(19) **RU** (11) **2 230 061** (13) **C2**

(51) МПК[7] **C 07 D 233/50, A 61 K 31/4168, 31/415, 31/425, A 61 P 43/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 97119064/15, 13.04.1996

(24) Дата начала действия патента: 13.04.1996

(30) Приоритет: 20.04.1995 DE 19514579.8

(43) Дата публикации заявки: 10.09.1999

(46) Дата публикации: 10.06.2004

(56) Ссылки: **Краткий курс молекулярной фармакологии/Под ред. П.В.Сергеева. - М., 1975, с.159-165.**
US 3931216, 06.01.1976.
GB 1216945, 23.12.1970.
US 831073, 15.05.1981.
US 812175, 10.03.1981.
EP 081924 A1 22.06.1983.
EP 0117102 A1 29.08.1984.

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: 20.11.1997

(86) Заявка PCT:
EP 96/01568 (13.04.1996)

(87) Публикация PCT:
WO 96/32939 (24.10.1996)

(98) Адрес для переписки:
103064, Москва, ул. Казакова, 16, НИИР Канцелярия "Патентные поверенные Квашнин, Сапельников и партнеры", пат.пов. В.П.Квашнину

(72) Изобретатель: **ЭССЕР Франц (DE), ШТЕЛЕ Хельмут (DE), ЛЮТТКЕ Свен (DE), МУРУМАЦУ Икунобу (JP), КИТАГАВА Хисато (JP), УЧИДА Шую (JP)**

(73) Патентообладатель:
БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ КГ (DE)

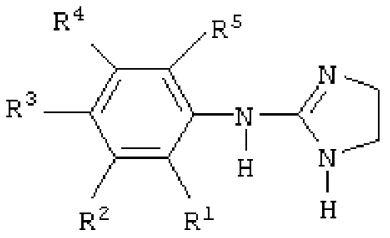
(74) Патентный поверенный:
Квашнин Валерий Павлович

RU 2230061 C2

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛАМИНОИМИДАЗОЛИНА ИЛИ ФЕНИЛИМИНОИМИДАЗОЛИДИНА, ОБЛАДАЮЩИЕ СВОЙСТВАМИ АГОНИСТА α_{1L}-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ, И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

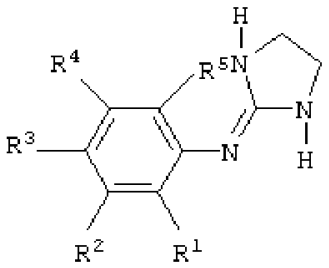
(57)

Предложено: новые производные фениламиноимидазолина или фенилиминоимидазолидина, общей формулы Iб и II, соответственно; значения радикалов приведены в формуле изобретения. Указанные изомеры по двойной связи обладают свойством агониста α_{1L}-адренорецепторов; также предложена фармацевтическая композиция на их основе. Изобретение расширяет арсенал средств указанного назначения. 2 с. и 5 з.п. ф-лы, 1 табл.



Iб

RU 2230061 C2



(II),

RU 2230061 C2

(19) **RU** (11) **2 230 061** (13) **C2**

(51) Int. Cl.[7] **C 07 D 233/50, A 61 K 31/4168, 31/415, 31/425, A 61 P 43/00**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 97119064/15, 13.04.1996

(24) Effective date for property rights: 13.04.1996

(30) Priority: 20.04.1995 DE 19514579.8

(43) Application published: 10.09.1999

(46) Date of publication: 10.06.2004

(85) Commencement of national phase: 20.11.1997

(86) PCT application:
EP 96/01568 (13.04.1996)

(87) PCT publication:
WO 96/32939 (24.10.1996)

(98) Mail address:
103064, Moskva, ul. Kazakova, 16, NIIR Kantseljarija "Patentnye poverennye Kvashnin, Sapel'nikov i partnery", pat.pov. V.P.Kvashninu

(72) Inventor: EhSSER Frants (DE), ShTELE Khel'mut (DE), LJuTTKE Sven (DE), MURUMATsU Ikunobu (JP), KITAGAVA Khisato (JP), UChIDA Shuju (JP)

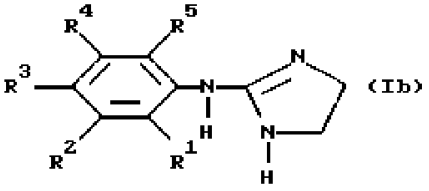
(73) Proprietor:
BERINGER INGEL'KhAJM KG (DE)

(74) Representative:
Kvashnin Valerij Pavlovich

(54) DERIVATIVES OF PHENYLAMINOIMIDAZOLINE OR PHENYLIMINOIMIDAZOLIDINE ELICITIN G WITH PROPERTY OF AGONIST OF α_{1L}-ADRENOCEPTORS AND PHARMACEUTICAL COMPOSI TION BASED ON THEREOF

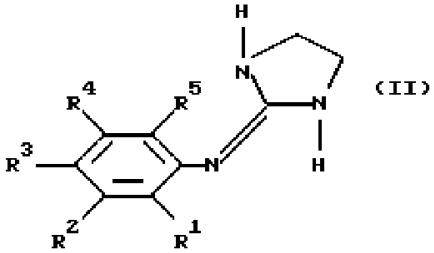
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy. SUBSTANCE: invention proposes new derivatives of phenylaminoimidazoline or phenyliminoimidazolidine of the general formula (Ib) α_{1L} or (II)



(Ib)

respectively. Radical values are given in the invention claim. Indicated isomers by a double bond elicit the property of agonist of



(II)

-adrenoceptors. Also, invention proposes a pharmaceutical composition based on thereof. EFFECT: expanded assortment of agents of indicated designation, valuable medicinal properties of compounds. 7 cl, 1 tbl, 4 ex

RU 2230061 C2

RU 2230061 C2

Изобретение касается применения α_{1l}-агонистов для получения лекарственных средств для лечения недержания мочи, особенно стрессового недержания.

