-bróm-3-dimetylamino-2-metylfenylimino)-imidazolidíne a porovnateľnej zlúčenine fenylefríne, meraním intraluminálneho tlaku močovodu a krvného tlaku u králika.

Samičky japonských bielych králikov (váha 3,0 až 3,5 kg) sa anestetizujú Urethanom (1 g/kg i. p.). Do močového mechúra sa pomocou malého rezu zavedie polyetylénová kanyla. Zmeny v intraluminálnom tlaku sa určujú cez balónik v močovode, ktorý obsahuje asi 1,5 ml vody pri 37 °C. Intrauretrálny tlak sa nanesie prostredníctvom pohyblivého zapisovača na polygraf.

V otvorenej krčnej oblasti sa kanyluje arteria carotis, aby sa odmeral krvný tlak, a zároveň, aby sa zachovala možnosť dýchania, sa intubuje trachea. Zmeny krvného tlaku sa nanesú pomocou pohyblivého zapisovača na polygraf. Srdcová frekvencia sa meria pomocou tachometra.

Fenylefrín a zlúčenina príkladu 2 sa aplikuje i. v. cez polyetylénovú kanylu do stehnovej žily (vena femoralis). Porovnáva sa dávkovanie 30 µg/kg fenylefrínu s 10 µg/kg zlúče-

niny príkladu 2.

V porovnaní s fenylefrínom, zlúčenina podľa príkladu 2, ohľadne kontrakcie močovodu, má 2,73-krát vyššiu účinnosť, ako aj 4,3-krát dlhšiu dobu trvania účinku. V porovnaní s tým zvýšenie krvného tlaku pri zlúčenine podľa vynálezu je iba 1,39-násobkom tlaku u porovnateľnej zlúčeniny fenylefrínu. Je pozoruhodné, že zvýšenie krvného tlaku v porovnaní s fenylefrínom sa predlžuje iba nepatrne (1,17-krát). Tieto pokusy dokazujú, že zlúčeniny podľa vynálezu pôsobia na močovod selektívne. Ako selektívne agonisty α_{1L}-adrenoreceptorov sú zlúčeniny podľa vynálezu vhodné na liečbu problémov močovej inkontinencie, zvlášť na liečbu stresovej inkontinencie.

Výsledky pokusu sú zostavené v Tabuľke 1.

Tabuľka 1

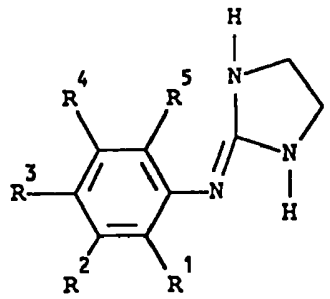
	Kontrakcia močovodu	Doba pôsobenia	Zvýšenie krvného tlaku	Doba pôsobenia
fenylefrín	100	100	100	100
Príklad 2	273	430	139	117

Údaje sú v %

Príklad 2 = 2-(6-bróm-3-dimetylamino-2-metylfenyl-imino)-imidazolidín

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Fenyliminoimidazolidín všeobecného vzorca II



(II)

kde

R^1 je vodík, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cykloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, halogén, CF_3 alebo -OCF_3;

R^2 -NR^6R^7, kde

R^6 je vodík, C_3-C_6-cykloalkyl, C_1-C_6-alkyl, C_2-C_4-acyl,

R^7 je vodík, C_3-C_6-cykloalkyl, C_1-C_6-alkyl, C_2-C_4-acyl, alebo

R^6 a R^7 tvoria spolu s atómom dusíka 5- alebo 6-členný nasýtený alebo nenasýtený kruh, ktorý môže obsahovať až dva ďalšie heteroatómy zo skupiny kyslík, síra alebo dusík, pričom každý ďalší atóm dusíka môže byť substituovaný skupinou C_1-C_4-alkyl, výhodne metyl; alebo R^6 a R^7 tvoria spolu s atómom dusíka ftalimido;

R^3 je vodík, halogén, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, CF_3 alebo -OCF_3;

R^4 je vodík, C_1-C_6-alkyl alebo halogén;

R^5 je vodík, C_1-C_6-alkyl, C_1-C_6-alkoxy, halogén, CF_3 alebo -OCF_3,

ako aj ich farmakologicky prijateľné kyslé adičné soli, s výnimkou 2-(3-dietylamino-2-metyl)imidazolidínu.

