VERWENDUNG VON α_{1L}-AGONISTEN ZUR BEHANDLUNG DER HARNINKONTINENZ

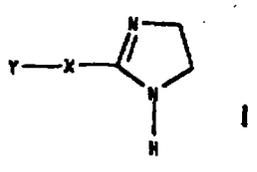
Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von α_{1L}-Agonisten für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Harninkontinenz, insbesondere der Streßinkontinenz.

Die Ursache der weiblichen Streßinkontinenz ist meist eine Beckenbodenschwäche, z.B. nach mehreren schweren Geburten. Sie kann aber auch auf Innervationsstörungen des Beckenbodens, einer angeborenen zu kurzen Harnröhre oder selten auf operativen Verletzungen des Schließmuskels beruhen. Die Abnahme der Östrogenspiegel in der Postmenopause fördert die Streßinkontinenz.

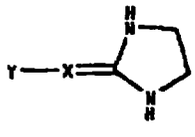
Als Streßinkontinenz wird plötzlicher Harnverlust bezeichnet, der durch eine Blasenauslaßinkompetenz bei unauffälliger Blasenmotorik während des Auftretens von interaabdominalen Drucksteigerungen durch Husten, Pressen, Niesen, schwerem Heben usw. verursacht ist.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß der α_{1L}-Subtyp des adrenergen Rezeptors einen signifikanten Einfluß auf den Kontinenzmechanismus der Urethertonisierung hat.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von α_{1L}-Adrenozeptoragonisten zur Behandlung der Harninkontinenz, insbesondere der Streßinkontinenz, beziehungsweise für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Harninkontinenz, insbesondere der Streßinkontinenz. Von besonderem Interesse ist die Verwendung von Aminoimidazolinen der allgemeinen Formel



I beziehungsweise



I'

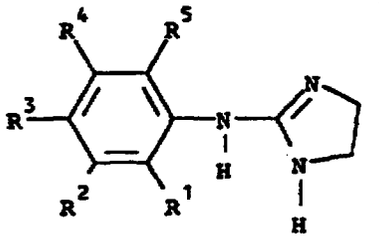
sowie deren pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen.

In der allgemeinen Formel I bedeuten

Y einen gegebenenfalls substituierter Phenyl- oder Naphthylrest
oder
Y einen 5- oder 6-gliedrigen gegebenenfalls maximal ungesättigten und gegebenenfalls substituierten heterocyclischen Ring, der als Heteroatome Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält,
und
X -NH-, -CH_2-, -OCH_2-, -O-$CHCH_3$-, -CH=N-NH-, -N=N- oder -NZ-,
mit Z = -CH_2-CH=CH_2 oder Cyclopropylmethyl.

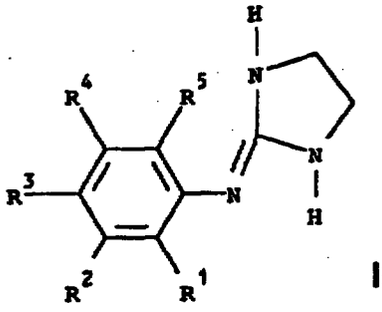
Bevorzugt sind Verbindungen, worin X -NH- ist und/oder Y ein gegebenenfalls substituiertes Thienyl, Furyl, Pyrrol,Tetrahydropyrrolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyranyl, 1,3-Thiazolyl, Imidazolyl, Imidazolinyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, Tetrazolyl, Isothiazolyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, Thiadiazinyl oder Piperidinyl ist, das über ein C-Atom an die Gruppe X gebunden ist. Bevorzugt ist z.B. die Verwendung von Tiamenidin.

Bevorzugt für diese Verwendung sind Imidazoline der allgemeinen Formel



Ib

bzw. Imidazolidine der allgemeinen Formel



II

worin

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 unabhängig voneinander wie folgt definiert sind:

Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, bevorzugt C_1-C_4-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopropyl, C_1-C_6-Alkoxy, bevorzugt C_1-C_4-Alkoxy, besonders bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, CF_3, $-OCF_3$, oder NR^6R^7 mit

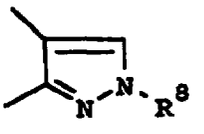
R^6 Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkyl, bevorzugt C_1-C_4-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, oder C_2-C_4-Acyl, besonders bevorzugt Acetyl,

R^7 Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopropyl, C_1-C_6-Alkyl, bevorzugt C_1-C_4-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, oder C_2-C_4-Acyl, besonders bevorzugt Acetyl;
oder
R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring, der bis zu zwei weitere Heterotatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann, wobei jedes weitere Stickstoffatom durch C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl, substituiert sein kann;

oder R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom
Phthalimido;

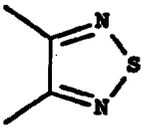
oder

R^1 und R^2 bilden zusammen ein ankondensiertes Pyrazol der Formel



R^8 C_1-C_3-Alkyl, bevorzugt Methyl;

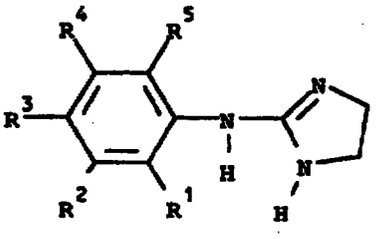
oder ein ankondensiertes Thiadiazol der Formel



wobei R^3, R^4 und R^5 wie zuvor definiert sind, und bevorzugt Wasserstoff bedeuten, sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze.

Die Formel I und I' beziehungsweise Ib und II stellen gleichwertige tautomere Strukturen dar. Die Darstellung der einen Struktur (z.B. Ib) schließt jeweils die andere Struktur (z.B. II) ein.

Bevorzugt sind ferner Imidazoline der allgemeinen Formel Ib



Ib

worin

R^1 Wasserstoff, Ethyl, Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder CF_3 ist,

R^2 Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder $-NR^6R^7$ ist, worin

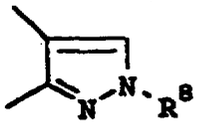
R^6 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl, C_2-C_4-Acyl, bevorzugt Acetyl und

R^7 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl, C_2-C_4-Acyl, bevorzugt Acetyl ist
oder
R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido bilden;

R^3 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl, NH_2 oder Cyclopropyl ist;

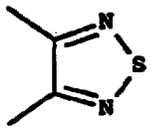
R^4 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder CF_3 ist;

R^5 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Ethyl oder Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder CF_3 ist;
oder
R^1 und R^2 zusammen ein ankondensiertes Pyrazol der Formel



bilden, worin R^8 Methyl ist,

oder ein ankondensiertes Thiadiazol der Formel



wobei R^3, R^4 und R^5 wie zuvor definiert sind, und bevorzugt Wasserstoff bedeuten; insbesondere solche, worin

R^1 Wasserstoff oder Methyl ist;

R^2 Methyl, Chlor, CF_3, NH_2 oder $N(CH_3)_2$ ist;

R^3 Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Brom ist;

R^4 Wasserstoff ist;

R^5 Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Chlor oder Brom ist.