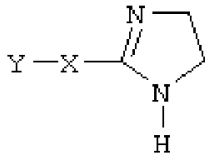
Причиной стрессового недержания у женщин чаще всего является астения дна таза, например, после нескольких трудных родов. Причина может также заключаться в нарушениях иннервации дна таза, во врожденном коротком мочеиспускательном канале или, редко, в оперативных повреждениях сфинктера. Стрессовое недержание вызывается падением уровня эстрогенов в период после наступления менопаузы.

Стрессовым недержанием называется внезапное мочеиспускание, которое вызывается функциональной недостаточностью выходного отверстия мочевого пузыря при не имеющей видимых изменений моторике мочевого пузыря во время возникновения внутрибрюшного давления вследствие кашля, натуживания, чиханья, поднятия тяжестей и так далее.

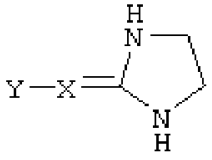
Неожиданно обнаружилось, что α_{1L}-подтип адренергического рецептора оказывает значительное влияние на механизм сдерживания тонизирования уретры.

Изобретение касается применения α_{1L}-агонистов адренорецепторов для лечения недержания мочи, особенно стрессового недержания, или для получения лекарственных средств для лечения недержания мочи, особенно стрессового недержания. Особый интерес представляет применение аминоимидазолинов общей формулы

или



I



I'

а также фармакологически переносимых солей, являющихся продуктами присоединения кислоты.

В общей формуле I заместители означают:

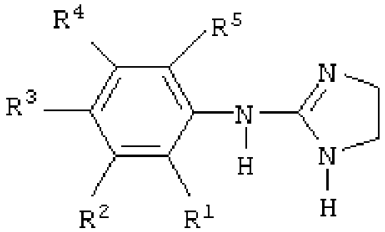
Y - незамещенный или замещенный фенильный или нафтильный остаток или

Y - пяти- или шестичленное, при необходимости, максимально ненасыщенное и незамещенное или замещенное гетероциклическое кольцо, которое в качестве гетероатома содержит кислород, серу или азот, и

X - -NH-, $-CH_2-$, $-OCH_2-$, $-O-CHCH_3-$, -CH=N-NH-, -N=N- или -NZ-, где $Z=-CH_2-CH=CH_2-$ или циклопропилметил.

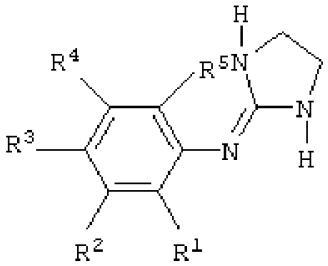
Предпочтительными являются соединения, в которых X означает -NH- и/или Y представляет собой незамещенный или замещенный тиенил, фурил, пиррол, тетрагидропиррол, пиридил, пиразинил, пиранил, 1,3-тиазолил, имидазолил, имидазолинил, 1,2,4-триазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, изотиазолил, пиримидинил, тиазолил, тиадиазинил или пиперидинил, который связан с группой X через атом углерода. Предпочтительным является, например, применение тиаменидина.

Предпочтительными для такого применения являются имидазолины общей формулы



I6

или имидазолидины общей формулы,



(II),

в которых R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 независимо друг от друга каждый означает:

водород, алкил, содержащий от одного до шести атомов углерода, предпочтительно от одного до четырех атомов углерода, особенно предпочтительно метил, циклоалкил, содержащий от трех до шести атомов углерода, предпочтительно циклопропил, алкокси, содержащий от одного до шести атомов углерода, предпочтительно от одного до четырех атомов углерода, особенно предпочтительно метокси, галоид, предпочтительно хлор или бром, трифторметил, трифторметокси или NR^6R^7, где

R^6 означает водород, циклоалкил, содержащий от трех до шести атомов углерода, алкил, содержащий от одного до шести атомов углерода, предпочтительно от одного до четырех атомов углерода, особенно предпочтительно метил, или ацил, содержащий от двух до четырех атомов углерода, особенно предпочтительно ацетил,

R^7 означает водород, циклоалкил, содержащий от трех до шести атомов углерода, циклопропил, алкил, содержащий от одного до шести атомов углерода, предпочтительно от одного до четырех атомов углерода, особенно предпочтительно метил, или ацил, содержащий от двух до четырех атомов углерода, особенно предпочтительно ацетил;

либо

R^6 и R^7 вместе с атомом азота образуют пяти- или шестичленное насыщенное или ненасыщенное кольцо, которое может содержать до двух дополнительных гетероатомов из группы: кислород, сера или азот, причем каждый дополнительный атом азота может быть замещен алкилом, содержащим от одного до четырех атомов углерода, предпочтительно метилом;

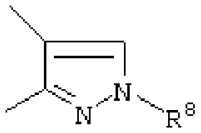
или R^6 и R^7 вместе с атомом азота образуют фталимидогруппу;

RU 2230061 C2

RU 2230061 C2

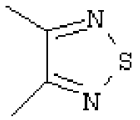
либо

R^1 и R^2 вместе образуют наконденсированный пиразол формулы,



в которой R^8 означает алкил, содержащий от одного до трех атомов углерода, предпочтительно метил;

или наконденсированный тиадиазол формулы,

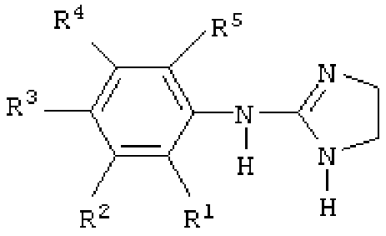


причем R^3, R^4 и R^5 имеют указанные выше значения и предпочтительно означают водород,

а также их фармакологически переносимые соли, являющиеся продуктами присоединения кислоты.

Формулы I и I' или 1б и II изображают равноценные таутомерные структуры. Изображение одной структуры (например, 1б) в каждом случае включает другую структуру (например, II).

