(19) C2 (11) 62913 (13) UA

(98) вул. Пушкінська, 9, кв. 11, м. Київ-34, 01034
(85) 1997-11-20
(74) Пахаренко Антоніна Павлівна, (UA)
(45) [2004-01-15]
(43) null
(24) 2004-01-15
(22) 1996-04-13
(12) null
(21) 97115588
(46) 2004-01-15

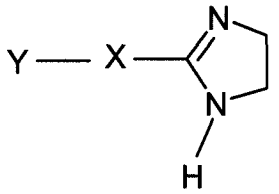
(86) 1996-04-13 PCT/EP96/01568
(30) 195 14 579.8 1995-04-20 DE
(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ОСНОВІ aIL-АГОНІСТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕТ РИМАННЯ СЕЧІ (ВАРІАНТИ) ТА ПОХІДНІ ФЕНІЛАМІНОІМІДАЗОЛІДИНУ (ВАРІАНТИ) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ОСНОВЕ a1L-АГОНИСТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕДЕРЖАНИЯ МОЧИ (ВАРИАНТЫ) И ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛАМИНОИМИДАЗОЛИНА (ВАРИАНТЫ) PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON a1L-AGONSISTS FOR TREATING INCONTINENCE (VARIANTS) AND PHENYLAMINOIMIDASOLIN (VARIANTS)
(56) US, A, 4587257, 06.05.1986 2 EP, A, 0070084, 19.01.1983 2 EP, A, 0081923, 22.06.1983 2 EP, A, 0081923, 22.06.1983 2 US, A, 4287201, 01.09.1981 2 DE, A, 2854659, 10.07.1980 2
(71)
(72) DE Ессер Франц DE Ессер Франц DE Ессер Франц DE Штелє Хельмут DE Штелє Хельмут DE Штелє Хельмут DE Люттке Свен DE Люттке Свен DE Люттке Свен JP Мураматсу Ікунобу JP Мураматсу Ікунобу JP Мураматсу Ікунобу JP Кітагава Хісато JP Кітагава Хісато JP Кітагава Хісато JP Ухіда Шуій JP Ухіда Шуій JP Ухіда Шуій
(73) DE БЕРІНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ КГ DE БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ КГ DE BOEHRINGER INGELHEIM KG

Данное изобретение относится к применению α_{1L} -агонистов для лечения недержания мочи.

Даний винахід стосується застосування α_{1L} -агоністів для лікування нетримання сечі.

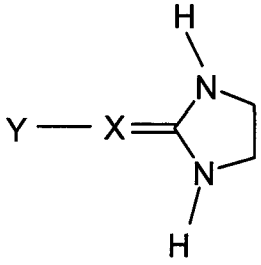
The invention concerns the use of α_{1L}-agonists in the treatment of incontinence.

1. Фармацевтична композиція для лікування нетримання сечі, особливо стресового нетримання, що містить активну речовину і звичайні допоміжні речовини і/або наповнювачі, яка **відрізняється** тим, що як активну речовину вона містить α_{1L} - агоніст загальної формули I або I':



I

або



I',

в яких замісники означають:

Y – незаміщений або заміщений фенільний або нафтильний залишок,

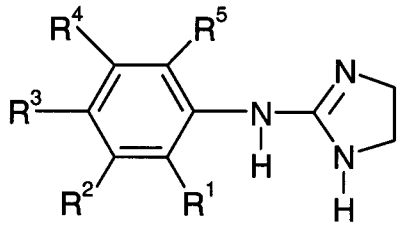
X – -NH-, $-CH_2-$ або $-OCH_2-$,

або α_{1L} - агоніст являє собою сполуку тіаменідин, а також їх фармакологічно прийнятні солі, що є продуктами приєднання кислоти.

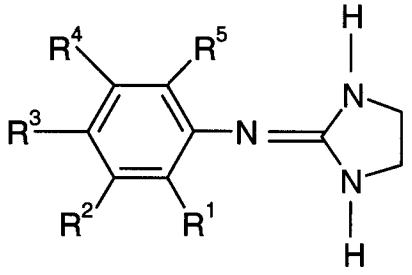
2. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій X в сполуці формули I або I' являє собою -NH-.

3. Фармацевтична композиція за п. 1, в якій сполука формули I або I' являє собою тіаменідин.

4. Фармацевтична композиція за п. 1, у якій α_{1L} -агоніст має загальну формулу Iб або II:



Iб,



II,

в яких R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 незалежно один від одного кожний означає:

водень, алкіл, що містить від одного до шести атомів вуглецю, циклоалкіл, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, алкокси, що містить від одного до шести атомів вуглецю, галоїд, трифторметил, трифторметокси або NR^6R^7, де

R^6 означає водень, циклоалкіл, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, алкіл, що містить від одного до шести атомів вуглецю, або ацил, що містить від двох до чотирьох атомів вуглецю,

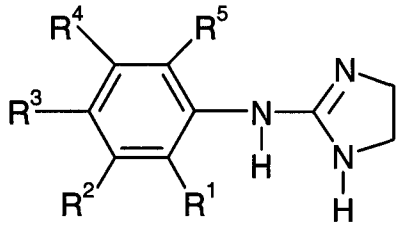
R^7 означає водень, циклоалкіл, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, алкіл, що містить від одного до шести атомів вуглецю, або ацил, що містить від двох до чотирьох атомів вуглецю;

або

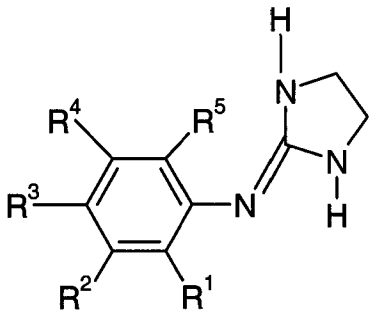
R^6 і R^7 разом з атомом азоту утворюють п'яти- або шестичленне насичене або ненасичене кільце, що може містити до двох додаткових гетероатомів із групи: кисень, сірка або азот, причому кожен додатковий атом азоту може бути заміщений алкілом, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю;