Besonders hervorgehoben wird die Verwendung von
2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,
2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,
2-(5-Amino-2-chlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin,
2-(3-Amino-2-methylphenylimino)-imidazolidin
oder
2-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylimino)-imidazolidin.

Als heterocyclische Beispiele für den Rest NR^6R^7 werden genannt:

Pyrrol, Δ^2-Pyrrolin, Δ^3-Pyrrolin, Tetrahydropyrrol, Pyrrolidin, Pyrrolidinon, Imidazol, Imidazolin, 1,3-Thiazol, Piperidin, Piperazin, 4-C_1 bis C_4-Alkylpiperazin, C_1 bis C_4-Alkylpiperazin, 2,5-Diketopiperazin, bevorzugt N-Methylpiperazin, Morpholin, Thiomorpholin, Phthalimido, Succinimido.

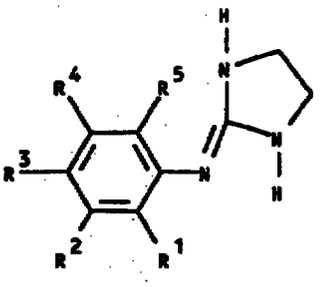
Als Alkyl im Sinne der vorliegenden Definition werden - auch soweit sie Bestandteil anderer Reste sind - verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden, beispielsweise werden genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl-, iso Propyl, iso-Butyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, Hexyl, iso-Hexyl.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen gesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls mit einem Halogenatom oder mehreren Halogenatomen einer Hydroxygruppe, einer Alkylgruppe, bevorzugt Methyl substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können. Als Beispiele seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl genannt.

Ein Teil der in der allgemeinen Formel Ib definierten Imidazoline ist neu. Die Erfindung betrifft deshalb auch neue substituierte 2-Phenylimino-imidazolidine, ihre Verwendung als Arzneimittel sowie Verfahren in ihrer Herstellung.

2-(Phenylimino)-imidazolidine ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel sind bekannt, so z.B. aus den DE-OS'en 19 29 950 und 23 16 377, wobei die blutdrucksenkende Eigenschaften der dort beschriebenen Verbindungen im Vordergrund stehen.

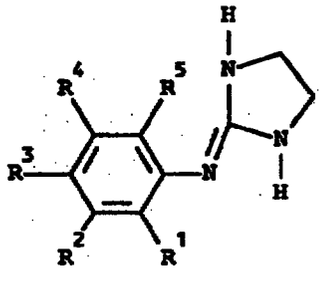
Neue substituierte 2-(Phenylimino)-imidazolidine der allgemeinen Formel II



II

weisen überraschende pharmakologische Eigenschaften auf und sind insbesondere zur Behandlung der Harninkontinenzen geeignet.

Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der allgemeinen Formel II



II

worin

R^1 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, bevorzugt C_1-C_4-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, bevorzugt Cyclopropyl, C_1-C_6-Alkoxy, bevorzugt C_1-C_4-Alkoxy, besonders bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, CF_3 oder $-OCF_3$;

R^2 $-NR^6R^7$ mit

R^6 Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkyl, bevorzugt C_1-C_4-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, C_2-C_4-Acyl, besonders bevorzugt Acetyl;

R^7 Wasserstoff, Cyclopropyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkyl, bevorzugt C_1-C_4-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, C_2-C_4-Acyl, besonders bevorzugt Acetyl;

oder

R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring, der bis zu zwei weitere Heterotatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann, wobei jedes weitere Stickstoffatom durch C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl, substituiert sein kann; oder R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido;

R^3 Wasserstoff, Halogen, C_1-C_6-Alkyl, bevorzugt C_1-C_4-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, C_1-C_6-Alkoxy, bevorzugt C_1-C_4-Alkoxy, besonders bevorzugt Wasserstoff, Methoxy, CF_3 oder $-OCF_3$;

R^4 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, bevorzugt C_1-C_4-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, Wasserstoff oder Halogen;

R^5 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, bevorzugt C_1-C_4-Alkyl, besonders bevorzugt Methyl, C_1-C_6-Alkoxy, bevorzugt C_1-C_4-Alkoxy, besonders bevorzugt Methoxy, Halogen, CF_3 oder $-OCF_3$ bedeuten können,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze,

ausgenommen 2-(3-Diethylamino-2-methyl)imidazolidin.

Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel II sind solche, in denen

R^1 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, Cyclopropyl, C_1-C_4-Alkoxy, Halogen, CF_3 oder $-OCF_3$;

R^2 $-NR^6R^7$ mit

R^6 Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_1-C_4-Alkyl oder Acetyl,

R^7 Wasserstoff, Cyclopropyl, C_1-C_4-Alkyl oder Acetyl,
oder
R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido;

R^3 Wasserstoff, Halogen, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy, CF_3 oder $-OCF_3$;

R^4 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, Methyl, Halogen;

R^5 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy, Halogen, CF_3 oder $-OCF_3$ bedeuten; insbesondere solche, worin

R^1 Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl, C_1-C_3-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, CF_3;

R^2 $-NR_6R_7$ mit

R^6 Wasserstoff, Cyclopropyl, C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl,

R^7 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl, oder R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido bilden;

R^3 Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl, C_1-C_3-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, CF_3;

R^4 Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl, C_1-C_3-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom;

R^5 Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl, C_1-C_3-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, CF_3 bedeuten; insbesondere solche, worin

R^1 Wasserstoff oder Methyl ist,

R^2 $-NR^6R^7$ mit

R^6 und R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder Methoxy oder

R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido bilden;

R^3 Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor oder Brom;