В дальнейшем предпочтительными являются имидазолины общей формулы 1б,



Iб

в которой заместители означают:

R^1 - водород, этил, метил, фтор, хлор, бром или трифторметил,

R^2 - метил, фтор, хлор, бром или $-NR^6R^7$, где

R^6 представляет собой водород, алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода, предпочтительно метил, ацил, содержащий от двух до четырех атомов углерода, предпочтительно ацетил и

R^7 представляет собой водород, алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода, предпочтительно метил, ацил, содержащий от двух до четырех атомов углерода, предпочтительно ацетил или

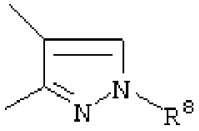
R^6 и R^7 вместе с атомом азота образуют фталимидогруппу;

R^3 - водород, фтор, хлор, бром, алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода, предпочтительно метил, аминогруппа или циклопропил;

R^4 - водород, алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода, предпочтительно метил, фтор, хлор, бром или трифторметил;

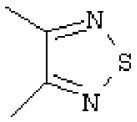
R^5 - водород, алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода, предпочтительно этил или метил, фтор, хлор, бром или трифторметил;

R^1 и R^2 вместе образуют наконденсированный пиразол формулы,



которой R^8 означает метил,

или наконденсированный тиадиазол формулы,



причем R^3, R^4 и R^5 имеют указанные ранее значения и предпочтительно означают водород; особенно такие, в которых заместители представляют собой:

R^1 - водород или метил;

R^2 - метил, хлор, трифторметил, амино- или диметиламиногруппа;

R^3 - водород, метил, хлор или бром;

R^4 - водород;

R^5 - водород, метил, метокси, хлор или бром.

Особенно подчеркивается применение

2-(3-диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолидина,

2-(6-бром-3-диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолидина,

2-(5-амино-2-хлор-4-метилфенилимино)-имидазолидина,

2-(3-амино-2-метилфенилимино)-имидазолидина

или

2-(2-хлор-5-трифторметилфенилимино)-имидазолидина.

В качестве примеров гетероциклов для остатка NR^6R^7 называют: пиррол, $\triangle^2$-пирролин, $\triangle^3$-пирролин, тетрагидропиррол, пирролидин, пирролидинон, имидазол, имидазолин, 1,3-тиазол, пиперидин, пиперазин, 4-алкилпиперазин, содержащий от одного до четырех атомов углерода в алкильной группе, алкилпиперазин, содержащий от одного до четырех атомов углерода в алкильной группе, 2,5-дикетопиперазин, предпочтительно N-метилпиперазин, морфолин, тиоморфолин, фталимидо, сукцинимидо.

Под алкилами в смысле данного определения - также, если они являются составной частью других остатков - понимают разветвленные или неразветвленные алкильные группы, содержащие от одного до шести атомов углерода, к примеру, называют: метил, этил, н-пропил, изопропил, изобутил, н-бутил, втор.-бутил и трет.-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил.

Циклоалкил, в общем, означает насыщенный циклический остаток углеводорода, содержащий от трех до шести атомов углерода, который может быть замещен одним или несколькими атомами галоидов, гидроксигруппой, алкильной группой, предпочтительно метильной, которые могут быть одинаковыми или различными. В качестве примеров следует назвать циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил. Часть представленного общей формулой Iб имидазолина является новой. Поэтому изобретение касается также нового

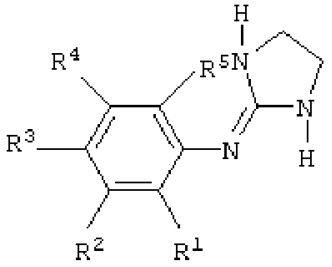
RU 2230061 C2

RU 2230061 C2

замещенного 2-(фенилимино)-имидазолидина, его применения в качестве лекарственного средства, а также способа его получения.

О получении 2-(фенилимино)-имидазолидина и его применении в качестве лекарственного средства известно, например, из акцептованных заявок на патенты ФРГ 1929950 и 2316377, причем на переднем плане для описанных там соединений стоит способность понижать кровяное давление.

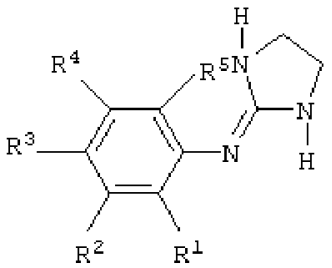
Новые замещенные 2-(фенилимино)-имидазолидины общей формулы II



(II),

проявляют неожиданные фармакологические свойства и являются особенно подходящими для лечения недержания мочи.

Таким образом, объектом изобретения являются соединения общей формулы II,



(II),

в которой заместители могут означать:

R^1 - водород, алкил, содержащий от одного до шести атомов углерода, предпочтительно от одного до четырех атомов углерода, особенно предпочтительно метил, циклоалкил, содержащий от трех до шести атомов углерода, предпочтительно циклопропил, алкокси, содержащий от одного до шести атомов углерода, предпочтительно от одного до четырех атомов углерода, особенно предпочтительно метокси, галоид, предпочтительно хлор или бром, трифторметил или трифторметокси;

R^2 - NR^6R^7, где

R^6 представляет собой водород, циклоалкил, содержащий от трех до шести атомов углерода, алкил, содержащий от одного до шести атомов углерода, предпочтительно от одною до четырех атомов углерода, особенно предпочтительно метил, ацил, содержащий от двух до четырех атомов углерода, особенно предпочтительно ацетил;

R^7 представляет собой водород, циклопропил, циклоалкил, содержащий от трех до шести атомов углерода, алкил, содержащий от одного до шести атомов углерода, предпочтительно от одного до четырех атомов углерода, особенно предпочтительно метил, ацил, содержащий от двух до четырех атомов углерода, особенно предпочтительно ацетил;

или

R^6 и R^7 вместе с атомом азота образуют пяти- или шестичленное насыщенное или ненасыщенное кольцо, которое может содержать до двух дополнительных гетероатомов из группы: кислород, сера или азот, причем каждый дополнительный атом азота может быть замещен алкилом, содержащим от одного до четырех атомов углерода, предпочтительно метилом; либо R^6 и R^7 вместе с атомом азота образуют фталимидогруппу;