або R^6 і R^7 разом з атомом азоту утворюють фталімідогрупу,

а також їх фармакологічно прийнятні солі, що є продуктами приєднання кислоти.
5. Фармацевтична композиція за п. 4, у якій R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 незалежно один від одного кожний означає:
водень, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, переважно метил, циклопропіл, алкокси, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, переважно метокси, галоїд, трифторметил, трифторметокси або NR^6R^7, де
R^6 являє собою водень, циклоалкіл, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, переважно метил або ацетил,
R^7 означає водень, циклопропіл, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, переважно метил, або ацетил;
або R^6 і R^7 разом з атомом азоту утворюють фталімідогрупу.
6. Фармацевтична композиція за п. 4, у якій R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 незалежно один від одного кожний має зазначене нижче значення:
водень, етил, метил, циклопропіл, фтор, хлор, бром, трифторметил або NR^6R^7, де
R^6 являє собою водень, метил або ацетил,
R^7 являє собою водень, метил або ацетил;
або R^6 і R^7 разом з атомом азоту утворюють фталімідогрупу.
7. Фармацевтична композиція за п. 4, у якій замісники означають:
R^1 – водень, етил, метил, фтор, хлор, бром або трифторметил,
R^2 – метил, фтор, хлор, бром або NR^6R^7, де
R^6 являє собою водень, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, переважно метил, ацил, що містить від двох до чотирьох атомів вуглецю, переважно ацетил, і
R^7 являє собою водень, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, переважно метил, ацил, що містить від двох до чотирьох атомів вуглецю, переважно ацетил,
або R^6 і R^7 разом з атомом азоту утворюють фталімідогрупу;
R^3 – водень, фтор, хлор, бром, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, переважно метил, аміно або циклопропіл;
R^4 – водень, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, переважно метил, фтор, хлор, бром або трифторметил;
R^5- водень, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, переважно етил або метил, фтор, хлор, бром або трифторметил.
8. Фармацевтична композиція за п. 4, у якій замісники означають:
R^1 – водень або метил;
R^2 – метил, хлор, трифторметил, аміно- або диметиламіногрупу;
R^3 – водень, метил, хлор або бром;
R^4 – водень;
R^5 – водень, метил, метокси, хлор або бром.
9. Фармацевтична композиція за п. 4, що містить як сполуку формули Іб або II:
2-(3-диметиламіно-2-метилфенілімінo)-імідазолідин,
2-(6-бром-3-диметиламіно-2-метилфенілімінo)-імідазолідин,
2-(5-аміно-2-хлор-4-метилфенілімінo)-імідазолідин,
2-(3-аміно-2-метилфенілімінo)-імідазолідин,
або
2-(2-хлор-5-трифторметилфенілімінo)-імідазолідин,
2-(2-метил-3-фталімідофенілімінo)-імідазолін,
2-(4,6-дибром-3-диметиламіно-2-метилфеніламінo)-імідазолін,
2-(4-бром-3-диметиламіно-2-метилфеніламінo)-імідазолін,
2-(6-хлор-3-диметиламіно-2-метилфеніламінo)-імідазолін,
2-(6-хлор-3-фталімідофенілімінo)-імідазолін.
10. Похідні феніламіноімідазолідину загальної формули Іб або II,



Іб,



II,

в яких замісники означають:

R^1 – водень, алкіл, що містить від одного до шести атомів вуглецю, циклоалкіл, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, алкокси, що містить від одного до шести атомів вуглецю, галоїд, трифторметил або трифторметокси;

R^2 – NR^6R^7, де

R^6 являє собою циклоалкіл, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, алкіл, що містить від одного до шести атомів вуглецю,

R^7 являє собою циклоалкіл, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, алкіл, що містить від одного до шести атомів вуглецю, ацил, що містить від двох до чотирьох атомів вуглецю,

або

R^6 і R^7 разом з атомом азоту утворюють п'яти- або шестичленне насичене або ненасичене кільце, що може містити до двох додаткових гетероатомів із групи: кисень, сірка або азот, причому кожен додатковий атом азоту може бути заміщений алкілом, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, переважно метилом; або R^6 і R^7 разом з атомом азоту утворюють фталімідогрупу;

R^3 – водень, галоїд, алкіл, що містить від одного до шести атомів вуглецю, алкокси, що містить від одного до шести атомів вуглецю, трифторметил або трифторметокси;

R^4 – водень, алкіл, що містить від одного до шести атомів вуглецю, або галоїд;

R^5 – водень, алкіл, що містить від одного до шести атомів вуглецю, алкокси, що містить від одного до шести атомів вуглецю, галоїд, трифторметил або трифторметокси;

а також їх фармакологічно прийнятні кислотно-адитивні солі, за винятком 2-(3-діетиламіно-2-метил)-імідазолідину і 2-(3-диметиламіно-2,6-дихлорфеніламіно)-імідазоліну.

11. Похідні феніліміноімідазолідину загальної формули Іб або II за п. 10, у яких замісники означають:

R^1 – водень, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, циклопропіл, алкокси, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, галоїд, трифторметил або трифторметокси;

R^2- -NR^6R^7, де

R^6 являє собою циклоалкіл, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю,

R^7 являє собою водень, циклопропіл, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, або ацетил,

або

R^6 і R^7 разом з атомом азоту утворюють фталімідогрупу;

R^3 – водень, галоїд, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, алкокси, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, трифторметил або трифторметокси;

R^4 – водень, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, галоїд;

R^5 – водень, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, алкокси, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, галоїд, трифторметил або трифторметокси.

12. Похідні феніліміноімідазолідину загальної формули (Іб) або II за п. 10, в яких замісники означають:

R^1 – водень, алкіл, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, переважно метил, циклопропіл, алкокси, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, переважно метокси, галоїд, переважно хлор або бром, трифторметил;

R^2- -NR^6R^7, де

R^6 являє собою циклопропіл, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, переважно метил,

R^7 являє собою водень, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, переважно метил,

або R^6 і R^7 разом з атомом азоту утворюють фталімідогрупу;

R^3 – водень, алкіл, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, переважно метил, циклопропіл, алкокси, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, переважно метокси, галоїд, переважно хлор або бром, трифторметил;

R^4 – водень, алкіл, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, переважно метил, циклопропіл, алкокси, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, переважно метокси, галоїд, переважно хлор або бром;

R^5 – водень, алкіл, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, переважно метил, циклопропіл, алкокси, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, переважно метокси, галоїд, переважно хлор або бром, трифторметил.

13. Похідні феніліміноімідазолідину загальної формули Іб або II за п. 10, в яких замісники означають:

R^1 – водень або метил, R^2 – NR^6R^7, де R^6 – метил, R^7 – водень або метокси;

або

R^6 і R^7 разом з атомом азоту утворюють фталімідогрупу;

R^3 – водень, метил, фтор, хлор або бром;
R^4 – водень;
R^5 – водень, метил, хлор або бром.
14. Похідні фенілімінoімідазолідину загальної формули Іб або II за п. 10, що являють собою:
2-(3-диметиламіно-2-метилфенілімінo)-імідазолідин,
2-(6-бром-3-диметиламіно-2-метилфенілімінo)-імідазолідин,
2-(2-метил-3-фталімідофенілімінo)-імідазолін,
2-(4,6-дибром-3-диметиламіно-2-метилфенілімінo)-імідазолін,
2-(4-бром-3-диметиламіно-2-метилфенілімінo)-імідазолін,
2-(6-хлор-3-диметиліміно-2-метилфенілімінo)-імідазолін,
2-(6-хлор-3-фталімідофеніламінo)-імідазолін,
або їх фармакологічно прийнятні солі.
15. Похідні фенілімінoімідазоліну загальної формули Іб або II по п. 10, що являють собою:
2-(3-диметиламіно-2-метилфенілімінo)-імідазолін,
2-(6-бром-3-диметиламіно-2-метилфеніламінo)-імідазолін,
або їх фармацевтично прийнятні солі.
16. Фармацевтична композиція, що має властивості альфа1L-агоніста, яка містить активну речовину і звичайні допоміжні речовини і/або наповнювачі, яка **відрізняється** тим**,** що як активну речовину містить сполуку загальної формули Іб або II за одним з пп. 10 - 15.

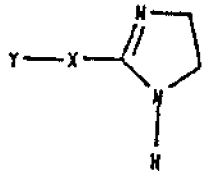
Винахід стосується застосування α_{1L} - агоністів для одержання лікарських засобів для лікування нетримання сечі, особливо стресового нетримання.

Причиною стресового нетримання у жінок частіше всього є астенія дна тазу, наприклад, після декількох важких пологів. Причина може також полягати у порушеннях інервації дна тазу, у вродженому короткому сечовивідному каналі або, рідко, в оперативних ушкодженнях сфінктера. Стресове нетримання спричиняється падінням рівня естрогенів у період після настання менопаузи.

Стресовим нетриманням називається несподіване сечовипускання, яке викликається функціональною недостатністю вихідного отвору сечового міхура при відсутності видимих змін моторики сечового міхура під час виникнення внутрішньочеревного тиску внаслідок кашлю, натуження, чхання, підняття ваг і таке інше.