R^4 Wasserstoff

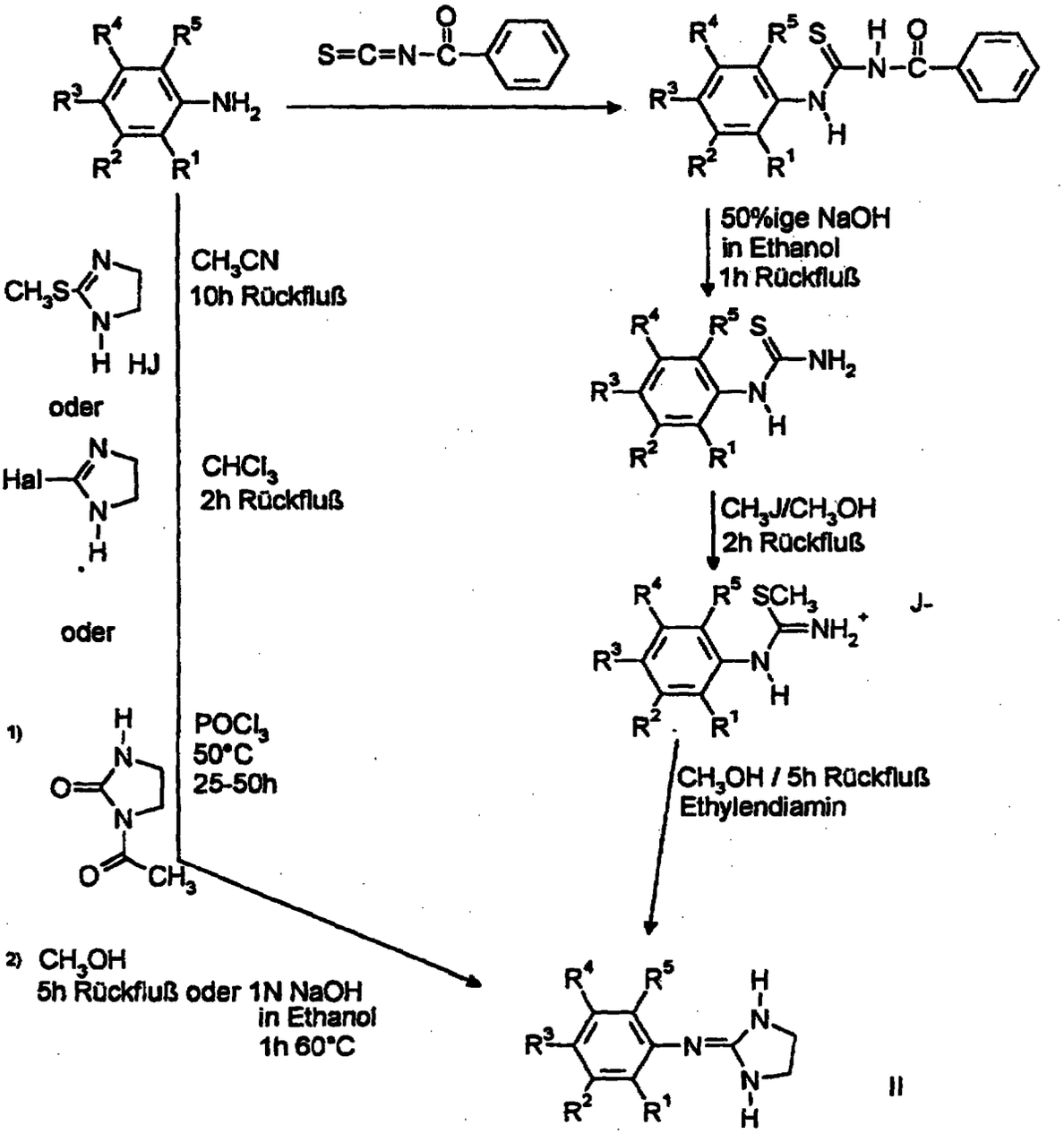
R^5 Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Brom bedeuten;

sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze, insbesondere deren Hydrobromide oder Hydrochloride.

Besonders hervorzuheben sind beispielsweise

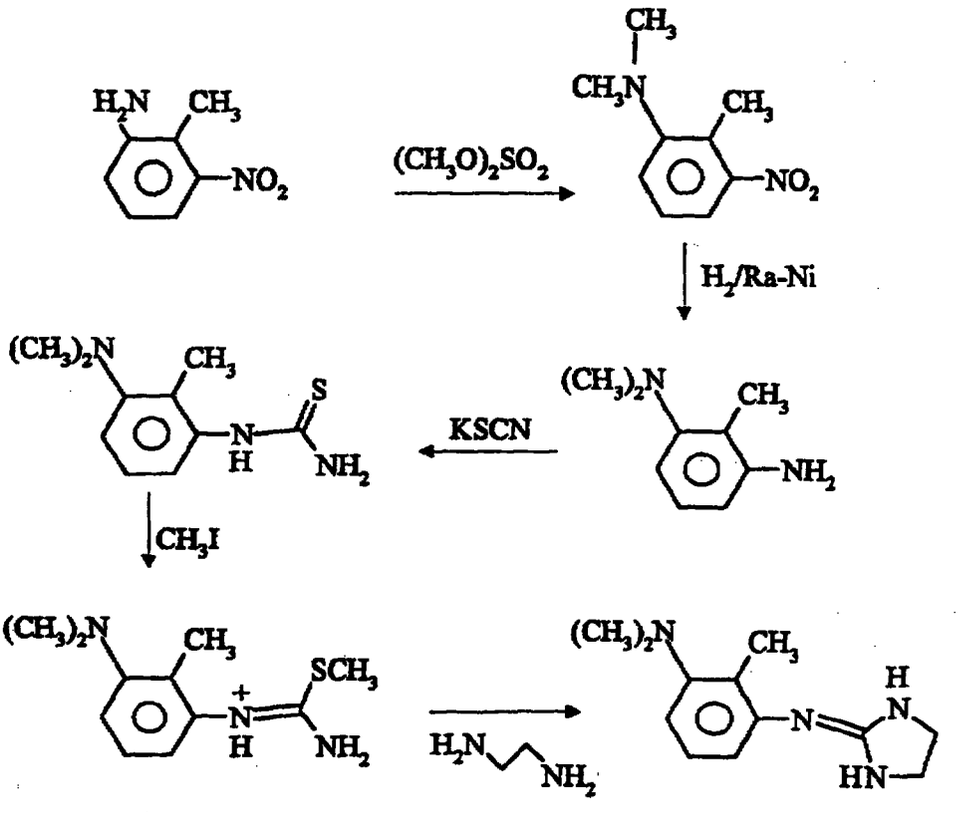
2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,
2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,
2-(5-Amino-2-chlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin
und
2-(3-Amino-2-methylphenylimino)-imidazolidin.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und II können nach an sich bekannten Analogieverfahren aus dem Stand der Technik hergestellt werden. Eine Auswahl der bevorzugten Verfahren ist in den nachfolgenden Syntheseschemata anhand konkreter Beispiele beispielhaft dargestellt.