R^3 - водород, галоид, алкил, содержащий от одного до шести атомов углерода, предпочтительно от одного до четырех атомов углерода, особенно предпочтительно метил, алкокси, содержащий от одного до шести атомов углерода, предпочтительно от одного до четырех атомов углерода, особенно предпочтительно водород, метокси, трифторметил или трифторметокси;

R^4 - водород, алкил, содержащий от одного до шести атомов углерода, предпочтительно от одного до четырех атомов углерода, особенно предпочтительно метил, водород или галоид;

R^5 - водород, алкил, содержащий от одного до шести атомов углерода, предпочтительно от одного до четырех атомов углерода, особенно предпочтительно метил, алкокси, содержащий от одного до шести атомов углерода, предпочтительно от одного до четырех атомов углерода, особенно предпочтительно метокси, галоид, трифторметил или трифторметокси;

а также их фармакологически переносимые соли, являющиеся продуктами присоединения кислоты, за исключением 2-(3-диэтиламино-2-метил)-имидазолидина.

Предпочтительными являются такие соединения общей формулы II, в которых заместители означают:

R^1 - водород, алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода, циклопропил, алкокси, содержащий от одного до четырех атомов углерода, галоид, трифторметил или трифторметокси;

R^2 - NR^6R^7, где

R^6 представляет собой водород, циклоалкил, содержащий от трех до шести атомов углерода, алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода, или ацетил,

R^7 представляет собой водород, циклопропил, алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода, или ацетил,

или R^6 и R^7 вместе с атомом азота образуют фталимидогруппу;

R^3 - водород, галоид, алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода, алкокси, содержащий от одного до четырех атомов углерода, трифторметил или трифторметокси;

R^4 - водород, алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода, метил, галоид;

R^5 - водород, алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода, алкокси, содержащий от одного до четырех атомов углерода, галоид, трифторметил или трифторметокси; особенно такие, в которых заместители означают:

R^1 - водород, алкил, содержащий от

RU 2230061 C2

RU 2230061 C2

одного до трех атомов углерода, н-бутил, изобутил, втор.-бутил, предпочтительно метил, циклопропил, алкокси, содержащий от одного до трех атомов углерода, предпочтительно метокси, галоид, предпочтительно хлор или бром, трифторметил;

R^2 - NR^6R^7, где

R^6 представляет собой водород, циклопропил, алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода, предпочтительно метил,

R^7 представляет собой водород, алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода, предпочтительно метил, или R^6 и R^7 вместе с атомом азота образуют фталимидогруппу;

R^3 - водород, алкил, содержащий от одного до трех атомов углерода, н-бутил, изобутил, втор.-бутил, предпочтительно метил, циклопропил, алкокси, содержащий от одного до трех атомов углерода, предпочтительно метокси, циклопропил, алкокси, содержащий от одного до трех атомов углерода, предпочтительно метокси, галоид, предпочтительно хлор или бром, трифторметил;

R^4 - водород, алкил, содержащий от одного до трех атомов углерода, н-бутил, изобутил, втор.-бутил, предпочтительно метил, циклопропил, алкокси, содержащий от одного до трех атомов углерода, предпочтительно метокси, галоид, предпочтительно хлор или бром;

R^5 - водород, алкил, содержащий от одного до трех атомов углерода, н-бутил, изобутил, втор.-бутил, предпочтительно метил, циклопропил, алкокси, содержащий от одного до трех атомов углерода, предпочтительно метокси, галоид, предпочтительно хлор или бром, трифторметил;

особенно такие, в которых заместители означают:

R^1 - водород или метил,

R^2 - NR^6R^7, где

R^6 и R^7 независимо друг от друга каждый означает водород, метил или метокси

либо

R^6 и R^7 вместе с атомом азота образуют фталимидогруппу;

R^3 - водород, метил, фтор, хлор или бром;

R^4 - водород;

R^5 - водород, метил, хлор или бром;

а также их фармакологически переносимые соли, образующиеся в результате присоединения кислоты, особенно гидробромиды или гидрохлориды.

Особенно предпочтительными являются, к примеру,

2-(3-диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолидин,

2-(6-бром-3-диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолидин,

2-(5-амино-2-хлор-4-метилфенилимино)-имидазолидин

и

2-(3-амино-2-метилфенилимино)-имидазолидин.

Соединения общей формулы I и II можно получать известным способом-аналогом согласно уровню техники. Выбор предпочтительных способов представлен на схеме синтеза I, приведенной на основании конкретных примеров.

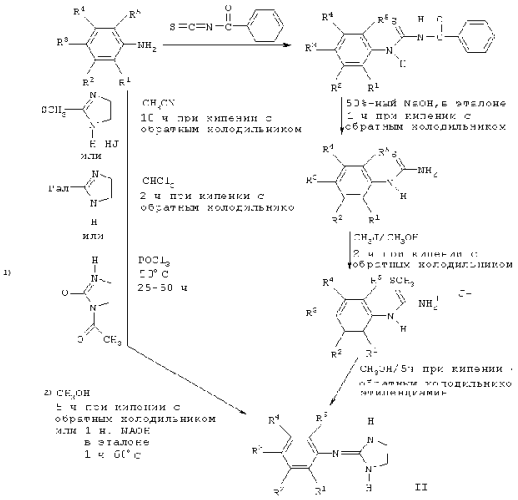
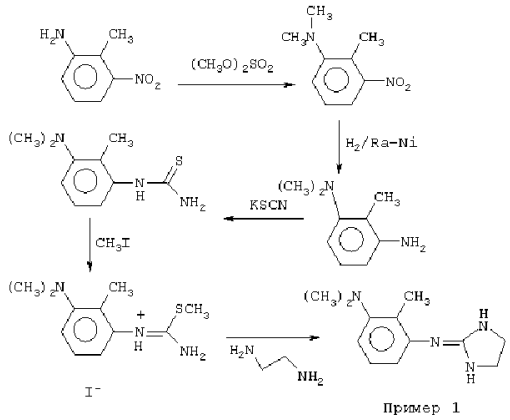


Схема синтеза I

На отдельных примерах поясняются предпочтительные способы для получения соединений согласно изобретению.