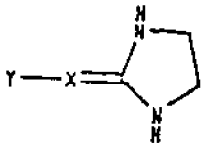
Несподівано виявилося, що α_{1L} - підтип адренергічного рецептора суттєво впливає на механізм стримування тонізування уретри.

Винахід стосується застосування α_{1L} - агоністів адренорецепторів для лікування нетримання сечі, особливо стресового нетримання, або для одержання лікарських засобів для лікування нетримання сечі, особливо стресового нетримання. Особливий, інтерес становить застосування аміноімідазолінів загальної формули



I

або



I'

а також фармакологічно стерпних солей, які є продуктами приєднання кислоти. В загальній формулі I замісники означають:

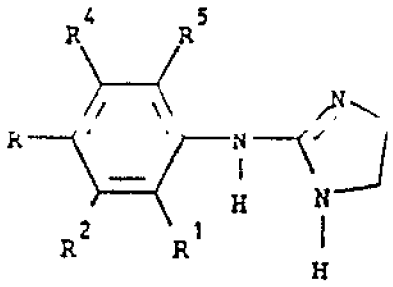
Y - незаміщений або заміщений фенільний або нафтільний залишок або

Y - п'яти- або шестичленне, при необхідності, максимально ненасичене і незаміщене або заміщене гетероциклічне кільце, яке в якості гетероатома містить кисень, сірку або азот, і

X - -NH-, -CH_2-, -OCH_2-, -O-$CHCH_3$-, -CH=N-NH-, -N=N- або -NZ-, де Z = -CH_2-CH=CH_2- або циклопропілметил.

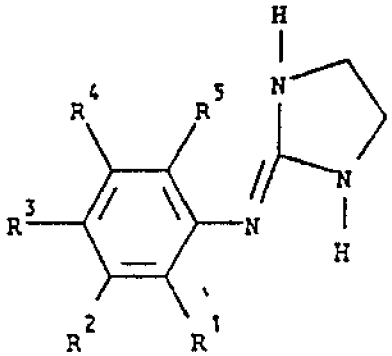
Кращими є сполуки, в яких.X означає -NH- і/або Y є незаміщений або заміщений тіеніл, фурил, пірол, тетрагідропірол, піридил, піразиніл, піраніл, 1,3-тіазоліл, імідазоліл, імідазолініл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,3-триазоліл, тетразоліл, ізотіазоліл, піримідиніл, тіазоліл, тіадіазиніл або піперидиніл,' який зв'язаний з групою X через атом вуглецю. Кращим є, наприклад, застосування тіаменідину.

кращими для такого застосування є імідазоліни загальної формули



Iб

або імідазолідини загальної формули,



II

в яких R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 незалежно один від одного кожен означає:

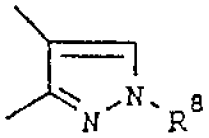
водень, алкіл, що містить від одного до шести атомів вуглецю, краще від одного до чотирьох атомів вуглецю, особливо краще метил, циклоалкіл, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, краще циклопропіл, алкокси, що містить від одного до шести атомів вуглецю, краще від одного до чотирьох атомів вуглецю, особливо краще метокси, галоїд, краще хлор або бром, трифторметил, трифторметокси або NR^6R^7, де

R^6 означає водень, циклоалкіл, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, алкіл, що містить від одного до шести атомів вуглецю, краще від одного до чотирьох атомів вуглецю, особливо краще метил, або ацил, який містить від двох до чотирьох атомів вуглецю, особливо краще ацетил,

R^7 означає водень, циклоалкіл, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, циклопропіл, алкіл, що

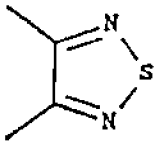
містить від одного до шести атомів вуглецю, краще від одного до чотирьох атомів вуглецю, особливо краще метил, або ацил, що містить від двох до чотирьох атомів вуглецю, особливо краще ацетил; або R^6 і R^7 разом з атомом азоту утворюють п'яти- або шестичленне насичене або ненасичене кільце, яке може містити до двох додаткових гетероатомів із групи: кисень, сірка або азот, причому кожен додатковий атом азоту може бути заміщений алкілом, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, краще метилом;

або R^6 і R^7 разом з атомом азоту утворюють фталімідогрупу; або R^1 і R^2 разом утворюють наконденсований піразол формули,



в якій R^8 означає алкіл, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, краще метил;

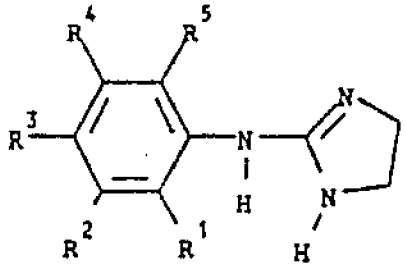
або наконденсований тіадіазол формули,



причому R^3, R^4 і R^5 мають вказані вище значення і краще означають водень, а також їх фармакологічно стерпні солі, які є продуктами приєднання кислоти.

Формули I і I' або Iб і II зображують рівноцінні таутомірні структури. Зображення однієї структури (наприклад, Iб) у кожному випадку включає іншу структуру (наприклад, II).

В подальшому кращими є імідазоліни загальної формули Iб,



Iб

в якій замісники означають:

R^1 - водень, етил, метил, фтор, хлор, бром або трифторметил,

R^2 - метил, фтор, хлор, бром або $-NR^6R^7$, де

R^6 є водень, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, краще метил, ацил, що містить від двох до чотирьох атомів вуглецю, краще ацетил і

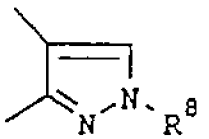
R^7 є водень, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю,

краще метил, ацил, що містить сід двох до чотирьох атсгиіс суглецгс, краще ацетил або R^6 і R^7 разом з атомом азоту утворюють фталімідогрупу;

R^3 - водень, фтор, хлор, бром, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, краще метил, аміногрупа або циклопропіл;

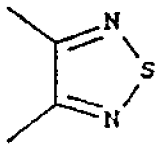
R^4 - водень, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, краще метил, фтор, хлор, бром або трифторметил;

R^5 - водень, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, краще етил або метил, фтор, хлор, бром або трифторметил; R^1 і R^2 разом утворюють наконденсований піразол формули,



в якій R^8 означає метил,

або наконденсований тіадіазол формули,



причому R^3, R^4 і R^5 мають вказані раніше значення і краще означають водень; особливо такі, в яких замісники є

R^1 - водень або метил;

R^2 - метил, хлор, трифторметил, аміно- або диметиламіно-група;

R^3 - водень, метил, хлор або бром;

R^4 - водень;

R^5 - водень, метил, метокси, хлор або бром.

Особливо підкреслюється застосування 2-(3-диметиламіно-2-метилфеніліміно)-імідазолідину,

2-(6-бром-3-диметиламіно-2-метилфеніліміно)-імідазолідину,

2-(5-аміно-2-хлор-4-метилфеніліміно)-імідазолідину,

2-(3-аміно-2-метилфеніліміно)-імідазолідину або

2-(2-хлор-5-трифторметилфеніліміно)-імідазолідину.