Syntheseschema I

Anhand einzelner Beispiele werden die bevorzugten Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erläutert.

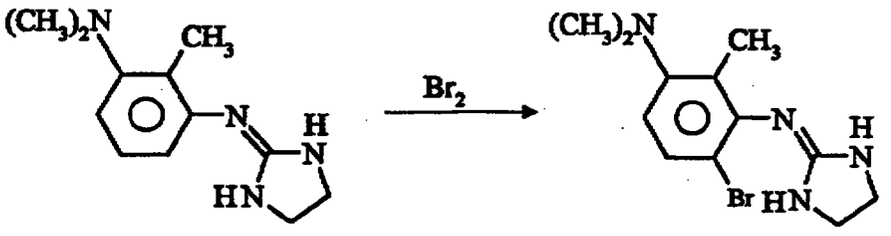


I⁻ Beispiel 1

Syntheseschema II

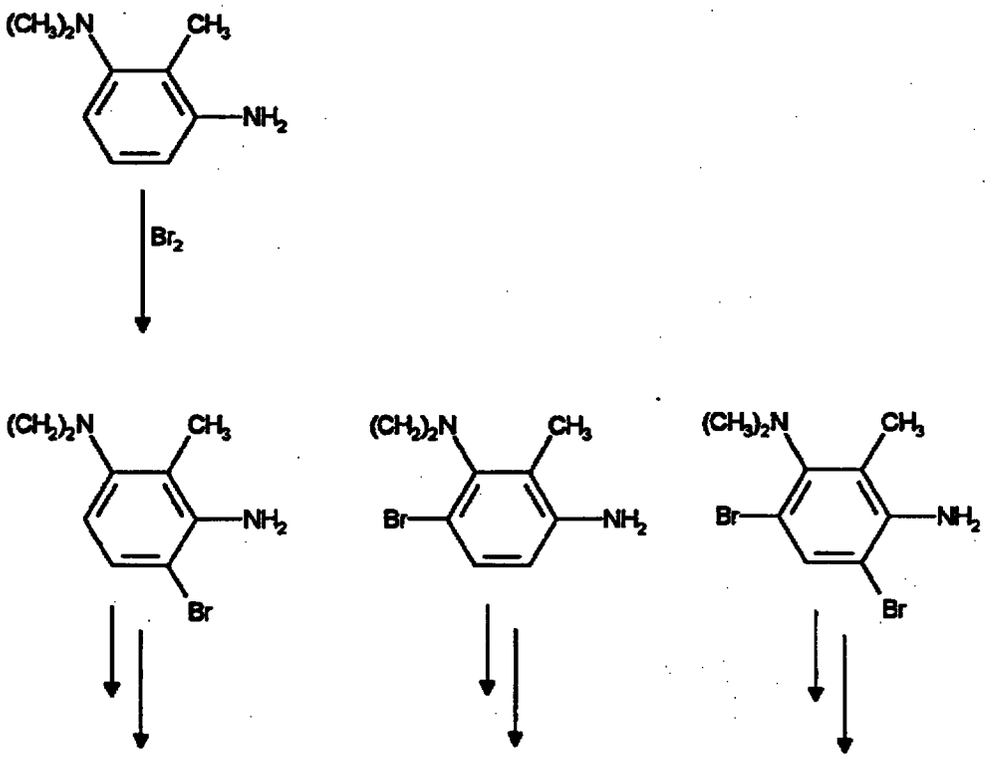
Die Methylierung des Ausgangsmaterials, des 2-Methyl-3-nitro-anilins kann auch in Analogie zur Leuckart-Wallach Reaktion unter Verwendung von $HCOOH/CH_2O$ oder unter Verwendung von Dimethylcarbonat anstelle von Dimethylsulfat erfolgen.

Die Verbindung 2 ist durch Bromierung von Verbindung 1 unter üblichen Reaktionsbedingungen herstellbar



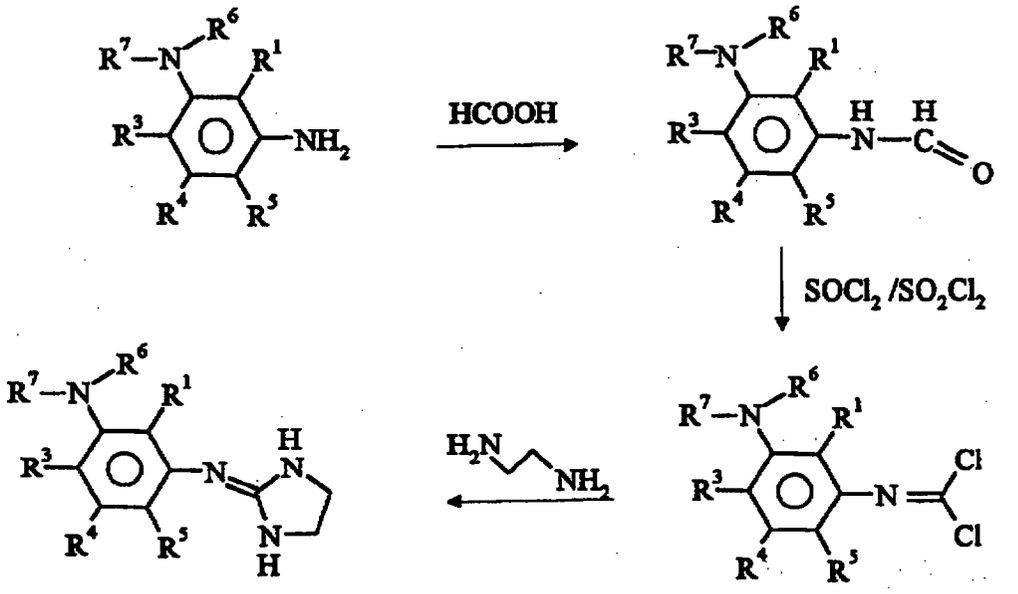
Beispiel 2

Das nachfolgende Syntheseschema erläutert die Herstellung der Verbindungen 2, 3 und 4