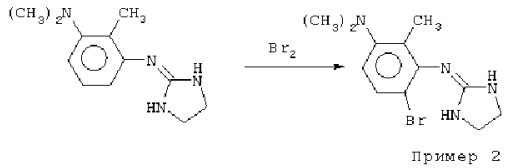


Пример 1

Схема синтеза II

Метилирование исходного вещества, 2-метил-3-нитроанилина, можно также производить по аналогии с реакцией Лейкарта-Валлаха с применением муравьиной кислоты/формальдегида или с применением диметилкарбоната вместо диметилсульфата.

Соединение 2 может быть получено бромированием соединения 1 в обычных условиях реакции.

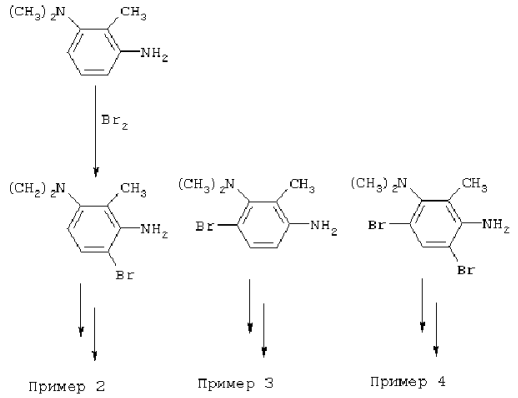


Пример 2

Следующая схема синтеза поясняет получение соединений 2, 3 и 4

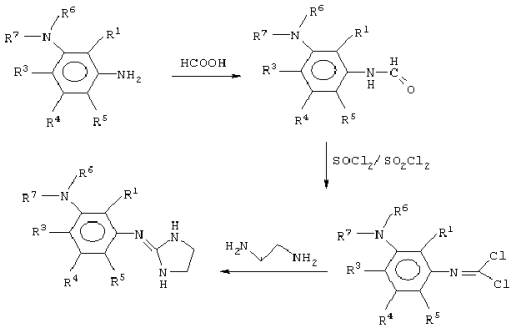
RU 2230061 C2

RU 2230061 C2

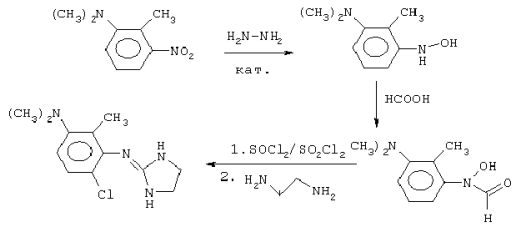


Пример 2 Пример 3 Пример 4

Далее представлены дополнительные варианты синтеза.



Соединение 5 и структурно подобные соединения можно получать по аналогии со способом, описанным N.R.Ayyangar (Synthesis 1987, 64).



Пример 5

Пример 1

2-(3-Диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолидин

1. Стадия

Смесь 83,6 г 2-метил-3-нитроанилина, 190 г углекислого калия и 260 мл воды нагревают до 100°С. В течение 1 часа прибавляют по каплям 27 мл диметилсульфата, после чего нагревают еще один час. После охлаждения до комнатной температуры верхний слой отделяют и остающуюся водную фазу четырежды экстрагируют эфиром.

Объединенные эфирные экстракты соединяют с верхним слоем, сушат сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Получают 73 г N,N-диметил-2-метил-3-нитроанилина.

2. Стадия

73 г N,N-Диметил-2-метил-3-нитроанилина растворяют в 800 мл метанола и гидрируют при 20°С и давлении водорода 5 бар с использованием в качестве катализатора никеля Ренея. Получают 57 г 3-диметиламино-2-метиланилина.

3. Стадия

Смесь 57 г 3-диметиламино-2-метиланилина, 1,15 л ацетона, 36,6 г изотиоцианата калия и 43,8 мл бензоилхлорида нагревают 3 часа при кипении с обратным холодильником. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливают на 2,4 кг измельченного льда. Полученный осадок нагревают с 85 г едкого кали, 85 мл воды и 255 мл воды 2 часа при 60°С. После добавления 850 мл воды отгоняют этанол при пониженном давлении. После обработки образующегося осадка получают 72 г N-(3-диметиламино-2-метилфенил)-тиомочевины.

4. Стадия

72 г Тиомочевины со стадии 3 вносят в 345 мл метанола и после добавления 22,6 мл йодистого метила нагревают 2 часа при кипении с обратным холодильником. Образующийся раствор концентрируют при пониженном давлении; получают 120 г гидроиодида N-(3-диметиламино-2-метилфенил)-S-метил-изомочевины.

5. Стадия

120 г Тиомочевины со стадии 4 нагревают с 34,4 мл 1,2-диаминоэтана в 350 мл метанола 17 часов при кипении с обратным холодильником. Затем реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток извлекают водой. Разбавленной соляной кислотой доводят до pH 7. Водную фазу 3 раза экстрагируют этилацетатом, затем подщелачивают 5 н. едким натром и еще 3 раза экстрагируют этилацетатом. Экстракты объединяют, сушат сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Получают масло, которое хроматографируют на силикагеле (элюент: толуол, диоксан, этанол, аммиак 10:8:3:1="Супер-Т").

Получают 17,9 г 2-(3-диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолидина. Т.пл. 116-118°С.