В якості прикладів гетероциклів для залишку NR^6R^7 називають:

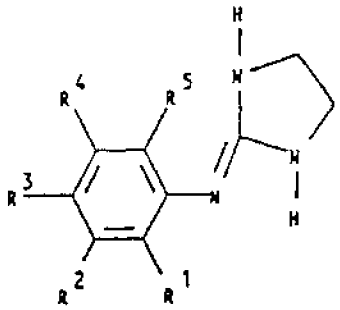
пірол, Δ^2-піролін, Δ^3-піролін, тетрагідропірол, піролідин, піролідинон, імідазол, імідазолін, 1,3-тіазол, піперидин, піперазин, 4-алкілпіперазин, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю в алкільній групі, алкілпіперазин, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю в алкільній групі, 2,5-дикетопіперазин, краще N-метилпіперазин, морфолін, тіоморфолін, фталімідо, сукцинімідо.

Під алкілами в розумінні даного визначення - також, якщо вони є складовою частиною інших залишків - розуміють розгалужені або нерозгалужені алкільні групи, що містять від одного до шести атомів вугпеию приміром, називають-метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, ізобутил, н-бутил, втор, -бутил і трет, -бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, гексил, ізогексил.

Циклоалкіл, загалом, означає насичений циклічний залишок вуглеводню, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, який може бути заміщений одним або декількома атомами галоїдів, гідроксигрупою, алкільною групою, краще метильною, які можуть бути однаковими або різними. В якості прикладів варто назвати циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл. Частина поданого загальною формулою 16 імідазоліну є новою. Тому винахід стосується також нового заміщеного 2-(феніліміно)-імідазолідину, його застосування в якості лікарського засобу, а також способу його одержання.

Про одержання 2-(феніліміно)-імідазолідину і його застосування в якості лікарського засобу відомо, наприклад, з акцептованих заявок на патенти ФРН 19 29 950 і 23 16 377, причому на передньому плані для описаних там сполук стоїть спроможність знижувати кров'яний тиск.

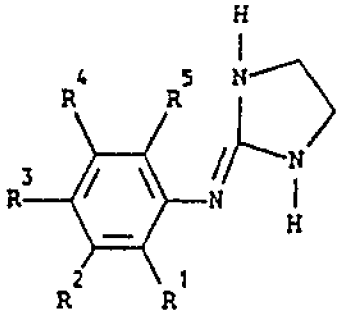
Нові заміщені 2-(феніліміно)-імідазолідини загальної формули II



I I

виявляють несподівані фармакологічні властивості і є особливо підхожими для лікування нетримання сечі.

Таким чином, об'єктом винаходу є сполуки загальної формули II,



II

в якій замісники можуть означати:

R^1 - водень, алкіл, що містить від одного до шести атомів вуглецю, краще від одного до чотирьох атомів вуглецю, особливо краще метил, циклоалкіл, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, краще циклопропіл, алкокси, що містить від одного до шести атомів вуглецю, краще від одного до чотирьох атомів вуглецю, особливо краще метокси, галоїд, краще хлор або бром, трифторметил або трифторметокси:

R^2 - NR^6R^7, де

R^6 є водень, циклоалкіл, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, алкіл, що містить від одного до шести атомів вуглецю, краще від одного до чотирьох атомів вуглецю, особливо краще метил, ацил, що містить від двох до чотирьох атомів вуглецю, особливо краще ацетил;

R^7 є водень, циклопропіл, циклоалкіл, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, алкіл, що містить від одного до шести атомів вуглецю, краще від одного до чотирьох атомів вуглецю, особливо краще метил, ацил, що містить від двох до чотирьох атомів вуглецю, особливо краще ацетил; або

R^6 і R^7 разом з атомом азоту утворюють п'яти- або шестичленне насичене або ненасичене кільце, яке може містити до двох додаткових гетероатомів з групи: кисень, сірка або азот, причому кожен додатковий атом азоту може бути заміщений алкілом, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, краще метилом;

або R^6 і R^7 разом з атомом азоту утворюють фталімідогрупу;

R^3 - водень, галоїд, алкіл, що містить від одного до шести атомів вуглецю, краще від одного до чотирьох атомів вуглецю, особливо краще метил, алкокси, що містить від одного до шести атомів вуглецю, краще від одного до чотирьох атомів вуглецю, особливо краще водень, метокси, трифторметил або трифторметокси;

R^4 - водень, алкіл, що містить від одного до шести атомів вуглецю, краще від одного до чотирьох атомів вуглецю, особливо краще метил, водень або галоїд;

R^5 - водень, алкіл, що містить від одного до шести атомів вуглецю, краще від одного до чотирьох атомів вуглецю, особливо краще метил, алкокси, що містить від одного до шести атомів вуглецю, краще від одного до чотирьох атомів вуглецю, особливо краще метокси, гало$_{1/4}$, трифторметил або трифторметокси;

а також їх фармакологічно стерпні солі, які є продуктами приєднання кислоти, за винятком 2-(3-діетиламіно-2-метил)-імідазолідину.

Кращими є такі сполуки загальної формули II, в яких замісники означають:

R^1 - водень, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, циклопропіл, алкокси, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, галоїд, трифторметил або трифторметокси;

R^2 - NR^6R^7, де

R^6 є водень, циклоалкіл, що містить від трьох до шести атомів вуглецю, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, або ацетил,

R^7 є водень, циклопропіл, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, або ацетил, або

R^6 і R^7 разом з атомом азоту утворюють фталімідогрупу; R^3 - водень, галоїд, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, апкокси, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, трифторметил або трифторметокси;

R^4 - водень, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, метил, галоїд;

R^5 - водень, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, алкокси, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, галоїд, трифторметил або трифторметокси; особливо такі, в яких замісники означають:

R^1 - водень, алкіл, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, н-бутил, ізобутил, втор, -бутил, краще метил, циклопропіл, алкокси, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, краще метокси, галоїд, краще хлор або бром, трифторметил;

R^2 - NR^6R^7, де

R^6 є водень, циклопропіл, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, краще метил,

R^7 є водень, алкіл, що містить від одного до чотирьох атомів вуглецю, краще метил, або R^6 і R^7 разом з атомом азоту утворюють фталімідогрупу;

R^3 - водень, алкіл, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, н-бутил, ізобутил, втор, -бутил^ краще метил, циклопропіл, апкокси, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, краще метокси, циклопропіл, апкокси, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, краще метокси, галоїд, краще хлор або бром, трифторметил;

R^4 - водень, алкіл, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, н-бутил, ізобутил, втор, -бутил, краще метил, циклопропіл, алкокси, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, краще метокси, галоїд, краще хлор або бром;

R^5 - водень, алкіл, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, н-бутил, ізобутил, втор.-бутил, краще метил, циклопропіл, алкокси, що містить від одного до трьох атомів вуглецю, краще метокси, галоїд, краще хлор або бром, трифторметил; особливо такі, в яких замісники означають:

R^1 - водень або метил,

R^2 - NR^6R^7, де

R^6 і R^7 незалежно один від одного кожен означає водень, метил або метокси або R^6 і R^7 разом з атомом азоту утворюють фталімідогрупу;

R^3 - водень, метил, фтор, хлор або бром;

R^4 - водень;

R^5 - водень, метил, хлор або бром;

а також їх фармакологічно стерпні солі, які утворюються в результаті приєднання кислоти, особливо гідроброміди або гідрохлориди.

Особливо кращими є, приміром,

2-(3-диметиламіно-2-метилфеніліміно)-імідазолідин.

2-(6-бром-3-диметиламіно-2-метилфеніліміно)-імідазолідин,

2-(5-аміно-2-хлор-4-метилфеніліміно)-імідазолідин

2-(3-аміно-2-метилфеніліміно)-імідазолідин.

Сполуки загальної формули I і II можна одержувати відомим способом-аналогом відповідно до рівня техніки. Вибір кращих способів подано на наступній схемі синтезу на основі конкретних прикладів.