2. Fenyliminoimidazolidín podľa nároku 1, kde

R^1 je vodík, C_1-C_4-alkyl, cyklopropyl, C_1-C_4-alkoxy, halogén, CF_3 alebo -OCF_3;

R^2 je -NR^6R^7, kde

R^6 je vodík, C_3-C_6-cykloalkyl, C_1-C_4-alkyl alebo acetyl,

R^7 je vodík, cyklopropyl, C_1-C_4-alkyl alebo acetyl, alebo

R^6 a R^7 tvoria spolu s atómom dusíka ftalimido;
R^3 je vodík, halogén, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, CF_3 alebo $-OCF_3$;
R^4 je vodík, C_1-C_4-alkyl, metyl, halogén;
R^5 je vodík, C_1-C_4-alkyl, C_1-C_4-alkoxy, halogén, CF_3 alebo $-OCF_3$.

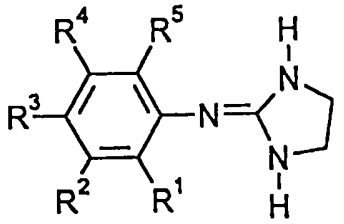
3. Fenyliminoimidazolidín podľa nároku 1, kde
R^1 je vodík, C_1-C_3-alkyl, n-butyl, izo-butyl, sek.-butyl, výhodne metyl, cyklopropyl, C_1-C_3-alkoxy, výhodne metoxy, halogén, výhodne chlór alebo bróm, CF_3; R^2 je $-NR^6R^7$, kde
R^6 je vodík, cyklopropyl, C_1-C_4-alkyl, výhodne metyl,
R^7 je vodík, C_1-C_4-alkyl, výhodne metyl,
alebo
R^6 a R^7 tvoria spolu s atómom dusíka ftalimido;
R^3 je vodík, C_1-C_3-alkyl, n-butyl, izobutyl, sek.-butyl, výhodne metyl, cyklopropyl, C_1-C_3-alkoxy, výhodne metoxy, halogén, výhodne chlór alebo bróm, CF_3;
R^4 je vodík, C_1-C_3-alkyl, n-butyl, izobutyl, sek.-butyl, výhodne metyl, cyklopropyl, C_1-C_3-alkoxy, výhodne metoxy, halogén, výhodne chlór alebo bróm;
R^5 je vodík, C_1-C_3-alkyl, n-butyl, izobutyl, sek.-butyl, výhodne metyl, cyklopropyl, C_1-C_3-alkoxy, výhodne metoxy, halogén, výhodne chlór alebo bróm, CF_3.

4. Fenyliminoimidazolidín podľa nároku 1, kde
R^1 je vodík alebo metyl,
R^2 $-NR^6R^7$, kde
R^6 a R^7 sú nezávisle od seba vodík, metyl, metoxy alebo
R^6 a R^7 tvoria spolu s atómom dusíka ftalimido;
R^3 je vodík, metyl, fluór, chlór alebo bróm;
R^4 je vodík,
R^5 je vodík, metyl, chlór alebo bróm.

5. Fenyliminoimidazolidín podľa nároku 12, ktorý je
2-(3-dimetylamino-2-metylfenylimino)imidazolidín,
2-(6-bróm-3-dimetylamino-2-metylfenylimino)imidazolidín,

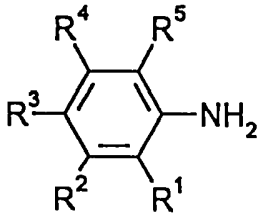
2-(5-amino-2-chlór-4-metylfenylimino)imidazolidín
alebo
2-(3-amino-2-metylfenylimino)imidazolidín.

6. Spôsob výroby zlúčenín všeobecného vzorca II



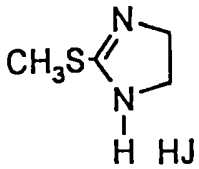
(II)

podľa jedného z nárokov 1 až 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že
anilín všeobecného vzorca



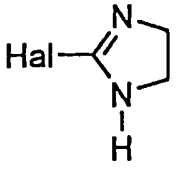
kde R^1 až R^5 sú ako to bolo definované vyššie,
sa nahradí jednou z nasledujúcich zlúčenín

a)



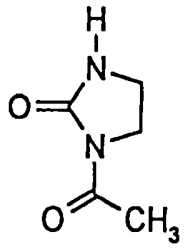
alebo

b)



alebo

c)

1) 

2) CH_3OH

5 h spätný tok alebo 1 N NaOH
v etanole
1 h 60 °C

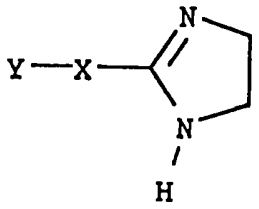
a

zlúčeniny získané jedným zo spôsobov a) až c) sa voliteľne prekonvertujú na ich farmakologicky prijateľné kyslé adičné soli.

7. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca II podľa jedného z nárokov 1 až 5 a pomocné látky a/alebo nosiče.

8. Použitie α_{1L}-agonistov na výrobu liečiv na liečbu močovej inkontinencie, zvlášť stresovej inkontinencie.

9. Použitie podľa nároku 8, pričom α_{1L}-agonisty majú všeobecný vzorec I

 (I)

kde

Y je voliteľne substituovaný fenylový alebo naftylový zvyšok alebo

Y je 5- alebo 6-členný, voliteľne maximálne nenasýtený a voliteľne substituovaný heterocyklický kruh, ktorý ako heteroatómy obsahuje kyslík, síru alebo dusík; a

X predstavuje -NH-, $-CH_2-$, $-OCH_2-$, $-O-CHCH_3-$, -CH=N-NH-, -N=N- alebo -NZ-, pričom Z = $-CH_2-CH=CH_2$ alebo cyklopropylmetyl,

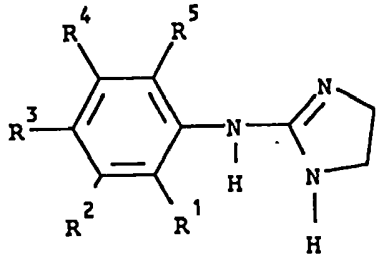
ako aj ich farmakologicky prijateľné kyslé adičné soli.

10. Použitie podľa nároku 9, pričom v zlúčenine vzorca I je X -NH-.

11. Použitie podľa nároku 9 alebo 10, pričom v zlúčenine vzorca I je Y voliteľne substituovaný tienyl, furyl, pyrol, tetrahydropyrolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyranyl, 1,3-tiazolyl, imidazolyl, imidazolinyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, izotiazolyl, pyrimidinyl, tiazolyl, tiadiazinyl alebo piperidinyl, ktorý cez uhlíkový atóm je naviazaný na skupinu X.

12. Použitie podľa jedného z nárokov 9 až 11, pričom zlúčenina vzorca I je tiamenidín.

13. Použitie fenylaminoimidazolínov všeobecného vzorca Ib



(Ib)

kde

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 sú nezávisle od seba definované nasledovne: vodík, C_1-C_6-alkyl, C_3-C_6-cykloalkyl, C_1-C_6-alkoxy, halogén, CF_3, $-OCF_3$ alebo NR^6R^7, kde

R^6 je vodík, C_3-C_6-cykloalkyl, C_1-C_6-alkyl, alebo C_2-C_4-acyl,

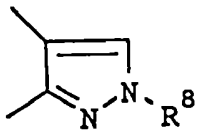
R^7 je vodík, C_3-C_6-cykloalkyl, C_1-C_6-alkyl, alebo C_2-C_4-acyl; alebo

R^6 a R^7 tvorí spolu s atómom dusíka 5- alebo 6-členný nasýtený alebo nenasýtený kruh, ktorý môže obsahovať až dva ďalšie heteroatómy zo skupiny kyslík, síra alebo dusík, pričom každý ďalší atóm dusíka môže byť substituovaný skupinou C_1-C_4-alkyl;

alebo R^6 a R^7 tvorí spolu s atómom dusíka ftalimido;

alebo

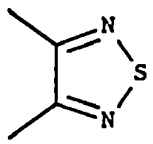
R^1 a R^2 tvorí spolu s nakondenzovaným pyrazolom vzorca



kde

R^8 je C_1-C_3-alkyl,

alebo nakondenzovaný tiadiazol vzorca



pričom R^3, R^4 a R^5 sú ako to bolo definované vyššie, ako aj ich farmakologicky prijateľné kyslé adičné soli na prípravu liečiv na liečbu močovej inkontinencie, zvlášť stresovej inkontinencie.