Пример 2

2-(6-Бром-3-диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолидин

6,55 г 2-(3-Диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолидина растворяют в 75 мл хлороформа и при перемешивании и температуре 0°С смешивают с 1,53 мл брома. Через два часа при 0°С раствор концентрируют при пониженном давлении и полученный таким образом остаток смешивают с разбавленной соляной кислотой. Водный раствор дважды экстрагируют эфиром, затем водную фазу подщелачивают разбавленным раствором едкого натра и еще трижды экстрагируют эфиром. Объединенные эфирные экстракты концентрируют под пониженным давлением и остаток обрабатывают хроматографически [силикагель, элюент "Супер-Т" (прим.1)].

Получают 3,4 г 2-(6-бром-3-диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолидина. Т.пл. 157-158°С в виде белого порошка.

По аналогии с описанным способом были получены следующие соединения:

2-(4-Бром-3-диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолидин

2-(4,6-Дибром-3-диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолидин

2-(6-Хлор-3-диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолидин

2-(3-Ацетиламино-6-хлорфенилимино)-имидазолидин, т.пл. 236-238°С

2-(2-Метил-3-фталимидофенилимино)-имидазолидин, т.пл. 189-190°С

2-(6-Хлор-3-фталимидофенилимино)-имид

RU 2230061 C2

RU 2230061 C2

азолидин, т.пл. 239-241°С

2-(5-Амино-2-хлор-4-метилфенилимино)-имидазолидин, т.пл. 155-157°С

2-(3-Амино-4-фторфенилимино)-имидазолидин, (дигидрохлорид), т.пл. 222°С

2-(3-Амино-4-метилфенилимино)-имидазолидин, (гидрохлорид)

2-(3-Амино-6-метилфенилимино)-имидазолидин, (гидрохлорид), т.пл. 194-196°С

2-(3-Амино-6-хлорфенилимино)-имидазолидин, (гидрохлорид), т.пл. 197-198°С

2-(3-Амино-4,6-дибром-2-метилфенилимино)-имидазолидин, т.пл. 154-155°С

2-(3-Амино-2-метилфенилимино)-имидазолидин, (гидрохлорид), т.пл. 204-206°С

В частности, следует назвать следующие соединения:

2-(2,6-Диэтилфенилимино)-имидазолидин

2-(2-Хлор-6-метилфенилимино)-имидазолидин

2-(2,6-Дихлорфенилимино)-имидазолидин

2-(2-Хлор-4-метилфенилимино)-имидазолидин

2-(2,4-Дихлорфенилимино)-имидазолидин

2-(2-Хлор-5-трифторметилфенилимино)-имидазолидин

2-(5-Фтор-2-метилфенилимино)-имидазолидин

2-(3-Бром-2-метилфенилимино)-имидазолидин

2-(2-Хлор-3-метилфенилимино)-имидазолидин

2-(2-Фтор-6-трифторметилфенилимино)-имидазолидин

2-(2-Хлор-4-циклопропилфенилимино)-имидазолидин

2-(4-Амино-3,5-дибромфенилимино)-имидазолидин

2-(3-Фтор-4-метилфенилимино)-имидазолидин

2-(6-Бром-2-фторфенилимино)-имидазолидин

4-(2-Имидазолин-2-иламино)-2-метилиндазол

5-Хлор-4-(имидазолин-2-иламино)-бензотиадиазол (Тизанидин)

2-[(2-Хлор-4-метил-3-тиенил-)амино]-2-имидазолин (Тиаменидин)

2-(2,5-Дихлорфенилимино)-имидазолидин

Соединения согласно изобретению общих формул I и II можно обычным образом перевести в их физиологически переносимые соли, являющиеся продуктами присоединения кислоты. Подходящими кислотами для образования солей являются, например, минеральные кислоты, такие как соляная, бромистоводородная, иодистоводородная, фтористоводородная, серная, фосфорная, азотная, или органические кислоты, такие как уксусная, пропионовая, масляная, капроновая, каприновая, валериановая, щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, молочная, винная, лимонная, яблочная, бензойная, п-оксибензойная, п-аминобензойная, фталевая, коричная, салициловая, аскорбиновая, метансульфоновая, этанфосфоновая.

В качестве солей, являющихся продуктами присоединения кислоты, предпочтительными являются гидробромиды и гидрохлориды.

Фармацевтические композиции, содержащие описанные соединения, можно применять в форме капсул, свечей, растворов, сиропов, эмульсий или диспергируемого порошка. Соответствующие таблетки можно получать, например, путем смешивания одного или нескольких биологически активных веществ с известными вспомогательными веществами, например, инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, фосфат кальция или лактоза, разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал или альгиновая кислота, связующими средствами, такими как крахмал или желатин, смазочными средствами, такими как стеарат магния или тальк, и/или средствами для достижения пролонгированного действия, такими как карбоксиполиметилен, карбоксиметилцеллюлоза, ацетофталат целлюлозы или поливинилацетат. Таблетки могут также состоять из нескольких слоев.

Соответственно этому можно получать драже путем покрытия ядер, изготовленных аналогично таблеткам, с использованием средств, обычно применяемых при покрытии драже, например коллидона или шеллака, гуммиарабика, талька, двуокиси титана или сахара. Для достижения пролонгированного действия или во избежание несовместимости ядро может также состоять из нескольких слоев. Подобно этому внешняя оболочка драже для достижения пролонгированного действия также может состоять из нескольких слоев, причем могут быть использованы вспомогательные вещества, упомянутые ранее при получении таблеток.

Сиропы биологически активных веществ согласно изобретению или их комбинаций могут дополнительно содержать еще и подсластитель, такой как сахарин, цикламат, глицерин или сахар, а также средство, улучшающее вкус, например ароматическое вещество, такое как ванилин или апельсиновый экстракт. Кроме того, они могут содержать суспендированные вспомогательные вещества или загустители, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, смачивающие средства, например продукты конденсации жирных спиртов с окисью этилена, или антиокислители, такие как п-гидроксибензоат.

Инъекционные растворы приготовляются обычным способом, например, с добавлением консервантов, таких как п-гидроксибензоаты, или стабилизаторов, таких как соли щелочных металлов этилендиаминтетрауксусной кислоты, и расфасовываются в склянки для инъекционных растворов или ампулы.