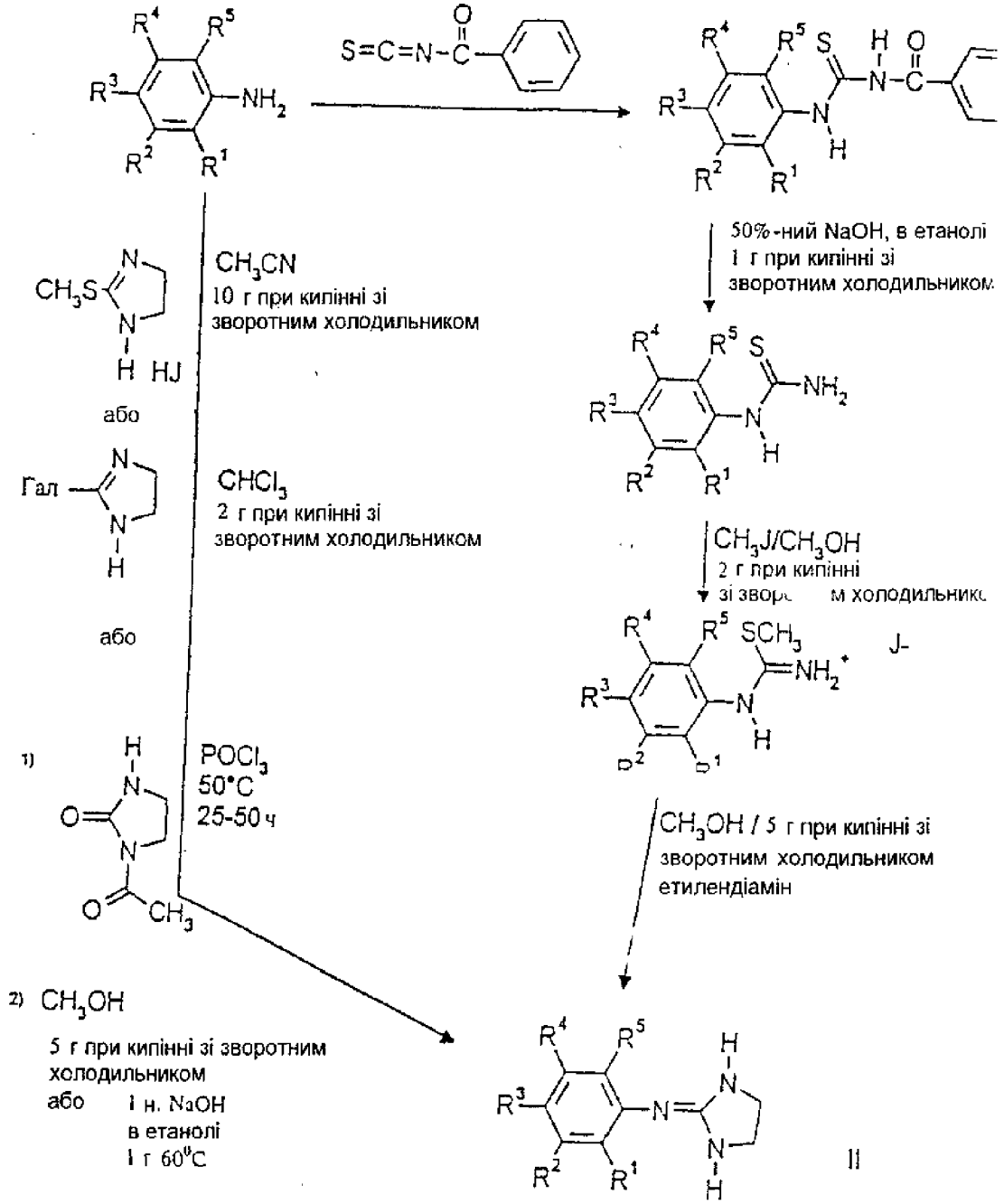
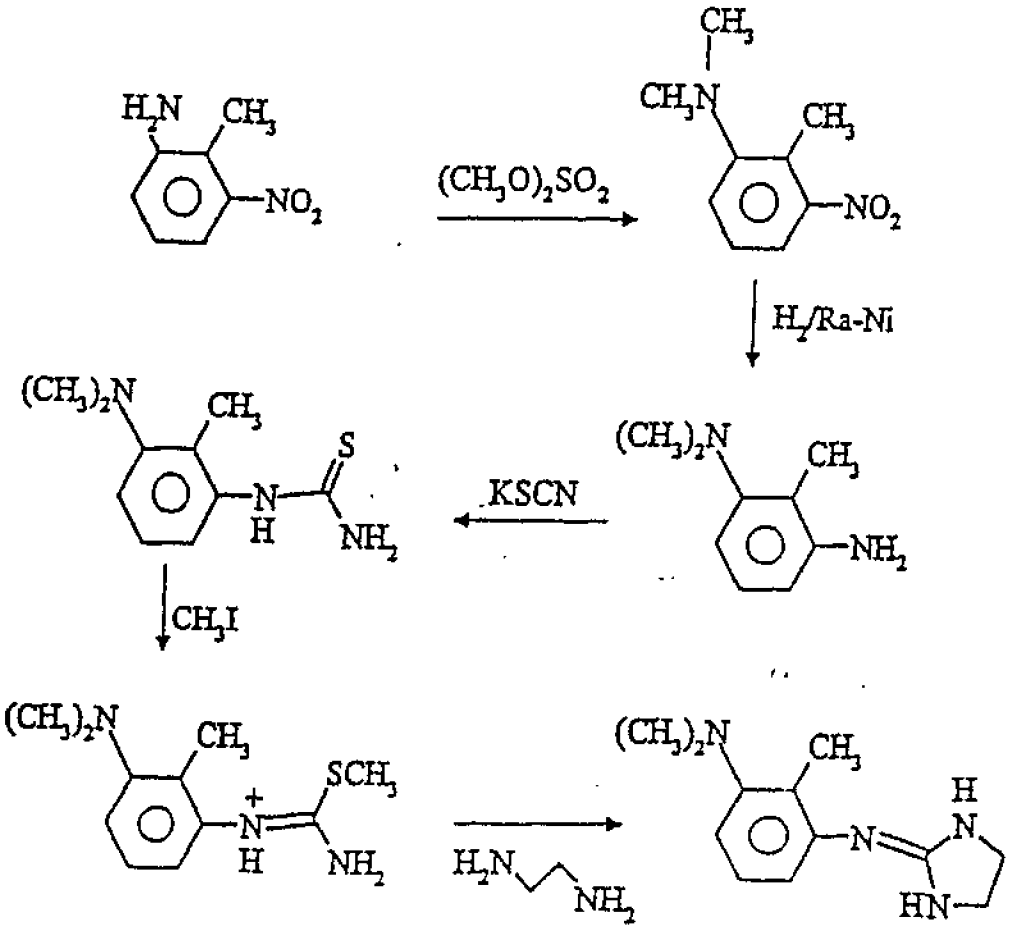


Схема синтезу I

На окремих прикладах пояснюються кращі способи для одержання сполук відповідно до винаходу.