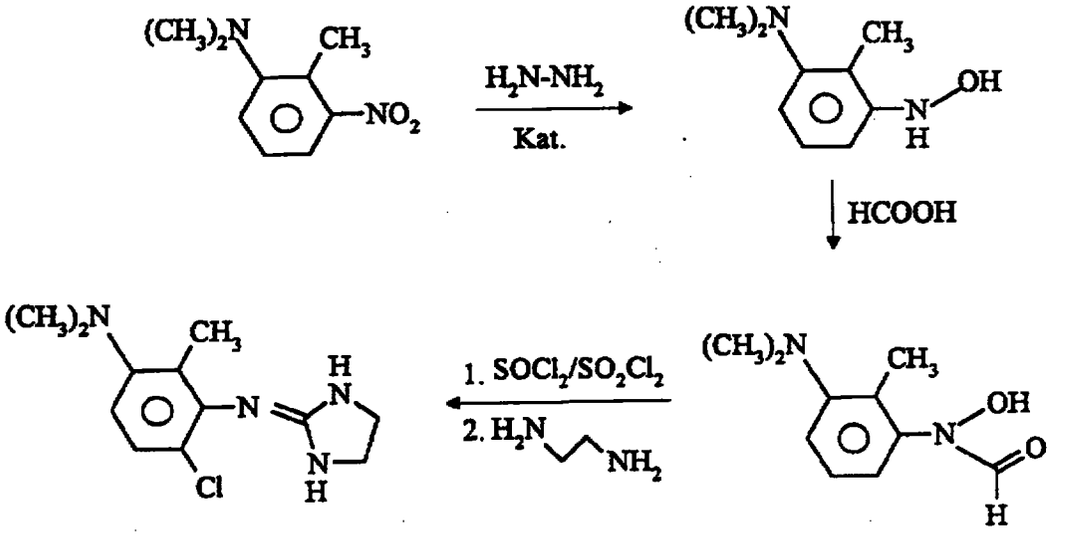


Beispiel 2 Beispiel 3 Beispiel 4

Weitere Synthesevarianten sind nachfolgend dargestellt.



In Analogie zu einer von N.R. Ayyangar (Synthesis 1987, 64) beschriebenen Methode kann die Verbindung 5 und strukturähnliche Verbindungen hergestellt werden.



Beispiel 5

Beispiel 1

2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin

1. Stufe:
83.6g 2-Methyl-3-nitroanilin, 190 g K_2CO_3 und 260 ml Wasser werden zusammen auf 100°C erhitzt. 27 ml Dimethylsulfat werden innerhalb 1 Stunde zugetropft, anschließend wird eine weitere Stunde erhitzt. Nach dem Erkalten auf Raumtemperatur wird die obere Schicht abgetrennt und die verbleibende wässerige Phase viermal mit Ether extrahiert.

Die vereinigten Etherextrakte werden mit der oberen Schicht vereint, mit $MgSO_4$ getrocknet, und im Vakuum eingeengt. Man erhält 73 g N,N-Dimethyl-2-methyl-3-nitroanilin.

2. Stufe:
73 g N,N-Dimethyl-2-methyl-3-nitroanilin werden in 800 ml Methanol gelöst und bei 20°C und 5 bar Wasserstoff unter Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Man erhält 57 g 3-Dimethylamino-2-methylanilin.

3. Stufe:
57 g 3-Dimethylamino-2-methyl-anilin, 1,15 l Aceton, 36,6 g KSCN und 43.8 ml Benzoylchlorid werden zusammen 3 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf 2,4 kg zerstoßenes Eis gegeben. Der erhaltene Niederschlag wird zusammen mit 85 g KOH, 85 ml Wasser und 255 ml Ethanol für 2 Stunden auf 60°C erhitzt. Nach Zugabe von 850 ml Wasser wird unter vermindertem Druck das Ethanol abdestiliert. Man erhält nach der Aufarbeitung des resultierenden Niederschlages 72 g N-(3-Dimethylamino-2-methyl-phenyl)-thioharnstoff.

4. Stufe:
72 g des Thioharnstoffs aus Stufe 3 werden in 345 ml Methanol aufgenommen und nach Zugabe von 22,6 ml Methyljodid für 2 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die resultierende Lösung wird unter vermindertem Druck eingeengt; man erhält 120 g N-(3-Dimethylamino-2-methylphenyl)-S-methyl-isothioharnstoff Hydrojodid.

5. Stufe:

120 g des Thioharnstoffs aus Stufe 4 wird in 350 ml Methanol mit 34,4 ml 1,2-Diaminoethan 17 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird anschließend im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Wasser aufgenommen. Mit verdünnter Salzsäure wird auf pH 7 eingestellt. Die wässerige Phase wird 3mal mit Ethylacetat extrahiert. Anschließend wird die wässerige Phase mit 5N NaOH alkalisch gestellt und noch 3mal mit Ethylacetat extrahiert, diese Extrakte werden vereinigt, mit $MgSO_4$ getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält ein Öl, das über Silicagel chromatographiert wird (Fließmittel Toluol, Dioxan, Ethanol, Ammoniak 10:8:3:1 = "Super-T").

Man erhält 17.9 g 2-(3-Dimethylamino-2-methylphenyl-imino)imidazolidine. Schmelzpunkt 116 - 118°C.

Beispiel 2:

2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin

6,55 g 2-(3-Dimethylamino-2-methylphenyl-imino)imidazolidin werden in 75 ml Chloroform gelöst und unter Rühren bei 0°C mit 1,53 ml Brom versetzt. Nach zwei Stunden bei 0°C wird die Lösung unter vermindertem Druck eingeengt und der so erhaltene Rückstand mit verdünnter Salzsäure versetzt. Die wässerige Lösung wird zweimal mit Ether extrahiert - anschließend wird die wässerige Phase mit verdünnter NaOH alkalisch gestellt und noch dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte werden unter vermindertem Druck eingeengt und der verbleibende Rückstand chromatographisch aufgearbeitet (Silicalgel, Fließmittel "Super-T" (Bsp. 1)).

Man erhält 3.4 g 2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methyl-phenylimino)-imidazolidin vom Schmp. 157 - 158°C als weißes Pulver.