Капсулы, содержащие биологически активное вещество или комбинацию биологически активных веществ, можно изготовлять, например, таким образом, что активное вещество смешивают с инертным носителем, таким как молочный сахар или сорбит, и помещают в желатиновые капсулы.

Подходящие свечи могут быть изготовлены, например, путем смешивания биологически активного вещества с предусмотренными для этого носителями, такими как нейтральные жиры или полиэтиленгликоль, либо их производные.

Для цели трансдермального применения биологически активные вещества согласно изобретению можно включать в соответствующие подходящие носители (пластыри), например, из полиакрилатов. Для увеличения скорости высвобождения биологически активных веществ могут

RU 2230061 C2

RU 2230061 C2

добавляться подходящие стимуляторы.

В качестве терапевтически эффективной разовой дозы при оральном применении предлагается доза от 1 до 50 мг.

Пример А: Таблетки

2-(3-диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолидин гидробромид 10 мг

молочный сахар 65 мг

кукурузный крахмал 125 мг

втор. фосфат кальция 40 мг

растворимый крахмал 3 мг

стеарат магния 4 мг

коллоидная кремневая кислота 4 мг

Всего 251 мг

Получение:

Биологически активное вещество смешивают с одной частью вспомогательного вещества, интенсивно размешивают с водным раствором растворимого крахмала и гранулируют обычным способом с помощью сита. Гранулят смешивают с остатком вспомогательного вещества и запрессовывают в ядра драже весом 250 мг, которые затем дражируют обычным способом с помощью сахара, талька и гуммиарабика.

Пример Б: Ампулы

2-(3-диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолидин гидробромид 1,0 мг

хлористый натрий 18,0 мг

дист. вода - до общего объема 2,0 мл

Получение:

Биологически активное вещество и хлористый натрий растворяют в воде и в атмосфере азота расфасовывают в стеклянные ампулы.

Пример В: Капли

2-(3-диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолидин гидробромид 0,02 г

метиловый эфир п-оксибензойной кислоты 0,07 г

пропиловый эфир п-оксибензойной кислоты 0,03 г

деминерализованная вода - до общего объема 100 мл

Пример Г: Инъекционный раствор 2-(3-диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолидин гидробромид 1,5 части

натриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты 0,2 части

дист. вода - до общего объема 100,0 частей

Получение:

Биологически активное вещество и натриевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты растворяют в достаточном количестве воды, после чего раствор доводят водой до желаемого объема. Раствор отфильтровывают от суспендированных частиц и в асептических условиях расфасовывают в ампулы объемом 2 мл. В заключение ампулы стерилизуют и запаивают. Каждая ампула содержит 20 мг биологически активного вещества.

Преимущество описанных соединений состоит в том, что они действуют в первую очередь на уретру и не оказывают никакого или оказывают незначительное действие на сердечно-сосудистую систему.

Селективное фармакологическое действие соединений согласно изобретению показано на примере 2 с 2-(6-бром-3-диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолидином - и на соединении, взятом для сравнения - фенилэфрине - путем измерения интралюминального давления уретры и кровяного давления у кроликов.

Самки белого японского кролика (вес от 3,0 до 3,5 кг) анестезируют уретаном (1 г/кг внутрибрюшинно). Полиэтиленовая канюля с помощью маленького разреза вводится в мочевой пузырь. Изменения интралюминального давления в уретре определяются с помощью баллона, который содержит около 1,5 мл воды при 37°C. Интрауретральное давление регистрируется на приборе Полиграф с помощью преобразователя сжимающего напряжения.

В открытой части горла вводят канюлю в Ateria carotis для измерения кровяного давления, одновременно для поддержания дыхания интубируют трахею. Изменения кровяного давления регистрируются на Полиграфе через преобразователь сжимающего напряжения. Частоту сердечных сокращений измеряют тахометром.

Фенилэфрин и соединение из примера 2 вводят внутривенно через полиэтиленовую канюлю в Vena femoralis. Сравнивают дозировки 30 мкг/кг фенилэфрина и 10 мкг/кг соединения из примера 2.

Сравнение с фенилэфрином показывает, что соединение согласно изобретению из примера 2 имеет примерно в 2,73 раза более высокую эффективность и примерно в 4,3 раза большую продолжительность действия относительно сокращения уретры. По сравнению с этим повышение кровяного давления в случае соединения согласно изобретению было только в 1,39 раза более высоким, чем в случае соединения для сравнения - фенилэфрина. Примечательно, что продолжительность повышения кровяного давления по сравнению со случаем использования фенилэфрина увеличивается лишь несущественно (в 1,17 раза). Эти опыты доказывают, что соединения согласно изобретению действуют избирательно на уретру. В качестве избирательных α_{1L} -адренорецепторных агонистов соединения согласно изобретению являются подходящими для лечения недержания мочи, особенно стрессового недержания.

Результаты опытов представлены в таблице.

	Сокращение уретры	Длительность действия	Повышение кровяного давления	Длительность действия
Фенилэфрин	100	100	100	100
Пример 2	273	430	139	117

Данные в %

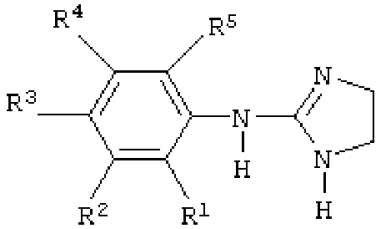
Пример 2 = 2-(6-Бром-3-диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолидин

Формула изобретения:

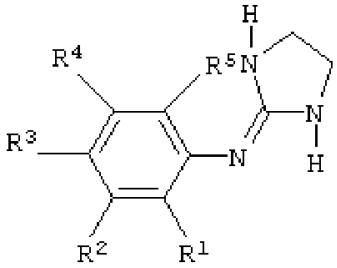
1. Производные фениламиноимидазолина общей формулы 1б или фенилиминоимидазолидина общей формулы II