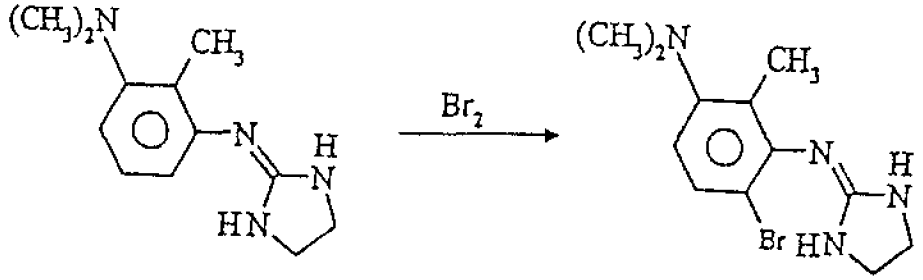


Приклад 1

Схема синтезу II

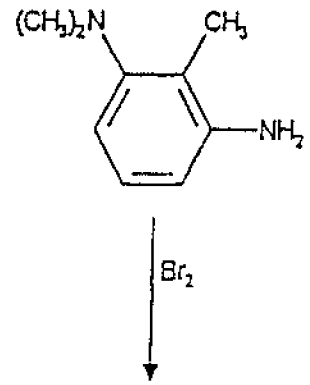
Метилювання вихідної речовини, 2-метил-3-нітроаніліну, можна також робити за аналогією з реакцією Лейкарта-Валлаха із застосуванням мурашиної кислоти/формальдегіду або із застосуванням диметилкарбонату замість диметилсульфату.

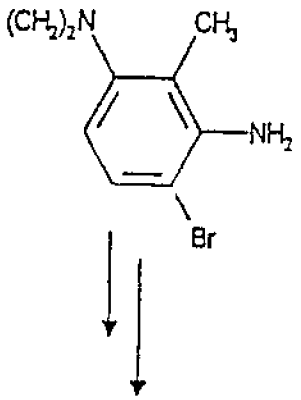
Сполука 2 може бути отримана бромуванням сполуки I у звичайних умовах реакції.

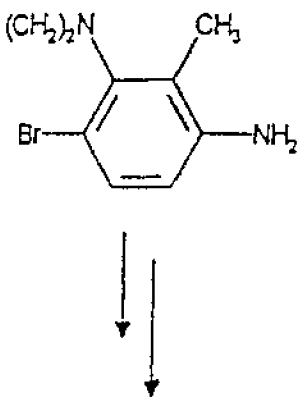


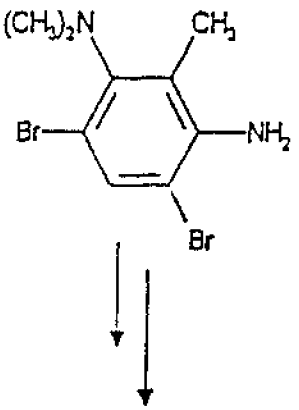
Приклад 2

Наступна схема синтезу пояснює одержання сполук 2, 3 і 4



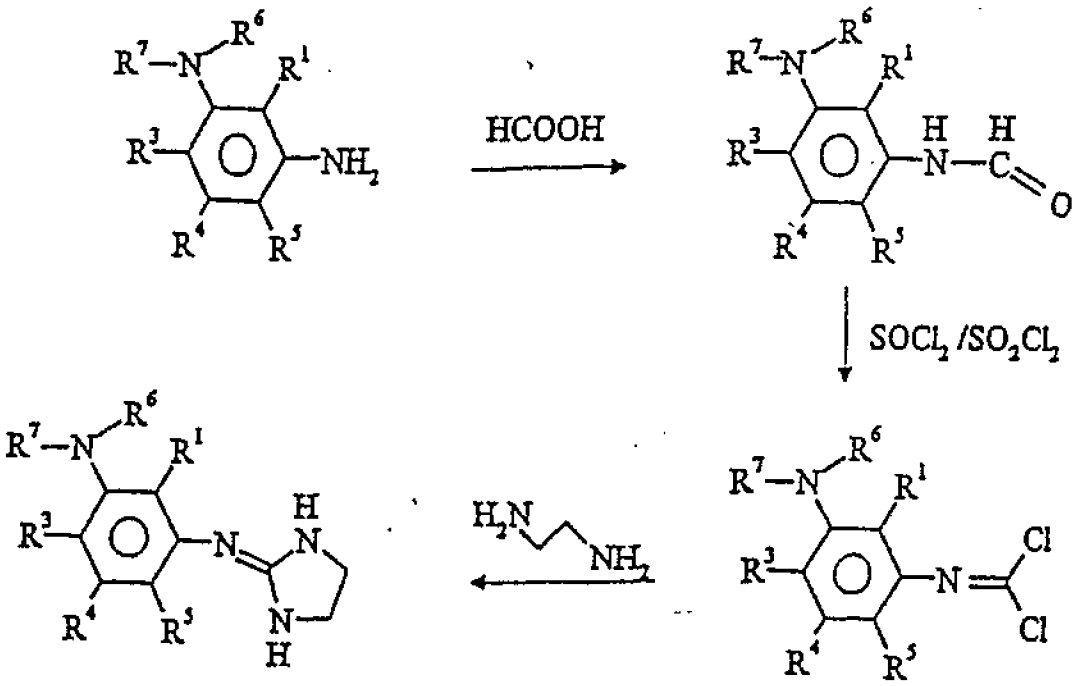




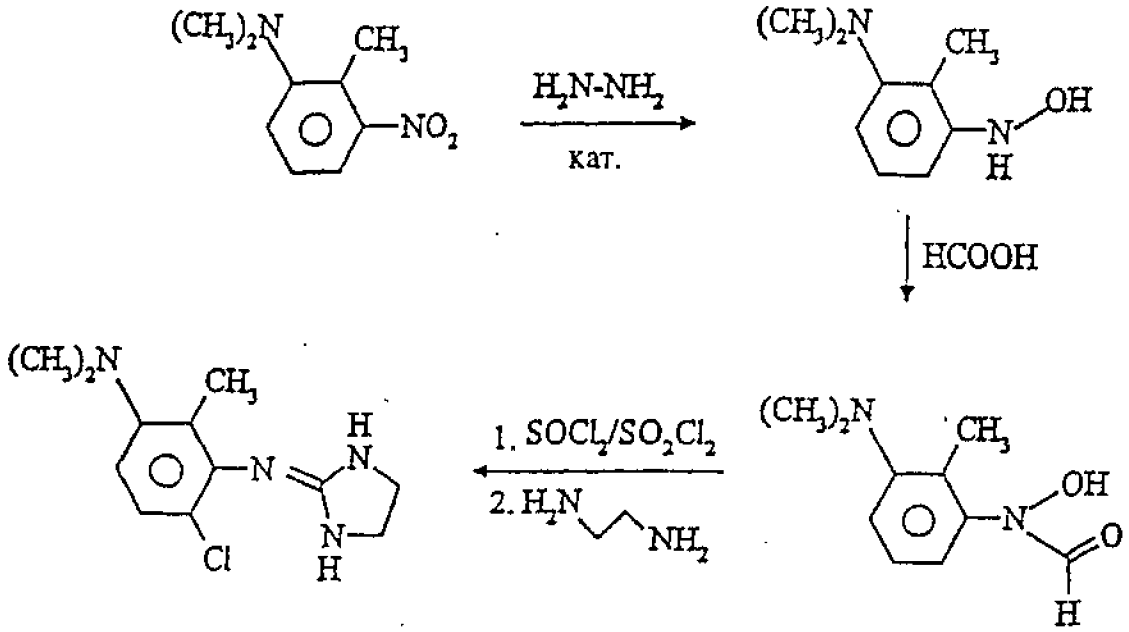


Приклад 2 Приклад 3 Приклад 4

Далі подані додаткові варіанти синтезу.



Сполуку 5 і структурно подібні сполуки можна одержувати за аналогією зі способом, описаним N. R. Ayyangar- (Synthesis 1987. 64).



Приклад 5

Приклад І

2-(3-Диметиламіно-2-метилфеніліміно)-імідазолідин

1. Стадія

Суміш 83,6 г 2-метил-3-нітроаніліну, 190г вуглекислого калію і 260мл води нагрівають до 100°С. Протягом 1 години додають по краплях 27мл диметилсульфату, після чого нагрівають ще одну годину. Після охолодження до кімнатної температури верхній шар відокремлюють і водяну фазу , що залишається , чотири рази екстрагують ефіром.

Об'єднані ефірні екстракти з'єднують з верхнім шаром, сушать сульфатом магнію і концентрують у вакуумі. Одержують 73г г N,N-диметил-2-метил-3-нітроаніліну.

2. Стадія

73г N,N-Диметил-2-метил-3-нітроаніліну розчиняють у 800мл метанолу і гідрують при 20°С і тиску водню 5 бар із використанням в якості каталізатора нікелю Ренея. Одержують 57г 3-диметиламіно-2-метиланіліну.

3. Стадія

Суміш 57г 3-диметиламіно-2-метиланіліну, 1,15л ацетону, 36,6г ізотіоціанату калію і 43,8мл бензоїлхлориду нагрівають 3 години при кипінні з зворотним холодильником. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливають на 2,4кг подрібненого льоду. Отриманий осадок нагрівають з 85г їдкого калі, 85мл води і 255мл води 2 години при 60°С. Після додавання 850мл води відганяють етанол при зниженому тиску. Після обробки осадку , що утворюється , одержують 72г N-(3-диметиламіно-2-метилфеніл)-тіосечовини.

4. Стадія

72г Тіосечовини із стадії 3 вносять у 345мл метанолу і після додавання 22,6мл йодистого метилу нагрівають 2 години при кипінні з зворотним холодильником. Розчин , що утвориться , концентрують при зниженому тиску; одержують 120г гідроіодіду N-(3-диметиламіно-2-метилфеніл)-8-метил-ізосечовини.

5. Стадія

120г Тіосечовини із стадії 4 нагрівають з 34,4мл 1,2-діаміноетану в 350мл метанолу 17 годин при кипінні з зворотним холодильником. Потім реакційну суміш концентрують у вакуумі і залишок виймають водою. Розведеною соляною кислотою доводять до pH 7. Водяну фазу 3 рази екстрагують етилацетатом, потім підлужують 5н.їдким натром і ще 3 рази екстрагують етилацетатом. Екстракти об'єднують, сушать сульфатом магнію і концентрують у вакуумі. Одержують масло, яке хроматографують на силікагелі (елюент: толуол, діоксан, етанол, аміак 10:8:3:1 = "Супер-Т").

Одержують 17,9г 2-(3-диметиламіно-2-метилфеніліміно)-імідазолідину. Т. пл. 116-118°С.

2-(6-Бром-3-диметиламіно-2-метилфеніліміно)-імідазолідин

6,55г 2-(3-Диметиламіно-2-метилфеніліміно)-імідазолідину розчиняють у 75мл хлороформу і при перемішуванні і температурі 0°С змішують з 1,53мл брому.

Через дві години при 0°С розчин концентрують при зниженому тиску і отриманий у такий спосіб залишок змішують із розведеною соляною кислотою. Водяний розчин двічі екстрагують ефіром, потім водяну фазу підлужують розведеним розчином їдкого натру і ще тричі екстрагують ефіром. Об'єднані ефірні екстракти концентрують під зниженим тиском і залишок обробляють хроматографічно [силікагель, елюент "Супер-Т" (прик. 1)].

Одержують 3,4г 2-(6-бром-3-диметиламіно-2-метилфеніліміно)-імідазолідину. Т. пл. 157-158°С у вигляді білого порошку.

За аналогією з описаним способом були отримані наступні сполуки:

2-(4-Бром-3-диметиламіно-2-метилфеніліміно)-імідазолідин

2-(4,6-Дибром-3-диметиламіно-2-метилфенілімінo)-імідазолідин
2-(6-Хлор-3-диметиламіно-2-метилфенілімінo)-імідазолідин
2-(3-Ацетиламіно-6-хлорфенілімінo)-імідазолідин, т. пл. 236-238°С
2-(2-Метил-3-фталімідофенілімино)-імідазолідин, т. пл. 189-190°С
2-(6-Хлор-3-фталімідофенілімінo)-імідазолідин, т. пл. 239-241°С
2-(5-Аміно-2-хлор-4-метилфенілімінo)-імідазолідин, т. пл. 155-157°С
2-(3-Аміно-4-фторфенілімінo)-імідазолідин, (дигідрохлорид) т. пл. 222°С
2-(3-Аміно-4-метилфенілімінo)-імідазолїдин, (гідрохлорид)
2-(3-Аміно-6-метилфенілімінo)-імідазолідин, (гідрохлорид) т. пл. 194-196°С
2-(3-Аміно-6-хлорфенілімінo)-імідазолідин, (гідрохлорид) т. пл. 197-198°С
2-(3-Аміно-4,6-дибром-2-метилфенілімінo)-імідазолідин, т. пл. 154-155°С
2-(3-Аміно-2-метилфенілімінo)-імідазолідин, (гідрохлорид) т. пл. 204-206°С
Зокрема, варто назвати наступні сполуки:
2-(2,6-Діетилфенілімінo)-імідазолідин
2-(2-Хлор-6-метилфенілімінo)-імідазолідин
2-(2,6-Дихлорфенілімінo)-імідазолідин
2-(2-Хлор-4-метилфенілімінo)-імідазолідин
2-(2,4-Дихлорфенілімінo)-імідазолідин
2-(2-Хлор-5-трифторметилфенілімінo)-імідазолідин
2-(5-Фтор-2-метилфенілімінo)-імідазолідин
2-(3-Бром-2-метилфенілімінo)-імідазолідин
2-(2-Хлор-3-метилфенілімінo)-імідазолідин
2-(2-Фтор-6-трифторметилфенілімінo)-імідазолідин
2-(2-Хлор-4-циклопропілфенілімінo)-імідазолідин
2-(4-Аміно-3,5-дибромфенілімінo)-імідазолідин
2-(3-Ф і ир-4-метилфенілімінo)-імідазолідин
2-(6-Бром-2-фторфенілімінo)-імідазолідин
4-(2-Імідазолін-2-іламіно)-2-метиліндазол
5-Хлор-4-(імідазолін-2-іламіно)-бензотіадіазол (Тизанідин)
2-[(2-Хлор-4-метил-3-тієніл-)аміно]-2-імідазолін (Тіаменідин)

Сполуки відповідно до винаходу загальних формул I і II можна звичайним чином перевести в їх фізіологічно стерпні солі, які є продуктами приєднання кислоти. Підхожими кислотами для утворення солей є, наприклад, мінеральні кислоти, такі, як соляна, бромистоводнева, йодистоводнева, фтористоводнева, сірчана, фосфорна, азотна, або органічні кислоти, такі, як оцтова, пропіонова, масляна, капронова, капринова, валеріанова, щавлева, малонова, бурштинова, малеїнова, фумарова, молочна, винна, лимонна, яблучна, бензойна, n-оксибензойна, n-амінобензойна, фталева, корична, саліцилова, аскорбінова, метансульфонова, етанфосфонова.

В якості солей, які є продуктами приєднання кислоти, кращими є гідроброміди і гідрохлориди.