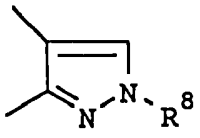
14. Použitie fenylaminoimidazolínov všeobecného vzorca Ib podľa nároku 13,

kde

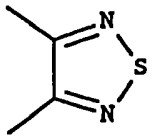
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 sú nezávisle od seba definované nasledovne: vodík, C_1-C_4-alkyl, výhodne metyl, cyklopropyl, C_1-C_4-alkoxy, výhodne metoxy, halogén, CF_3, $-OCF_3$ alebo NR^6R^7, kde

R^6 je vodík, C_3-C_6-cykloalkyl, C_1-C_4-alkyl, výhodne metyl, alebo acetyl

R^7 je vodík, cyklopropyl, C_1-C_4-alkyl, výhodne metyl, alebo acetyl; alebo
R^6 a R^7 tvorí spolu s atómom dusíka ftalimido; alebo
R^1 a R^2 tvorí spolu s nakondenzovaným pyrazolom vzorca

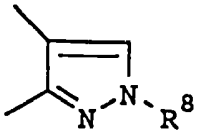


kde R^8 je metyl,
alebo nakondenzovaný tiadiazol vzorca

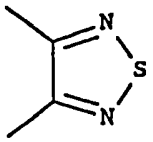


pričom R^3, R^4 a R^5 sú ako to bolo definované vyššie, a výhodne predstavujú vodík.

15. Použitie fenylaminoimidazolínov všeobecného vzorca Ib podľa nároku 13,
kde
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 sú nezávisle od seba definované nasledovne: vodík, etyl, metyl, cyklopropyl, fluór, chlór, bróm, CF_3 alebo NR^6R^7, kde
R^6 je vodík, metyl alebo acetyl,
R^7 je vodík, metyl alebo acetyl;
alebo
R^6 a R^7 tvorí spolu s atómom dusíka ftalimido; alebo
R^1 a R^2 tvorí spolu s nakondenzovaným pyrazolom vzorca



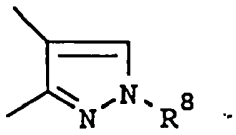
kde R^8 je metyl,
alebo nakondenzovaný tiadiazol vzorca



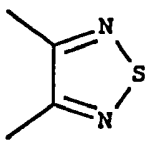
pričom R^3, R^4 a R^5 sú ako to bolo definované vyššie, a výhodne predstavujú vodík.

16. Použitie fenylaminoimidazolínov všeobecného vzorca Ib podľa nároku 13,
kde

R^1 je vodík, etyl, metyl, fluór, chlór, bróm alebo CF_3,
R^2 je metyl, fluór, chlór, bróm alebo NR^6R^7, kde
R^6 je vodík, C_1-C_4-alkyl, výhodne metyl, C_2-C_4-acyl, výhodne acetyl a
R^7 je vodík, C_1-C_4-alkyl, výhodne metyl, C_2-C_4-acyl, výhodne acetyl, alebo
R^6 a R^7 tvoria spolu s dusíkom ftalimido;
R^3 je vodík, fluór, chlór, bróm, C_1-C_4-alkyl, výhodne metyl, NH_2 alebo cyklopropyl;
R^4 je vodík, C_1-C_4-alkyl, výhodne metyl, fluór, chlór, bróm alebo CF_3;
R^5 je vodík, C_1-C_4-alkyl, výhodne etyl alebo metyl, fluór, chlór, bróm alebo CF_3; alebo
R^1 a R^2 tvoria spolu nakondenzovaný pyrazol vzorca



kde R^8 je metyl,
alebo nakondenzovaný tiadiazol vzorca



kde R^3, R^4 a R^5 sú ako to bolo definované vyššie, a predstavujú výhodne vodík.

17. Použitie fenylaminoimidazolínov vzorca Ib podľa nároku 13, kde
R^1 je vodík alebo metyl;
R^2 je metyl, chlór, CF_3, NH_2 alebo $N(CH_3)_2$;
R^3 je vodík, metyl, chlór alebo bróm;
R^4 je vodík;
R^5 je vodík, metyl, metoxy, chlór alebo bróm.

18. Použitie fenylaminoimidazolínov vzorca Ib podľa nároku 13, kde zlúčenina je
2-(3-dimetylamino-2-metylfenylimino)imidazolidín,
2-(6-bróm-3-dimetylamino-2-metylfenylimino)imidazolidín,
2-(5-amino-2-chlór-4-metylfenylimino)imidazolidín,
2-(3-amino-2-metylfenylimino)imidazolidín alebo
2-(2-chlór-5-trifluórmetylfenylimino)imidazolidín.

19. Použitie fenyliminoimidazolidínov všeobecného vzorca II podľa nárokov 1 až 5 na výrobu liečiva na liečenie močovej inkontinencie, zvlášť stresovej inkontinencie.