RU 2230061 C2

RU 2230061 C2



1б



(II)

в которых R^1 - водород, алкил, содержащий от одного до шести атомов углерода, циклоалкил, содержащий от трех до шести атомов углерода, алкокси, содержащий от одного до шести атомов углерода, галоид, трифторметил или трифторметокси;

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

где R^6 представляет собой циклоалкил, содержащий от трех до шести атомов углерода, алкил, содержащий от одного до шести атомов углерода,

R^7 представляет собой водород, циклоалкил, содержащий от трех до шести атомов углерода, алкил, содержащий от одного до шести атомов углерода, ацил, содержащий от двух до четырех атомов углерода, или R^6 и R^7 вместе с атомом азота образуют пяти- или шестичленное насыщенное или ненасыщенное кольцо, которое может содержать до двух дополнительных гетероатомов из группы кислород, сера или азот, причем каждый дополнительный атом азота может быть замещен алкилом, содержащим от одного до четырех атомов углерода, предпочтительно метилом, или R^6 и R^7 вместе с атомом азота образуют фталимидогруппу;

R^3 - водород, галоид, алкил, содержащий от одного до шести атомов углерода, алкокси, содержащий от одного до шести атомов углерода, трифторметил или трифторметокси;

R^4 - водород, алкил, содержащий от одного до шести атомов углерода, или галоид;

R^5 - водород, алкил, содержащий от одного до шести атомов углерода, алкокси, содержащий от одного до шести атомов углерода, галоид, трифторметил или трифторметокси,

а также их фармакологически переносимые кислотноаддитивные соли, за исключением

2-(3-диэтиламино-2-метил)-имидазолидина и 2-(3-диметил-амино-2,6-дихлорфениламино)-имидазолина.

2. Производные фениламиноимидазолина общей формулы (1б) или фенилиминоимидазолидина общей формулы (II) по п.1, в которых R^1 - водород, алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода, циклопропил, алкокси, содержащий от одного до четырех атомов углерода, галоид, трифторметил или трифторметокси; R^2- -NR^6R^7,

где R^6 представляет собой циклоалкил, содержащий от трех до шести атомов углерода, алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода, R^7 представляет собой водород, циклопропил, алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода, или ацетил, или R^6 и R^7 вместе с атомом азота образуют фталимидогруппу;

R^3 - водород, галоид, алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода, алкокси, содержащий от одного до четырех атомов углерода, трифторметил или трифторметокси; R^4 - водород, алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода, галоид; R^5 - водород, алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода, алкокси, содержащий от одного до четырех атомов углерода, галоид, трифторметил или трифторметокси.

3. Производные фениламиноимидазолина общей формулы (1б) или фенилиминоимидазолидина общей формулы (II) по п.1, в которых R^1 - водород, алкил, содержащий от одного до трех атомов углерода, н-бутил, изобутил, втор-бутил, предпочтительно метил, циклопропил, алкокси, содержащий от одного до трех атомов углерода, предпочтительно метокси, галоид, предпочтительно хлор или бром, трифторметил; R^2- -NR^6R^7,

где R^6 - представляет собой циклопропил, алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода, предпочтительно метил, R^7 - представляет собой водород, алкил, содержащий от одного до четырех атомов углерода, предпочтительно метил, или R^6 и R^7 вместе с атомом азота образуют фталимидогруппу; R^3 - водород, алкил, содержащий от одного до трех атомов углерода, н-бутил, изобутил, втор-бутил, предпочтительно метил, циклопропил, алкокси, содержащий от одного до трех атомов углерода, предпочтительно метокси, галоид, предпочтительно хлор или бром, трифторметил; R^4 - водород, алкил, содержащий от одного до трех атомов углерода, н-бутил, изобутил, втор-бутил, предпочтительно метил, циклопропил, алкокси, содержащий от одного до трех атомов углерода, предпочтительно метокси, галоид, предпочтительно хлор или бром; R^5 - водород, алкил, содержащий от одного до трех атомов углерода, н-бутил, изобутил, втор-бутил, предпочтительно метил, циклопропил, алкокси, содержащий от одного до трех атомов углерода, предпочтительно метокси, галоид, предпочтительно хлор или бром, трифторметил.

4. Производные фениламиноимидазолина общей формулы (1б) или фенилиминоимидазолидина общей формулы (II) по п.1, в которых R^1 - водород или метил; R^2- -NR^6R^7, где R^6 - метил, R^7 - водород или метокси или R^6 и R^7 вместе с атомом азота образуют фталимидогруппу; R^3 - водород, метил, фтор, хлор или бром; R^4 - водород; R^5 - водород, метил, хлор или бром.

5. Производные фениламиноимидазолина общей формулы (1б) или фенилиминоимидазолидина общей формулы (II) по п.1, представляющие собой 2-(3-диметиламино-2-метилфенилимино)-ими

RU 2230061 C2

RU 2230061 C2

дазолидин,
2-(6-бром-3-диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолидин,
2-(2-метил-3-фталимидофенилимино)-имидазолин,
2-(4,6-дибром-3-диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолин,
2-(4-бром-3-диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолин,
2-(6-хлор-3-диметиламино-2-метилфенилимино)-имидазолин,
2-(6-хлор-3-фталимидофениламино)-имидазолин, или их фармакологически приемлимые соли.

6. Производные фениламиноимидазолина общей формулы (1б) или фенилиминоимидазолидина общей формулы (II) по п.1, представляющие собой
2-(3-диметиламино-2-метилфениламино)-имидазолин,
2-(6-бром-3-диметиламино-2-метилфенилами но)-имидазолин, или их фармацевтически приемлемые соли.

7. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами агониста α_{1L}-адренорецепторов, содержащая активное вещество и обычные вспомогательные вещества и/или наполнители, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества содержит соединение общей формулы (1б) или (II) по одному из пп.1 - 6.

RU 2230061 C2

RU 2230061 C2