In Analogie zu den beschriebenen Verfahren wurden folgende Verbindungen hergestellt:

2-(4-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin
2-(4,6-Dibrom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin
2-(6-Chlor-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin
2-(3-Acetylamino-6-chlorphenylimino)-imidazolidin, Schmp. 236 - 238°C
2-(2-Methyl-3-phtalimidophenylimino)-imidazolidin, Schmp. 189 - 190°C
2-(6-Chlor-3-phtalimidophenylimino)-imidazolidin, Schmp. 239 - 241°C
2-(5-Amino-2-chlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin, Schmp. 155 - 157°C
2-(3-Amino-4-fluorphenylimino)-imidazolidin, (2HCl), Schmp. 222°C
2-(3-Amino-4-methylphenylimino)-imidazolidin, (HCl),
2-(3-Amino-6-methylphenylimino)-imidazolidin, (HCl),Schmp. 194 - 196°C
2-(3-Amino-6-chlorphenylimino)-imidazolidin, (HCl), Schmp. 197 - 198°C
2-(3-Amino-4,6-dibrom-2-methylphenylimino)-imidazolidin, Schmp. 154 - 155°C
2-(3-Amino-2-methylphenylimino)-imidazolidin, (HCl), Schmp. 204 - 206°C

Im einzelnen werden folgende Verbindungen namentlich genannt:

2-(2,6-Diethylphenyl-imino)-imidazolidin
2-(2-Chlor-6-methylphenylimino)-imidazolidin
2-(2,6-Dichlor-phenylimino)-imidazolidin
2-(2-Chlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin
2-(2,4-Dichlorphenylimino)-imidazolidin
2-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylimino)-imidazolidin
2-(5-Fluor-2-methylphenylimino)-imidazolidin
2-(3-Brom-2-methylphenylimino)-imidazolidin
2-(2-Chlor-3-methylphenylimino)-imidazolidin
2-(2-Fluor-6-trifluormethylphenylimino)-imidazolidin
2-(2-Chlor-4-cyclopropylphenylimino)-imidazolidin
2-(4-Amino-3,5-dibromphenylimino)-imidazolidin
2-(3-Fluor-4-methylphenylimino)-imidazolidin
2-(6-Brom-2-fluorphenylimino)-imidazolidin
4-(2-Imidazolin-2-ylamino)-2-methylindazol
5-Chlor-4-(imidazolin 2-yl-amino)-benzothiadiazol (Tizanidine)
2-[(2-Chlor-4-methyl-3-thienyl)amino]-2-imidazolin (Tiamenidin)
2-(2,5-Dichlorphenylimino)-imidazolidin

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und II können auf übliche Weise in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt werden. Zur Salzbildung geeignete Säuren sind beispielsweise Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure oder organische Säuren wie Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Capronsäure, Caprinsäure, Valeriansäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Benzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, p-Aminobenzoesäure, Phthalsäure, Zimtsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Methansulfonsäure, Ethanphosphonsäure.

Bevorzugt sind die entsprechenden Hydrobromide und -chloride als Säureadditionssalze.

Pharmazeutische Zubereitungen, die die beschriebenen Verbindungen enthalten, können verwendet werden in Form von Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver. Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragées durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Dragéeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Dragéehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die den Wirkstoff, beziehungsweise die Wirkstoffkombination enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyethylenglykol, beziehungsweise dessen Derivate, herstellen.

Zum Zweck der transdermalen Applikation können die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in entsprechend geeignete Träger (Pflaster), beispielsweise aus Polyacrylaten, eingearbeitet werden. Geeignete Adjuvantien können eingesetzt werden, um die Freigaberate zu erhöhen.

Als therapeutisch wirksame Einzeldosis wird bei oralen Applikationen eine Dosis von 1 bis 50 mg vorgeschlagen.

Beispiel A: Tabletten

2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin HBr	10 mg
Michzucker	65 mg
Maisstärke	125 mg
sek. Calciumphosphat	40 mg
lösliche Stärke	3 mg
Magnesiumstearat	4 mg
kolloidale Kieselsäure	4 mg
insgesamt	251 mg

Herstellung:
Der Wirkstoff wird mit einem Teil der Hilfsstoffe vermischt, intensiv mit einer wäßrigen Lösung der löslichen Stärke durchgeknetet und in üblicher Weise mit Hilfe eines Siebes granuliert. Das Granulat wird mit dem Rest der Hilfsstoffe vermischt und zu Dragéekernen von 250 mg Gewicht verpreßt, die dann in üblicher Weise mit Hilfe von Zucker, Talkum und Gummi arabicum dragiert werden.

Beispiel B: Ampullen

2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin HBr	1,0 mg
Natriumchlorid	18,0 mg
dest. Wasser ad	2,0 ml

Herstellung:
Wirkstoff und Natriumchlorid werden in Wasser gelöst und unter Stickstoff in Glasampullen abgefüllt.

Beispiel C: Tropfen

2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin HBr	0,02 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,07 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,03 g
entmineralisiertes Wasser ad	100 ml

Beispiel D: Injektionslösung

2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin HBr	1,5 Teile
Natriumsalz der Ethylendiamintetraessigsäure	0,2 Teile
dest. Wasser ad	100,0 Teile

Herstellung:
Der Wirkstoff und das Natriumsalz der Ethylendiamintetraessigsäure werden in genügend Wasser gelöst und mit Wasser auf das gewünschte Volumen aufgefüllt. Die Lösung wird von suspendierten Partikeln filtriert und in 2-ml-Ampullen unter aseptischen Bedingungen abgefüllt. Zuletzt werden die Ampullen sterilisiert und verschlossen. Jede Ampulle enthält 20 mg Wirkstoff.

Ein Vorteil der beschriebenen Verbindungen beruht darauf, daß sie in erster Linie auf die Urethra wirken und geringe oder keine Wirkung auf das cardiovasculäre System zeigen.

Die selektive pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen werden am Beispiel 2 - dem 2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin - und einer Vergleichsverbindung, dem Phenylephrin – durch Messung des intraluminalen Druckes der Urethra und des Blutdrucks beim Kaninchen gezeigt.

Weibliche japanische weiße Kaninchen (Gewicht 3,0 bis 3,5 kg) werden mit Urethan anesthesiert (1 g/kg i.p.). Eine Polyethylenkanüle wird mittels eines kleinen Schnittes in die Harnblase eingeführt. Die Änderungen des intraluminalen Druckes werden über einen Ballon in der Urethra bestimmt, der ca. 1,5 ml Wasser bei 37°C enthält. Der intraurethrale Druck wird mittels eines Druckspannungswandlers auf einen Polygraph aufgezeichnet.

Im geöffneten Halsbereich wird die Ateria carotis kanüliert um den Blutdruck zu messen, gleichzeitig wird zur Aufrechterhaltung der Atmung die Trachea intubiert. Die Änderungen des Blutdruckes werden über einen Druckspannungswandler auf einen Polygraph aufgezeichnet. Die Herzfrequenz wurde unter Verwendung eines Tachometers gemessen.

Phenylephrin und die Verbindung des Beispiels 2 werden i.v. über eine Polyethylenkanüle in die Vena femoralis gegeben. Verglichen werden Dosierungen von 30 µg/kg Phenylephrin mit 10 µg/kg der Verbindung des Beispiels 2.