Фармацевтичні композиції, які містять описані сполуки, можна застосовувати у формі капсул, свічок, розчинів, сиропів, емульсій або диспергованого порошку. Відповідні таблетки можна одержувати, наприклад, шляхом змішування однієї або декількох біологічно активних речовин з відомими допоміжними речовинами, наприклад, інертними розріджувачами, такими, як карбонат кальцію, фосфат кальцію або лактоза, розпушувачами, такими, як кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота, зв'язуючими засобами, такими, як крохмаль або желатин, змащуючими засобами, такими, як стеарат магнію або тальк, і/або засобами для досягнення пролонгованої дії, такими, як карбоксиполіметилен, карбоксиметилцелюлоза, ацетофталат целюлози або полівінілацетат. Таблетки можуть також складатися з декількох шарів.

Відповідно до цього можна одержувати драже шляхом покриття ядер, виготовлених аналогічно таблеткам, з використанням засобів, які звичайно застосовуються при покритті драже, наприклад, колідону або шелаку, гумміарабіка, тальку, двоокису титана або цукру. Для досягнення пролонгованої дії або, щоб уникнути несумісності, ядро може також складатися з декількох шарів. Подібно цьому, зовнішня оболонка драже для досягнення пролонгованої дії також може складатися з декількох шарів, причому можуть бути використані допоміжні речовини, згадані раніше при одержанні таблеток.

Сиропи біологічно активних речовин відповідно до винаходу або їх комбінацій можуть додатково містити ще і підсолоджувач, такий, як цукрин, цикламат, гліцерин або цукор, а також засіб, що покращує смак, наприклад, ароматична речовина, така, як ванілін або апельсиновий екстракт. Крім того, вони можуть містити суспендовані допоміжні речовини або загущувачі, такі, як натрійкарбоксиметилцелюлоза, змочуючі засоби, наприклад, продукти конденсації жирних спиртів з окисом етилену, або антиокислювачі., такі, як п-гідроксибензоат.

Ін'єкційні розчини готуються звичайним способом, наприклад, з додаванням консервантів, таких, як n-гідроксибензоати, або стабілізаторів, таких, як солі лужних металів етилендіамінтетраоцтової кислоти, і розфасовуються в склянки для ін'єкційних розчинів або ампули.

Капсули, що містять біологічно активну речовину або комбінацію біологічно активних речовин, можна виготовляти, наприклад, таким чином, що активну речовину змішують з інертним носієм, таким, як молочний цукор або сорбіт, і поміщають у желатинові капсули.

Підхожі свічі можуть бути виготовлені, наприклад, шляхом змішування біологічно активної речовини з передбаченими для цього носіями, такими, як нейтральні жири або поліетиленгліколь, або їх похідні.

Для цілі трансдермалыюго застосування біологічно активні речовини відповідно до винаходу можна включати у відповідні підхожі носії (пластири), наприклад, із поліакрилатів. Для збільшення швидкості звільнення біологічно активних речовин можуть добавлятися підхожі стимулятори.

В якості терапевтично ефективної разової дози при оральному застосуванні пропонується доза від 1 до

50мг.

Приклад А: Таблетки

2-(3-диметиламіно-2-метилфеніліміно)- 10мг

імідазолідин гідробромід

молочний цукор 65мг

кукурудзяний крохмаль 125мг

втор, фосфат кальцію

розчинний крохмаль 3мг

стеарат магнію 4мг

колоїдна кремнієва кислота 4мг

Всього 251мг

Одержання:

Біологічно активну речовину змішують з однією частиною допоміжної речовини, інтенсивно розмішують з водним розчином розчинного крохмалю і гранулюють звичайним способом за допомогою сита. Гранулят змішують із залишком допоміжної речовини і запресовують в ядра драже вагою 250мг, які потім дражують звичайним способом за допомогою цукру, тальку і гумміарабіка.

Приклад Б: Ампули

2-(3-диметиламіно-2-метилфеніліміно)- 1,0мг

імідазолідин гідробромід

хлористий натрій 18,0мг

дист. вода - до загального об'єму 2,0мл

Одержання:

Біологічно активну речовину і хлористий натрій розчиняють у воді і в атмосфері азоту розфасовують у скляні ампули.

Приклад В: Краплі

2-(3-диметиламіно-2-метилфеніліміно)- 0,02г

імідазолідин гідробромід

метиловий ефір n-оксибензойної кислоти 0,07г

пропіловий ефір n-оксибензойної кислоти 0,03г

демінералізована вода - до загального об'єму 100мл

Приклад Г: Ін'єкційний розчин

2-(3-диметиламіно-2-метилфеніліміно)- 1,5 частини

імідазолідин гідробромід

натрієва сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти 0,2 частини

дист. вода - до загального об'єму 100,0 частин

Одержання:

Біологічно активну речовину і натрієву сіль етилендіамінтетраоцтової кислоти розчиняють у достатній кількості води, після чого розчин доводять водою до бажаного об'єму. Розчин відфільтровують від суспендованих частинок і в асептичних умовах розфасовують в ампули об'ємом 2мл. По закінченню ампули стерилізують і запаюють. Кожна ампула містить 20мг біологічно активної речовини.

Перевага описаних сполук полягає в тому, що вони діють, у першу чергу, на уретру і не роблять ніякої або роблять незначну дію на серцево-судинну систему.

Селективна фармакологічна дія сполук відповідно до винаходу показана на прикладі 2 з 2-(6-бром-3-диметиламіно-2-метилфеніліміно)-імідазолідином - і на сполукі, взятій для порівняння - фенілефрині -шляхом вимірювання інтралюмінального тиску уретри і кров'яного тиску у кроликів.

Самки білого японського кролика (вага від 3,0 до 3,5кг) анестезують уретаном (1г/кг внутрішньочеревинно). Поліетиленова канюля з допомогою маленького розтину вводиться в сечовий міхур. Зміни інтралюмінального тиску в уретрі визначаються за допомогою балона, який містить біля 1,5мл води при 37°С. Інтрауретральний тиск реєструється на приладі Поліграф за допомогою перетворювача стискаючої напруги.

У відкритій частині горла вводять канюлю в Ateria carolis для вимірювання кров'яного тиску, одночасно для підтримки дихання інгубують трахею. Зміни кров'яного тиску реєструються на Поліграфі через перетворювач стискаючої напруги. Частоту серцевих скорочень вимірюють тахометром.

Фенілефрин і сполуку з прикладу 2 вводять внутрішньовенно через поліетиленову канюлю в ,Vena femoralis. Порівнюють дозування 30мкг/кг фенілефрину і 10мкг/кг сполуки з прикладу 2.

Порівняння з фенілефрином показує, що сполука відповідно до винаходу з прикладу 2 має приблизно в 2,73 рази більш високу ефективність і приблизно в 4,3 рази більшу тривалість дії щодо скорочення уретри. У порівнянні з цим підвищення кров'яного тиску у випадку сполуки відповідно до винаходу було тільки в 1,39 рази більш високим, ніж у випадку сполуки для порівняння -фенілефрину. Примітно, що тривалість підвищення кров'яного тиску у порівнянні з випадком використання фенілефрину збільшується лише несуттєво (у 1,17 рази). Ці досліди доводять, що сполуки відповідно до винаходу діють вибірково на уретру. В якості вибіркових α_{1L} -адренорецепторних агоністів сполуки відповідно до винаходу є підхожими для лікування нетримання сечі, особливо стресового нетримання.

Результати дослідів подані в таблиці I

Таблиця I

	Скорочення уретри	Тривалість дії	Підвищення кров'яного тиску	Тривалість дії

Фенілефрин	100	100	100	100
Прик лад 2	273	430	139	117

Дані в %
Приклад 2 = 2-(6-Бром-3-диметиламіно-2-метилфеніліміно)-імідазолідин