Verglichen mit Phenylephrin zeigt die Verbindung des erfindungsgemäßen Beispiels 2 hinsichtlich der Kontraktion der Urethra eine um den Faktor 2,73 höhere Wirkungsstärke sowie eine um den Faktor 4,3 längere Wirkungsdauer. Im Vergleich dazu beträgt die Erhöhung des Blutdruckes bei der erfindungsgemäßen Verbindung lediglich das 1,39-fache gegenüber der Vergleichsverbindung Phenylephrin. Bemerkenswert ist, daß die Erhöhung des Blutdruckes im Vergleich zu Phenylephrin nur unwesentlich (Faktor 1,17) verlängert wird. Diese Versuche belegen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen selektiv auf die Urethra wirken. Als selektive α_{1L}-adrenorezeptor Agonisten sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Harninkontinenzleiden, insbesondere zur Behandlung der Streßinkontinenz geeignet.

Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I

	Kontraktion der Urethra	Wirkungsdauer	Blutdruck-erhöhung	Wirkungsdauer
Phenylephrin	100	100	100	100
Beispiel 2	273	430	139	117

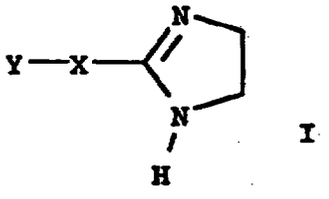
Angaben in %
Beispiel 2 = 2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenyl-imino)imidazolidin

* C L M S *

Patentansprüche

1. Verwendung von α_{1L}-Agonisten für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Harninkontinenz, insbesondere der Streßinkontinenz.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die α_{1L}-Agonisten die allgemeine Formel I



I

haben, worin

Y ein gegebenenfalls substituierter Phenyl- oder Naphthylrest ist oder

Y ein 5- oder 6-gliedriger gegebenenfalls maximal ungesättigter und gegebenenfalls substituierter heterocyclischer Ring ist, der als Heteroatome Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthält; und

X -NH-, $-CH_2-$, $-OCH_2-$, $-O-CHCH_3-$, -CH=N-NH-, -N=N- oder -NZ-, mit Z = $-CH_2-CH=CH_2$ oder Cyclopropylmethyl bedeutet,

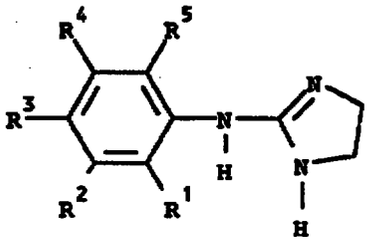
sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze.

3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei in der Verbindung der Formel I X -NH- ist.

4. Verwendung nach Anspruch 2 oder 3, wobei in der Verbindung der Formel I Y ein gegebenenfalls substituiertes Thienyl, Furyl, Pyrrol,Tetrahydropyrrolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyranyl, 1,3-Thiazolyl, Imidazolyl, Imidazolinyl, 1,2,4-Triazolyl, 1,2,3-Triazolyl, Tetrazolyl, Isothiazolyl, Pyrimidinyl, Thiazolyl, Thiadiazinyl oder Piperidinyl ist, das über ein C-Atom an die Gruppe X gebunden ist.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 2 bis 4, wobei die Verbindung der Formel I Tiamenidin ist.

6. Verwendung von Phenylaminoimidazolinen der allgemeinen Formel Ib



Ib

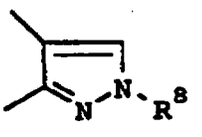
worin R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 unabhängig voneinander wie folgt definiert sind:

Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkoxy, Halogen, CF_3, $-OCF_3$ oder NR^6R^7 mit

R^6 Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkyl, oder C_2-C_4-Acyl,

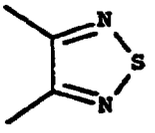
R^7 Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkyl, oder C_2-C_4-Acyl;
oder
R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring, der bis zu zwei weitere Heterotatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann, wobei jedes weitere Stickstoffatom durch C_1-C_4-Alkyl substituiert sein kann;

oder R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido;
oder
R^1 und R^2 bilden zusammen ein ankondensiertes Pyrazol der Formel



worin R^8 C_1-C_3-Alkyl ist,

oder ein ankondensiertes Thiadiazol der Formel



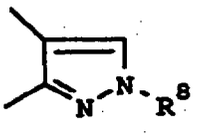
wobei R^3, R^4 und R^5 wie zuvor definiert sind, sowie deren pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Harninkontinenz, insbesondere der Streßinkontinenz.

7. Verwendung von Phenylaminoimidazolinen der allgemeinen Formel Ib nach Anspruch 6,
worin R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 unabhängig voneinander wie folgt definiert sind:

Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl, C_1-C_4-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, CF_3, $-OCF_3$ oder NR^6R^7 mit

R^6 Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl, oder Acetyl,

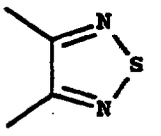
R^7 Wasserstoff, Cyclopropyl, C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl, oder Acetyl;
oder
R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido;
oder
R^1 und R^2 bilden zusammen ein ankondensiertes Pyrazol der Formel



worin R^8 Methyl ist,

* C L M S *

oder ein ankondensiertes Thiadiazol der Formel



wobei R^3, R^4 und R^5 wie zuvor definiert sind, und bevorzugt Wasserstoff bedeuten.

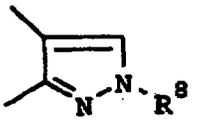
8. Verwendung von Phenylaminoimidazolinen der allgemeinen Formel Ib nach Anspruch 6,

worin R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 unabhängig voneinander wie folgt definiert sind:

Wasserstoff, Ethyl, Methyl, Cyclopropyl, Fluor, Chlor, Brom, CF_3 oder NR^6R^7 mit

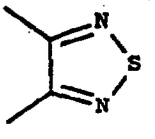
R^6 Wasserstoff, Methyl oder Acetyl,

R^7 Wasserstoff, Methyl oder Acetyl;
oder
R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido;
oder
R^1 und R^2 bilden zusammen ein ankondensiertes Pyrazol der Formel



worin R^8 Methyl ist,

oder ein ankondensiertes Thiadiazol der Formel



wobei R^3, R^4 und R^5 wie zuvor definiert sind, und bevorzugt Wasserstoff bedeuten.

9. Verwendung von Phenylaminoimidazolinen der allgemeinen Formel Ib nach Anspruch 6,

worin
R^1 Wasserstoff, Ethyl, Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder CF_3 ist,

R^2 Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder $-NR^6R^7$ ist, worin

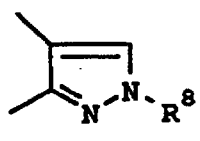
R^6 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl, C_2-C_4-Acyl, bevorzugt Acetyl und

R^7 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl, C_2-C_4-Acyl, bevorzugt Acetyl ist
oder
R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido bilden;

R^3 Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl, NH_2 oder Cyclopropyl ist;

R^4 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder CF_3 ist;

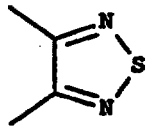
R^5 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Ethyl oder Methyl, Fluor, Chlor, Brom oder CF_3 ist;
oder
R^1 und R^2 zusammen ein ankondensiertes Pyrazol der Formel



bilden, worin R^8 Methyl ist,



oder ein ankondensiertes Thiadiazol der Formel



wobei R^3, R^4 und R^5 wie zuvor definiert sind, und bevorzugt Wasserstoff bedeuten.

10. Verwendung von Phenylaminoimidazolinen der Formel Ib nach Anspruch 6, worin

    R^1 Wasserstoff oder Methyl ist;

    R^2 Methyl, Chlor, CF_3, NH_2 oder $N(CH_3)_2$ ist;

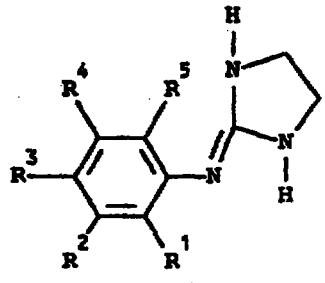
    R^3 Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Brom ist;

    R^4 Wasserstoff ist;

    R^5 Wasserstoff, Methyl, Methoxy, Chlor oder Brom ist.

11. Verwendung von Phenylaminoimidazolinen der Formel Ib nach Anspruch 6, worin die Verbindung
    2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,
    2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,
    2-(5-Amino-2-chlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin,
    2-(3-Amino-2-methylphenylimino)-imidazolidin
    oder
    2-(2-Chlor-5-trifluormethylphenylimino)-imidazolidin ist.

12. Neue Phenyliminoimidazolidine der allgemeinen Formel II



II

worin

R^1 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkoxy, Halogen, CF_3 oder $-OCF_3$;

R^2 $-NR^6R^7$ mit

R^6 Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_4-Acyl,

R^7 Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkyl, C_2-C_4-Acyl;

oder

R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom einen 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ring, der bis zu zwei weitere Heterotatome aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff enthalten kann, wobei jedes weitere Stickstoffatom durch C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl, substituiert sein kann; oder R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido;

R^3 Wasserstoff, Halogen, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, CF_3 oder $-OCF_3$;

R^4 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder Halogen;

R^5 Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, Halogen, CF_3 oder $-OCF_3$ bedeuten,

sowie deren pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze, ausgenommen 2-(3-Diethylamino-2-methyl)imidazolidin.

13. Phenyliminoimidazolidine nach Anspruch 12,

worin

R^1 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, Cyclopropyl, C_1-C_4-Alkoxy, Halogen, CF_3 oder $-OCF_3$;

R^2 $-NR^6R^7$ mit

R^6 Wasserstoff, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_1-C_4-Alkyl oder Acetyl,

R^7 Wasserstoff, Cyclopropyl, C_1-C_4-Alkyl oder Acetyl,
oder
R^6 und R^7 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido;

R^3 Wasserstoff, Halogen, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy, CF_3 oder $-OCF_3$;

R^4 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, Methyl, Halogen;

R^5 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy, Halogen, CF_3 oder $-OCF_3$ bedeuten.

14. Phenyliminoimidazolidine nach Anspruch 12, worin

R^1 Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl, C_1-C_3-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, CF_3;

R^2 $-NR_6R_7$ mit

R^6 Wasserstoff, Cyclopropyl, C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl,

R^7 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, bevorzugt Methyl,
oder R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido bilden;

R^3 Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl, C_1-C_3-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, CF_3;

R^4 Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl, C_1-C_3-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom;

R^5 Wasserstoff, C_1-C_3-Alkyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, bevorzugt Methyl, Cyclopropyl, C_1-C_3-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, CF_3 bedeuten.

15. Phenyliminoimidazolidine nach Anspruch 12, worin

R^1 Wasserstoff oder Methyl ist,

R^2 $-NR^6R^7$ mit

R^6 und R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff, Methyl oder Methoxy oder

R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom Phthalimido bilden;

R^3 Wasserstoff, Methyl, Fluor, Chlor oder Brom;

R^4 Wasserstoff

R^5 Wasserstoff, Methyl, Chlor oder Brom bedeuten.

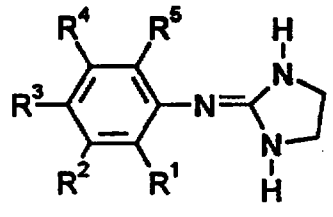
16. Phenyliminoimidazolidin nach Anspruch 12, das
2-(3-Dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,
2-(6-Brom-3-dimethylamino-2-methylphenylimino)imidazolidin,
2-(5-Amino-2-chlor-4-methylphenylimino)-imidazolidin
oder
2-(3-Amino-2-methylphenylimino)-imidazolidin ist.

17. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel II gemäß einem der Ansprüche 12 bis 16 sowie übliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe.

18. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel II mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen mischt.

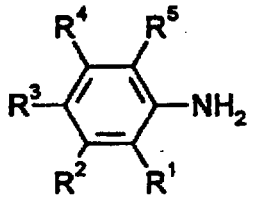
19. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel II wie in einem der Ansprüche 12 bis 16 definiert für die Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Harninkontinenz, insbesondere Streßinkontinenz.

20. Analogieverfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



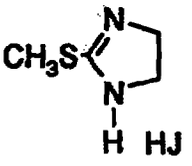
II

nach einem der Ansprüche 12 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Anilin der allgemeinen Formel



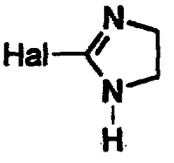
worin R^1 bis R^5 wie zuvor definiert sind mit einer der folgenden Verbindungen

a)



oder

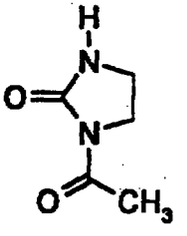
b)



oder

c)

1)



2) CH_3OH
5h Rückfluß oder 1N NaOH
in Ethanol
1h 60°C

umsetzt und

die nach einem der Verfahren a-c erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt.