



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-31711

21 EXPEDIENTE N°

54 TÍTULO

NUEVOS DERIVADOS DE M-AMINO-FENIL-IMINO-IMIDAZOLIDINA PARA
EL TRATAMIENTO DE LA INCONTINENCIA DE ORINA

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 233/50, A61K 31/415

71 SOLICITANTE

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co KG

DOMICILIO

Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania.

74 APODERADO

EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22 BOGOTÁ, D C

45


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

03 031711 00

PETITORIO

Indicaciones y observaciones
 Fecha de recepción 20 de octubre de 2001
 Folios: 73 indicación
 Titulo: 011 PCT-011011 011 PCT-011011
 Dependencia: 2.20 31.151.11 DE 102.005 CREMAGS

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE				
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad				
☐ Capítulo I ☒ Capítulo II				
2 SOLICITANTE (71)	Nombre BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co KG sociedad constituida y existente bajo las leyes de la República Federal de Alemania Dirección 55216 Ingelheim am Rhein, República Federal de Alemania Domicilio Ingelheim am Rhein República Federal de Alemania		IDENTIFICACION C C ☐ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre EMILIO FERRERO Dirección Carrera 4ª No 72-35 Teléfono 347 38 11 Fax 217 92 11 E-mail <u>clientes@camyo.com</u> Domicilio Bogotá Colombia		IDENTIFICACION C C ☒ NIT ☐ C E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>438.019</u> T.P. <u>31 929</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	1- Pascale POUZET Kappenzpfel 4 D-88400 Biberach República Federal de Alemania 3- Hisato KITAGAWA 5-19-10 Kofudai Toyono-cho, Toyono-gun, Osaka 563-0104 Japón 5- Ikunobu MURAMATSU 3-18-3 Shinahara, Matsuoka-cho Yoshida-gun, Fukui 910-1134 Japón 2- Franz ESSER Posener Str 30 D-55218 Ingelheim República Federal de Alemania 4- Kenji SAKAI 3-3-25 Sumida Kawanishi, Hyogo 666-0116 Japón			
5	PCT (86) Solicitud Internacional No <u>PCT/EP01/11764</u> Publicación Internacional No <u>WO 02/032876 A3</u> Fecha <u>11 de octubre de 2001</u> Fecha <u>25 de abril de 2002</u>			
6	Título (54) <u>NUEVOS DERIVADOS DE M-AMINO-FENIL-IMINO-IMIDAZOLIDINA PARA EL TRATAMIENTO DE LA INCONTINENCIA DE ORINA</u>			
7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 233/50, A61K 31/415</u>			
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DE</u>	(32) Fecha <u>14 de octubre de 2000</u>	(31) Numero de Solicitud <u>100 51 005 1</u>

2

9

Comprobante de pago No 03-23 234 Fecha 1 de abril de 2003

10

Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400 000 oo
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen descripción, reivindicaciones dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA.



12

Solicito la concesión de la patente

N MBRE EMILIO FERRERO

FIRMA 

C C 438 019 de Usaquén T P 31 929



MRE/mrm-ld-2

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias

Representation and Power-of-Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG

domiciliado (s) en/of
55216 Ingelheim, Germany

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929 GONZALO PERDOMO, tpa. 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª

72 35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal o de su primero o segundo suplentes en su caso podrán ejercer la representación, en su orden uno u otros según el caso asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención modelos de utilidad y diseños industriales el registro de marcas de fábrica, colectivas defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen su renovación traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos b) Las acciones de competencia desleal protección del consumidor oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial nulidad medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales y en general los juicios civiles, penales administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos acciones y procesos que promovamos o se nos

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO tpa. 31929, GONZALO PERDOMO tpa. 831 LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª N° 72 35 Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative or the first or second alternates in their turn or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition we grant a Power of Attorney to the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contencioso and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtaining of patents, utility models and industrial designs the registration of trademarks, collective defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems domain names, vegetal varieties and denominations of origin its renewal assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation and the registration of licenses of use of the above rights, b) Actions of unfair competition, protection to the consumer oppositions or observations, administrative or Court cancellation nullity infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil penal and administrative suits relating to those rights actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney compromise conciliate,

promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan
sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del
proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de
agentes officiosos.

admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify,
done by representatives without a power of attorney

Dado y firmado hoy/Given and signed this 21st day of March

en/in Ingelheim

por/by _____

Firma

Signature

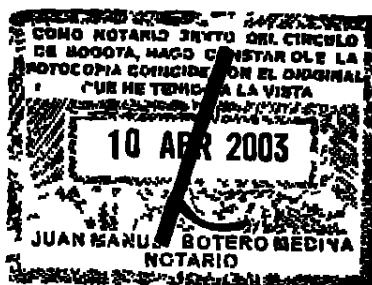
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO KG

ppa.

ppa.


Dr. Heitz-Gerd KLÄS
Head of Patent Department


Dr. Michael KOMPTER
Principal Officer



AUTENTICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL AUTHENTICATION (COMPANY)

El infrascrito Notario Certifica Que la firma que antecede de

1. Heinz-Gerd Klas

2. Michael Kompter

es auténtica, que el signatario desempeña actualmente el cargo de

Representante

de la compañía Boehringer Ingelheim Pharma

GmbH & Co KG

sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a

las leyes de Alemania

que la dirección de dicha compañía es 55216 Ingelheim

am Rhein Binger Straße 173

y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo lo da fe

Dado y firmado en Ingelheim am Rhein

El 21 Marzo 2003

The undersigned Notary certifies That the preceding signature of 1 Mr Dr Heinz-Gerd Klas and 2 Mr Dr Michael Kompter

is authentic, that the signatory currently acts in the position of procurists

of the company Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

a company currently existing and organized under the laws of Germany

that the address is 55216 Ingelheim am Rhein Binger Straße 173

and that the signatory has the power to grant this document

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents

Given and signed in Ingelheim am Rhein

On the 21th day of March 2003

Notary Public
(Signature-seal)



Apostilla

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Land Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

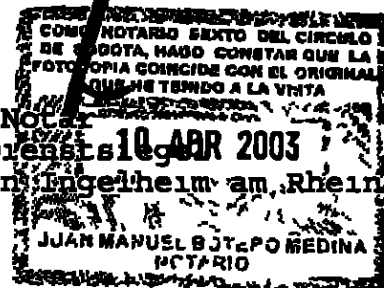
2 ist unterschrieben von

Alfred Fuchs

3 in seiner Eigenschaft als Notar

4 sie ist versehen mit dem Dienstsiegel des Alfred Fuchs - Notar in Ingelheim am Rhein

Bestatigt



KOSTENRECHNUNG

Gebühr für die
Erteilung der
Legalisation
Wert EUR 20 000,00
JVKostO v 26 7 57
1 V m \$ 45 KostO
Gebühr EUR 18,00

Mainz, den 24 03 03

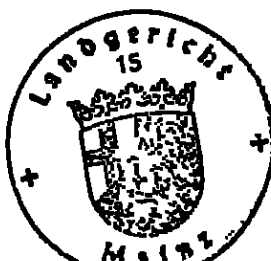
5 in Mainz 6 am 24 03 03

7 durch den Präsidenten des Landgerichts

8 unter Nr 269/2003

9 Stempel/Siegel 10 Unterschrift
In Vertretung

Justizsekretärin



Dr. Harald Binz
(Dr Harald Binz)
Vizepräsident



6

TRADUCCION OFICIAL No 9468

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978 -

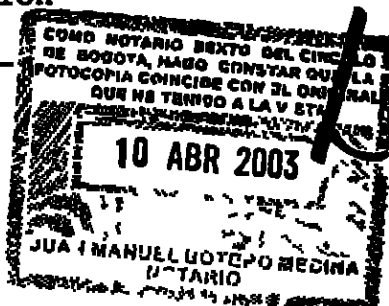
Traducción de los sellos y autenticaciones en Alemán que aparecen en el documento de representación y poder, escrito en español e inglés, por medio del cual la firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania, otorga poder a EMILIO FERRERO, tpa 31929, GONZALO PERDOMO, tpa 831, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa 832, domiciliados en la Carrera 4 No 72-35, Bogotá, Colombia Dado y firmado el 21 de marzo 2003 en Ingelheim am Rhein por los señores Dr Heinz-Gerd KLÄS y Dr Michael KOMPTER, representantes legales de la mencionada firma

Sigue autenticación notarial en español e inglés de las firmas antecedentes por el notario de Ingelheim am Rhein, Alfred Fuchs, el 21 de marzo 2003, bajo el No 571/2003

COSTAS

Derechos de legalización

Valor EUROS 20 000,--



LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCCION OFICIAL
Resolución N 51 del 1978

7

Mainz, 24 03 03

Secretaria de justicia

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

Este documento público

3 Actuando en calidad de notario

Certificado

6 e1 24 03 03

8 bajo el No 269/2003 ✓

10 Firma

Fdo illegible

Vicepresidente

LUZ ARRIAGA DE HERBER
J. DOLC... N. D. R. E. T. E. D. I. G. I. L.
Luz Arriaga de Herber
R. A. N. I. C. I. O. N. N. S. I. A. N. C. I. A

COMO NOTARIO DEL CIRCULO DE LA FOTOGRAFIA
 BOLOTA HAGO CONSTAR QUE LA FOTOGRAFIA
Luz Arriaga de
Herber
 CON LA FIRMA REGISTRADA POR
 (103) EN ESTA NOTARIA
 SAJAFEE 09 APR 2003

NO SE ASUME
 RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
 2003 APR 10 08
 JEFES DE SECCIONES
 E. S. J. B. C.



COMO NOTARIO DEL CIRCULO DE LA FOTOGRAFIA
 DE BOLOTA HAGO CONSTAR QUE LA FOTOGRAFIA
 COINCIDE CON LA ORIGINAL QUE HE TENIDO
 10 APR 2003
 JUAN MANUEL BOTFRO MEDINA
 NOTARIO

MINISTERIO DE RELACIONES

1726547
 172690 de 4
 CUYA FIDELIDAD HE DE EL
 DOCUMENTO DE LA
 LAS FUNCIONES DE LAS

111153

Eingang CD Patents

26. Juli 2002

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

SB	gesehen	erledigt
4/2	<i>Ja</i>	

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25 April 2002 (25.04 2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/032876 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷ C07D 233/50
A61K 31/415 A61P 13/00

Summedai Kawanishi Hyogo 666-0116 (DE) MURA-
MATSU Ikunobu 3-18-3 Shibahara, Matsuocho,
Yoshida-gun, Fukui 910-11 (JP).

(21) Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/11764

(22) Internationales Anmeldedatum
11 Oktober 2001 (11 10 2001)

(25) Einreichungssprache Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache Deutsch

(30) Angaben zur Priorität
100 51 005 1 14. Oktober 2000 (14.10.2000) DE

(71) Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA
KG [DE/DE] 55216 Ingelheim am Rhein (DE)

(72) Erfinder ESSER, Franz, Posener Str. 30, 55218 In-
gelheim am Rhein (DE) POUZET, Pascale, Arielle
Jane-Josée, Ottonenstr. 31 55218 Ingelheim (DE)
KITAGAWA Hisato 5-19 10, Kofudai, Toyono-cho,
Toyono-gun, Osaka 563-0104 (JP) SAKAI, Kenji 3-3-25

(81) Bestimmungsstaaten (*national*) AE, AG, AL, AM, AT
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU,
ZA, ZW

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*) ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht
— mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title NOVEL M-AMINO-PHENYLIMINO-IMIDAZOLIDINE DERIVATIVES FOR TREATING URINARY INCONTINENCE

(54) Bezeichnung NEUE M-AMINO-PHENYLIMINO-IMIDAZOLIDIN-DERIVATE ZUR BEHANDLUNG DER HARNIN KONTINENZ



(57) Abstract The invention relates to m-amino-phenylimino-imidazolidine derivatives with a novel substituent pattern on the phenyl ring, of general formula (I) or of general formula (II), wherein R₁ is F, Cl, Br, CH₃, F, CF₃H or CF₃, R₂ is NR₄R₇, R₄ being Me, Et, Pr or iPr and R₇ being Me, Et or Pr and R₃, R₄ and R₅ are each independently of each other H, Me, F, Cl, Br, CH₃, F, CF₃H and/or CF₃ and if R₄ is Me, F, Cl, Br, CH₃, F, CF₃H or CF₃, then R₁ is additionally also H or Me, and or their pharmacologically compatible salts, to the use thereof for producing medicaments, especially for treating urinary incontinence, and to a method for producing the same

(57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft m-Amino-phenylimino-imidazolidin-Derivate mit neuem Substituentenmuster am Phenylring, der allgemeinen Formel (I) oder der allgemeinen Formel (II) mit R₁ F, Cl, Br, CH₃, F, CF₃H oder CF₃, R₂ NR₄R₇, mit R₄ Me, Et, Pr oder iPr, R₇ Me, Et oder Pr, R₃, R₄, R₅ sind jeweils unabhängig voneinander H, Me, F, Cl, Br, CH₃, F, CF₃H und/oder CF₃ und für den Fall daß R₄ Me, F, Cl, Br, CH₃, F, CF₃H oder CF₃ ist, dann ist R₁ zusätzlich auch H oder Me und/oder deren pharmakologisch verträgliches Salz, ihrer Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung der Harninkontinenz und Herstellungsverfahren derselben.

WO 02/032876 A3

(88) Veröffentlichungsdatum des Internationalen
Recherchenberichts

18 Juli 2002

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/11764

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D233/50 A61K31/415 A61P13/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 32939 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG, ESSER FRANZ (DE), STAEHLE HELMUT (DE), LU) 24 October 1996 (1996-10-24) cited in the application claims, examples	1-18
A	EP 0 081 924 A (ALCON LAB INC) 22 June 1983 (1983-06-22) cited in the application examples VI, VII	1-18
A	DE 28 06 811 A (BOEHRINGER SOHN INGELHEIM) 23 August 1979 (1979-08-23) cited in the application claims, example 2	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

Special categories of cited documents

- A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- E earlier document but published on or after the international filing date
- L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- & document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 March 2002

Date of mailing of the international search report

09/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P. B. 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Menegaki, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/11764

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9632939	A	24-10-1996	DE 19514579 A1	24-10-1996
			AU 719710 B2	18-05-2000
			AU 5687896 A	07-11-1996
			BG 101966 A	30-09-1998
			BR 9608049 A	26-01-1999
			CA 2214338 A1	24-10-1996
			CZ 9703271 A3	13-05-1998
			EE 9700267 A	15-06-1998
			WO 9632939 A1	24-10-1996
			EP 0821585 A1	04-02-1998
			HR 960187 A1	31-12-1997
			HU 9801599 A2	28-01-1999
			JP 11503738 T	30-03-1999
			NO 974821 A	17-10-1997
			PL 324041 A1	11-05-1998
			SK 138097 A3	04-02-1998
			TR 9701212 T1	21-03-1998
			TW 403739 B	01-09-2000
			US 6268389 B1	31-07-2001
			ZA 9603131 A	21-10-1996
EP 0081924	A	22-06-1983	AT 18006 T	15-03-1986
			CA 1201066 A1	25-02-1986
			CA 1194418 A2	01-10-1985
			DE 3269242 D1	27-03-1986
			EP 0081924 A1	22-06-1983
			JP 1772159 C	14-07-1993
			JP 4053846 B	27-08-1992
			JP 58116417 A	11-07-1983
			US 4517199 A	14-05-1981
			US 4515800 A	07-05-1981
			US 4644007 A	17-02-1981
DE 2806811	A	23-08-1979	DE 2806811 A1	23-08-1979
			AU 519357 B2	26-11-1981
			AU 4432679 A	23-08-1979
			BE 874253 A1	16-08-1979
			DK 69179 A ,B,	18-08-1979
			ES 477785 A1	01-02-1980
			FR 2417503 A1	14-09-1979
			GB 2014983 A ,B	05-09-1979
			IT 1114720 B	27-01-1986
			JP 54122274 A	21-09-1979
			NL 7901242 A	21-08-1979
			US 4213995 A	22-07-1980

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D233/50 A61K31/415 + A61P13/00

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 32939 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG, ESSER FRANZ (DE), STAEHLE HELMUT (DE), LU) 24 Oktober 1996 (1996-10-24) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche, Beispiele	1-18
A	EP 0 081 924 A (ALCON LAB INC) 22 Juni 1983 (1983-06-22) in der Anmeldung erwähnt Beispiele VI, VII	1-18
A	DE 28 06 811 A (BOEHRINGER SOHN INGELHEIM) 23 August 1979 (1979-08-23) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche, Beispiel 2	1-18

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

22 März 2002

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

09/04/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5816 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Menegaki, F

INTERNATIONALEF RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. des Aktenzeichens

PCT/EP 01/11764

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9632939 A	24-10-1996	DE 19514579 A1	24-10-1996
		AU 719710 B2	18-05-2000
		AU 5687896 A	07-11-1996
		BG 101966 A	30-09-1998
		BR 9608049 A	26-01-1999
		CA 2214338 A1	24-10-1996
		CZ 9703271 A3	13-05-1998
		EE 9700267 A	15-06-1998
		WO 9632939 A1	24-10-1996
		EP 0821585 A1	04-02-1998
		HR 960187 A1	31-12-1997
		HU 9801599 A2	28-01-1999
		JP 11503738 T	30-03-1999
		NO 974821 A	17-10-1997
		PL 324041 A1	11-05-1998
		SK 138097 A3	04-02-1998
		TR 9701212 T1	21-03-1998
		TW 403739 B	01-09-2000
		US 6268389 B1	31-07-2001
		ZA 9603131 A	21-10-1996
EP 0081924 A	22-06-1983	AT 18006 T	15-03-1986
		CA 1201066 A1	25-02-1986
		CA 1194418 A2	01-10-1985
		DE 3269242 D1	27-03-1986
		EP 0081924 A1	22-06-1983
		JP 1772159 C	14-07-1993
		JP 4053846 B	27-08-1992
		JP 58116417 A	11-07-1983
		US 4517199 A	14-05-1985
		US 4515800 A	07-05-1985
		US 4644007 A	17-02-1987
DE 2806811 A	23-08-1979	DE 2806811 A1	23-08-1979
		AU 519357 B2	26-11-1981
		AU 4432679 A	23-08-1979
		BE 874253 A1	16-08-1979
		DK 69179 A ,B,	18-08-1979
		ES 477785 A1	01-02-1980
		FR 2417503 A1	14-09-1979
		GB 2014983 A ,B	05-09-1979
		IT 1114720 B	27-01-1986
		JP 54122274 A	21-09-1979
		NL 7901242 A	21-08-1979
		US 4213995 A	22-07-1980

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

ERFASST

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
25 April 2002 (25 04 2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/32876 A2(51) Internationale Patentklassifikation⁷ C07D 233/00

(21) Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/11764

(22) Internationales Anmeldedatum
11 Oktober 2001 (11 10.2001)

(25) Einreichungssprache Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache Deutsch

(30) Angaben zur Priorität
100 51 005 I 14. Oktober 2000 (14 10.2000) DE(71) Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA
KG [DE/DE] 55216 Ingelheim am Rhein (DE).(81) Bestimmungsstaaten (*national*) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW(84) Bestimmungsstaaten (*regional*) ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(72) Erfinder ESSER, Franz, Posener Str. 30, 55218 Ingelheim am Rhein (DE), POUZET, Pascale, Arielle, Jane-Josée, Ottonenstr. 31, 55218 Ingelheim (DE), KITAGAWA, Hisato, 5 19 10, Kofudai, Toyono-cho, Toyono-gun Osaka 563-0104 (JP), SAKAI, Kenji, 3 3 25 Saimeida, Kawamshi, Hyogo 666-0116 (DE), MURAMATSU, Ikunobu, 3 18 3 Shimbahara, Matsuoka-cho, Yoshida-gun Fuku 910-11 (JP)

Veröffentlicht

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title NOVEL M AMINO PHENYLIMINO-IMIDAZOLIDINE DERIVATIVES FOR TREATING URINARY INCONTINENCE

(54) Bezeichnung NEUE M AMINO-PHENYLIMINO-IMIDAZOLIDIN DERIVATE ZUR BEHANDLUNG DER HARNINKONTINENZ

(57) Abstract The invention relates to m-amino-phenylimino imidazolidine derivatives with a novel substituent pattern on the phenyl ring, to the use thereof for producing medicaments especially for treating urinary incontinence and to a method for producing the same

(57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft m-Amino-phenylimino imidazolidin Derivate mit neuem Substituentenmuster am Phenylring ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln insbesondere zur Behandlung der Harninkontinenz und Herstellungsverfahren derselben.

WO 02/32876 A2

Neue m-Amino-phenylimino-imidazolidin-Derivate
zur Behandlung der Haminkontinez

Die vorliegende Erfindung betrifft m-Amino-phenylimino-imidazolidin-Derivate mit neuem Substituentenmuster am Phenylring und die Verwendung von m-Amino-phenylimino-imidazolidin-Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung der Haminkontinenz und Herstellungsverfahren derselben

Stand der Technik

Die im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen gehören in die Klasse der m-Amino-phenylimino-imidazolidine. Ähnliche Verbindungen sind aus dem Stand der Technik bekannt.

So beschreibt z.B. die EP-A-0 236 636 unter anderem m-Amino-phenylimino-imidazolidin-Derivate, mit einer primären Aminofunktion in 3-Stellung und deren Verwendung als hemostatische Agentien. Derartige Clonidin-Derivate werden auch in der EP-A-0 070 084, der EP-A-0081923, der EP-A-0117102, der EP-A-0 149 140, der DE-A-2806811 oder der DE-A-2854659 behandelt.

Ferner offenbaren die US-A-4587257 und die EP-A-0081924 m-Amino-phenylimino-imidazolidin-Derivate mit primärer bzw. acetylierter Aminofunktion, die in der Augenheilkunde eingesetzt werden können. Biochem. Pharmacol. 32 (12) (1983) 1933 – 1940 offenbart in einem anderen Zusammenhang unter anderem 2-(3-Amino-2,6-dichlorophenylimino)-imidazolidin. Die US-A-4287201 beschreibt beispielsweise 2-(3-Diethylamino-2-methylphenylimino)-imidazolidin zur Steigerung der Hühnerproduktion. Die WO 95/19968 offenbart unter anderem Aminophenyliminoimidazol-Derivate, die als α_2 Agonisten in der Anaesthesie, in der Behandlung von Schmerzen, Bluthochdruck, Hyperglukämie oder als Schlafmittel verwendet werden.

Die WO 96/32939, auf die hiermit in vollem Umfang Bezug genommen wird, offenbart Phenylimino-imidazole, u.a. solche bei denen der Phenylring in meta-Stellung zur Iminofunktion ein primäres oder tertiäres Amin, ein Amid oder Imid aufweist. Die dort

beschriebenen Verbindungen gelten als alpha-1L-Agonisten und können in dieser Eigenschaft vorteilhaft zur Behandlung der Harninkontinenz verwendet werden

Unter Inkontinenz versteht man einen unwillkürlichen Harnabgang, also eine Blasenschwäche. Zu den verschiedenen Erscheinungsformen der Harninkontinenz zählen Dranginkontinenz (englisch Urge-Incontinence), Reflexinkontinenz, Überlaufinkontinenz und die Streß- oder Belastungsinkontinenz. Zu den häufigsten Formen der Harninkontinenz gehört die Belastungsinkontinenz oder Streßinkontinenz. Von dieser sind besonders Frauen nach mehr oder weniger schweren Geburten betroffen. Der Grund hierfür liegt darin, daß es durch Schwangerschaft und Geburt leicht zu einer Schwächung des Beckenbodens kommt. Andere Ursachen für Inkontinenz können beispielsweise in Innervationsstörungen des Beckenbodens, einer angeborenen zu kurzen Harnröhre oder einer Verletzungen des Schließmuskels liegen.

Die Verwendung von alpha-1L-Agonisten bei der Behandlung von Harninkontinenz ist deshalb vorteilhaft, weil sie selektiv auf die Adrenozeptoren der Blase wirken und so einen maßgeblichen Einfluß auf die Urethertonisierung ausüben, ohne dabei signifikant das Herz-Kreislauf-System zu beeinflussen.

Im Stand der Technik werden seit geraumer Zeit die Möglichkeiten der Verwendung von Imidazol-Derivaten zur Behandlung der Inkontinenz diskutiert. Überraschenderweise finden sich dabei sowohl Stellungnahmen, die andeuten, daß manche Imidazol-Derivate einer Blasenschwäche entgegenwirken können, während andere Autoren einen scheinbar geradezu entgegengesetzten Effekt beobachten, nämlich daß solche Substanzen bei Blasenverschuß Erleichterung schaffen können. Wieder andere Autoren berichten von teilweise den selben Substanzen, daß sie gar keinen Effekt auf die Blasenfunktion ausüben würden.

So wird berichtet, daß alpha 2 Agonisten wie Clonidin einen positiven Effekt auf nächtliche Inkontinenz ausüben würden (Urology, 43 (3) (1994) 324 – 327). Andererseits gibt es gerade in Bezug auf Clonidin die konträre Beobachtung, daß diese Substanz Inkontinenz sogar fördern könne (Clin Biol Res 78 (1981) 101 – 103). Eine ähnliche Beobachtung wird im Jpn J Pharmacol 58 (4) (1992) 339 – 346

geäußert. Die Autoren finden, daß Clonidin keinen klaren Einfluß auf die Blasenfunktion ausübt, wohl aber Phenyl-ethanol-amine, wie beispielsweise die dem Adrenalin ähnlichen Phenylephrine, Midodrine oder ST 1059, die alle α_1 Agonisten seien. Auch die EP-A-0 416 841 beschäftigt sich mit dem Einfluß von α_1 Agonisten auf die Blasenfunktion. Dort wird beschrieben, daß α_1 Adrenozeptor-blockierende Substanzen benutzt werden könnten, um Blasenverschuß zu behandeln. Auch die Beobachtungen gemäß der US-A-4 226 773 weisen in diese Richtung. Gemäß dieser Schrift können Pyrazolyl-imino-imidazol-Derivate eingesetzt werden, um den Harnabgang zu fördern. Auch andere α_1 adrenerge Imidazole wie beispielsweise Thiophen-pyrrole können zur Behandlung der Harninkontinenz eingesetzt werden (EP-A-0 599 697).

Diese unterschiedlichen Beobachtungen aus dem Stand der Technik führen zu dem Schluß, daß es bisher keine Möglichkeit gibt, um den Einfluß von Imidazol-Derivaten auf die Blasenfunktion vorherzusagen.

Beschreibung der Erfindung

Verbindungen, die zur Behandlung der Harninkontinenz herangezogen werden können, müssen nicht nur eine ausreichende Wirksamkeit besitzen, sondern sollten auch möglichst wenig Nebenwirkungen zeigen. In anderen Worten, sie sollten möglichst selektiv nur auf die Blase wirken. Zu den unerwünschten Nebenwirkungen zählt u. a. eine negative Beeinflussung des Herz-Kreislaufsystems. Für eine besonders effektive Behandlung der Harninkontinenz sind auch die Bioverfügbarkeit der Substanzen und deren Metabolismus von besonderer Bedeutung. Die Bioverfügbarkeit sollte möglichst hoch sein und der Metabolismus derart, daß die Substanzen zum einen nicht zu schnell abgebaut werden und daß zum anderen keine toxischen oder andere Verbindungen mit in diesem Zusammenhang unerwünschten pharmakologischen Eigenschaften gebildet werden.

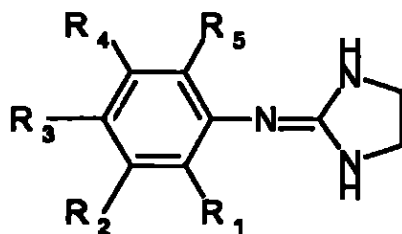
Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung neue α_1 -Agonisten aus der Klasse der Phenylimino-imidazolidine zu finden, die in ihrer Wirkung den aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen gleich oder ähnlich sind, selektiv auf die Blase wirken, ohne das Herz-Kreislaufsystem wesentlich zu beeinflussen und in Bezug auf Bioverfügbarkeit oder Metabolismus bessere Eigenschaften aufweisen.

Überraschend wurde gefunden, daß die im Hauptanspruch 1 genannten m-Amino-phenylimino-imidazolidine die Aufgabe der vorliegenden Erfindung erfüllen und daher für die Behandlung der Harninkontinez besonders geeignet sind. Für die Verwendbarkeit dieser Verbindungen im Zusammenhang mit Harninkontinenz ist zum einen entscheidend, daß es sich bei der Aminogruppe um ein tertiäres Amin handelt und zum anderen, daß die weiteren Positionen des Phenylrings in einer bestimmten Art und Weise substituiert sind.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Harninkontinenz werden erfindungsgemäß m-Amino-phenylimino-2-imidazolidin-Derivate der allgemeinen Formel I verwendet.

Formel I



mit

R₁ F, Cl, Br, CH₂F, CF₂H oder CF₃,

R₂ NR₆R₇, mit

R₆ Me, Et, Pr oder iPr,

R₇ Me, Et oder Pr,

R₃, R₄, R₅ sind jeweils unabhängig voneinander H, Me, F, Cl, Br, CH₂F, CF₂H und/ oder CF₃

und für den Fall, daß R₄ Me, F, Cl, Br oder CF₃ ist, dann ist R₁ zusätzlich auch H oder Me

CH₂F oder CF₂H ist als Substituent für R₁ weniger bevorzugt

Dabei bedeuten Me Methyl, CF_3 Trifluormethyl, CH_2F Fluormethyl, CF_2H Difluormethyl, Et Ethyl, Pr Propyl, iPr Isopropyl, H Wasserstoff, F Fluor, Cl Chlor, Br Brom und N steht für Stickstoff

Unter den Verbindungen, der oben gezeigten Strukturformel sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, bei denen

R_1 F, Cl, Br oder CF_3 ,

R_2 NR_6R_7 , mit

R_6 Me oder Et,

R_7 Me oder Et ist und

$\text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5$ sind jeweils unabhängig voneinander H, F, Cl, Br und/oder CF_3

Gleichfalls bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, bei denen R_1 zusätzlich auch H oder Me sein kann, wenn R_4 F, Cl, Br, CF_3 ist

Besonders bevorzugt sind, Verbindungen der Formel I bei denen

R_1 Me,

R_2 NR_6R_7 , mit

R_6 Me oder Et, bevorzugt Me,

R_7 Me oder Et, bevorzugt Me,

R_3 H, F, Br oder CF_3 ,

R_4 Cl, Br oder CF_3 ,

R_5 H, Br oder CF_3

ist,

und/oder wenn

R_1 Cl, Br oder CF_3 ,

dann ist

R_4 H

Am stärksten bevorzugt davon sind Verbindungen der Formel I mit

R_1 Me,

R_2 NR_6R_7 , mit

R_6 Me,

R_7 Me,

R_3 H, F, bevorzugt H,

R_4 Cl oder Br,

R_5 H oder Br

und/oder wenn

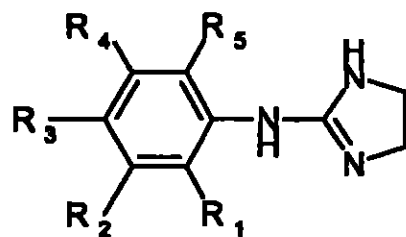
R_1 Cl oder Br,

dann ist

R_4 H

Die durch die Formel I repräsentierten Verbindungen können im tautomeren Gleichgewicht mit den m-Amino-anilino-2-imidazolin-Derivaten der Formel II vorliegen

Formel II

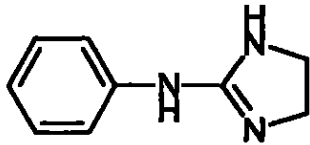


wobei die Definition der Reste R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 identisch ist mit den oben genannten Verbindungen der Formel I und allen aufgeführten Bevorzugungen

Daher betrifft die vorliegende Erfindung auch die unter die allgemeine Formel II fallenden Verbindungen, bei denen die Reste R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 in den unter der Formel I aufgeführten Definitionsrahmen fallen. Das Gleiche gilt für die unter der Formel I aufgeführten bevorzugten Bereiche.

Die unter den Definitionsrahmen der Formeln I und II fallenden Verbindungen sind gleichermaßen, aber unabhängig voneinander bevorzugt.

In Bezug auf die im Rahmen der vorliegenden Erfindung verwendete Nomenklatur sei festgehalten, daß unter dem Begriff „phen-1'-yl-2-imidazolidin“ Verbindungen mit folgendem Strukturelement verstanden werden

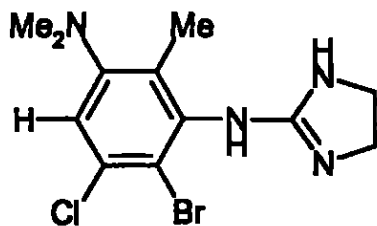


D.h. die Atome des Imidazolrings werden mit 1, 2, 3 usw. durchnummeriert, wobei dem einen Stickstoffatom die Nummer 1 und dem anderen Stickstoffatom die Nummer 3 zugeordnet ist. Demzufolge ist die Iminogruppe an das Kohlenstoffatom gebunden, welchem die Ziffer 2 zugeordnet ist. Die Atome des Phenylrings werden mit 1', 2', 3' usw. nummeriert, wobei das Kohlenstoffatom des Phenylrings, welches an die Iminogruppe gebunden ist, durchgängig als 1' bezeichnet wird.

Es sei ausdrücklich erwähnt, daß die entsprechenden Tautomere nach der allgemeinen Formel II gleichermaßen gemeint sind, auch wenn sie nicht *expressis verbis* genannt werden. Das Gleiche gilt für alle im Kontext der vorliegenden Erfindung genannten *m*-Amino-anilino-2-imidazolidin-Derivate.

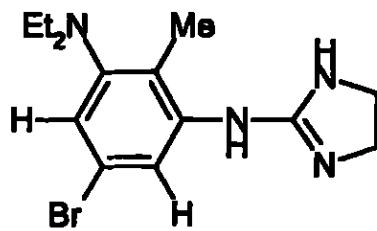
Stellvertretend für die Gesamtheit der unter die allgemeine Formel I oder Formel II fallenden Verbindungen werden im folgenden beispielhaft einige *m*-Dialkylamino-phen-1'-yl-2-imidazolidine aufgeführt.

2'-Brom-3'-chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 1, bevorzugt als Hydrochlorid,



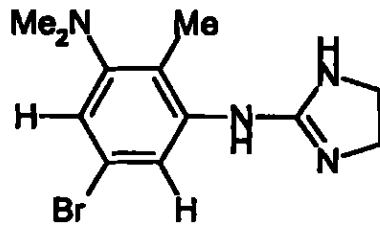
3'-Brom-5'-diethylamino-6'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 2,

bevorzugt als Hydrochlorid,



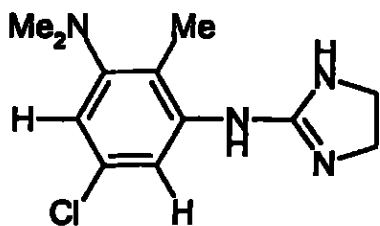
3'-Brom-5'-dimethylamino-6'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 3,

bevorzugt als freie Base,



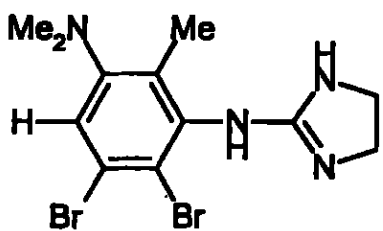
3'-Chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 4,

bevorzugt als Hydrochlorid,



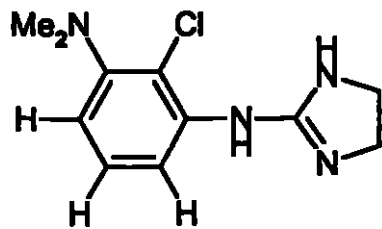
2'-3'-Dibrom-5'-dimethylamino-6'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 5,

bevorzugt als freie Base

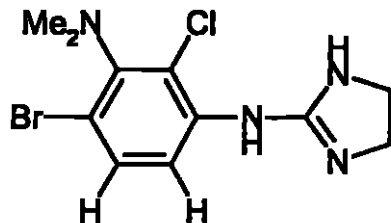


2'-Chlor-3'-dimethylamino-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 6,

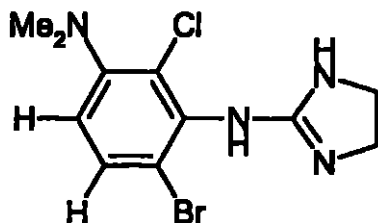
bevorzugt als freie Base



4'-Brom-2'-chlor-3'-dimethylamino-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 7,
bevorzugt als freie Base



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



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

Davon bevorzugt sind

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

3'-Brom-5'-diethylamino-6'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 2,

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

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

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

2'-Chlor-3'-dimethylamino-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 6,

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

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

5'-Brom-2'-chlor-3'-dimethylamino-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 9

und deren pharmakologisch akzeptablen Salze, besonders die Hydrochloride

Besonders bevorzugt sind

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

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

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

2'-3'-Dibrom-5'-dimethylamino-6'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 5 und deren pharmakologisch akzeptablen Salze, besonders die Hydrochloride

Am stärksten bevorzugt ist

3'-Chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 4 und dessen pharmakologisch akzeptablen Salze, besonders das Hydrochlorid

Ein anderer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft die Verbindungen der oben genannten allgemeinen Formeln I und/oder II und deren pharmakologisch verträglichen Salze mit den Resten R₁ bis R₅ in allen genannten Definitionen, sowie Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind unter allen genannten Verbindungen nicht nur die freien Basen gemeint, sondern auch jeweils pharmazeutisch akzeptable Säureadditionssalze

Dafür geeignete Säuren können sowohl anorganischer als auch organischer Natur sein

Als Beispiele für geeignete Säuren seien genannt

Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Essigsäure, Propionsäure, Äpfelsäure, Bernsteinsäure, Aminosäure, insbesondere Glutaminsäure oder Asparaginsäure, Kohlenhydratsäuren und aus Kohlenhydraten abgeleitete Säuren. Derartige Salze können sowohl für die galenische Zubereitung von Bedeutung sein, die Stabilität, insbesondere Langzeit-Stabilität der Verbindung erhöhen und/oder zu einer Steigerung der Bioverfügbarkeit führen. Bevorzugt sind Hydrochlond-Salze, je nach Verbindung die Monohydrochlone oder Dihydrochlone. Analoges gilt für die bevorzugten Verbindungen.

Wie bereits eingangs geschildert, zeichnen sich im Rahmen der vorliegenden Erfindung die genannten Verbindungen gegenüber den aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen durch ihre pharmakologischen Eigenschaften besonders im Hinblick auf Bioverfügbarkeit und/oder ihren Metabolismus aus. Dabei ist es selbstverständlich, daß solche Verbindungen am stärksten bevorzugt sind, die eine hohe Wirksamkeit und Bioverfügbarkeit bei geringem metabolischen Abbau aufweisen. Ein weiteres, für die Auswahl von besonders geeigneten Verbindungen zur Behandlung der Harninkontinenz bedeutendes Merkmal ist die Selektivität, mit der die entsprechende Verbindung auf die Blasenfunktion wirkt ohne andere Körperfunktionen, besonders das Herz-Kreislaufsystem, maßgeblich zu beeinflussen.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung können die genannten Verbindungen und deren pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen in geeigneten pharmazeutischen Formulierungen zubereitet werden. Solche Zubereitung schließen alle Formulierungen ein, die geeignet sind, medizinisch eingesetzt zu werden. Darunter fallen z. B. Lösungen, Suspensionen, Aerosole, Pulver, Tabletten, Dragees, Suppositorien, Cremes etc.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, deren pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen und/oder diese enthaltende, pharmazeutische Zubereitungen

können medizinisch zur Behandlungen von Krankheiten eingesetzt werden, besonders für Erkrankungen der Blase, insbesondere bei Haminkontinenz. Am stärksten bevorzugt ist der Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zu Behandlung der Streßinkontinenz.

Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung der genannten Verbindungen, deren pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen und/oder pharmazeutischen Zubereitungen, sowie die Verwendung der beschriebenen Verbindung zur Herstellung weiterer pharmakologisch aktiver Derivate davon.

Beispiele

1 Bioverfügbarkeit

Zur Bestimmung der Bioverfügbarkeit wurden einer Gruppe von 8 männliche, nüchternen Ratten die Testsubstanzen oral verabreicht. Zur Referenz wurden Tieren einer identischen zweiten Gruppe die Testsubstanzen intravenös appliziert. Den Tieren beider Gruppen wurden nach definierten Zeiten nach Verabreichung (10 Minuten, 30 Minuten, 1 Stunde, 2 Stunden und 4 Stunden, den Tieren der per oralen Gruppe zusätzlich nach 6 Stunden) je 1 ml Blutproben entnommen. Pro Gruppe wurden die entnommenen Blutproben gemischt (8 ml). Aus dem Plasma wurde nach weiterer Aufarbeitung der Gehalt an den entsprechenden Testsubstanzen im Blut für die jeweilige Zeit per HPLC (High Performance Liquid Chromatography) nach Standardmethoden ermittelt und für die beiden Gruppen in Beziehung gesetzt.

Ergebnisse

Verbindung	Bioverfügbarkeit
<u>4</u> , Hydrochlond	11%
<u>5</u> , Dihydrochlond	0,8%

2 Metabolismus

Für die Bestimmung des Metabolismus wurde das Enzym CYP2D6 auf die Testsubstanzen einwirken gelassen. Nach 30 Minuten wurde überprüft, wieviel von der jeweils eingesetzten Testsubstanz durch das Enzym abgebaut worden ist.

Analog wird die Zersetzungsrage unter Einwirkung des Enzyms HLM / 60 Minuten überprüft.

Verbindung	% Substrat-Abbau nach 30 Minuten Inkubation mit CYP2D6	Substrat-Abbau nach 60 Minuten Inkubation mit HLM
<u>1</u> , Hydrochlorid	40,5	32,1
<u>3</u> , Base	33,9	17,0
<u>4</u> , Hydrochlorid	36,5	17,1
<u>5</u> , Dihydrochlorid	22,2	22,0
<u>6</u> Base	-	7,4
<u>7</u> , Base	46,4	55,8

3 Wirksamkeit und Selektivität

Die Wirksamkeit und Selektivität der Verbindungen wird wie folgt bestimmt:

Verbindung	Aktivität im Hund	Aktivität auf humane Urethra	Selektivität beim Hund
<u>1</u> , als Hydrochlorid	109	90	0,92
<u>3</u> , als Base	87	72	0,76
<u>4</u> , als Hydrochlorid	116	106	0,99
<u>5</u> , als Dihydrochlorid	89	113	0,71

Maximal Kontraktion im Hund und Aktivität auf humane Urethra sind Prozent Kontraktion im Vergleich mit Noradrenalin.

Selektivität beim Hund Prozent Kontraktion an Hunde-Femoralarterie bei 10^{-5} M –
Prozent Kontraktion an Hunde-carotis bei 10^{-5} M

4 Herstellung

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann wie in der WO 96/32939 auf den Seiten 11 bis 16 beschrieben erfolgen, die hiermit ausdrücklich Bezug genommen wird. Ein Teil der erfindungsgemäßen Verbindungen kann beispielsweise ausgehend von den dort beschriebenen Verbindungen, insbesondere dem auf Seite 16 beschriebenen 2'-Brom-5'-dimethylamino-6'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin, hergestellt werden.

Herstellungsbeispiele

Verbindung 1

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

2 g 2'-Brom-5'-dimethylamino-6'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin werden bei 0°C in 6,7 ml Schwefelsäure gelöst und unter Rühren mit 0,8 g 1,3-Dichlor-5,5-dimethylhydantoin versetzt. Die Lösung wird bei 55°C erwärmt, nach 3 Tagen mit Eis verdünnt, mit NH_4OH alkalisiert und mit Essigester extrahiert. Der Essigesterextrakt wird unter vermindertem Druck eingeeengt und der verbleibende Rückstand chromatographisch aufgearbeitet (Silicagel, Laufmittel $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Methanol}/\text{konz. NH}_4\text{OH}$ (90/10/1)).

1,1 g 2'-Brom-3'-chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin **1** werden als weißes Pulver Fp 239-240°C erhalten.

¹H NMR (250 MHz, CD₃OD, TMS = 0 ppm) δ = 8,09 (1H, s, aryl-H), 3,81 (4H, s, imidazolidine-CH₂), 3,27 (6H, s, N(CH₃)₂), 2,51 (3H, s, aryl-CH₃), austauschbare H unter dem Lösungsmittelpeak 4,88 ppm MS m/z 331/333/335 (87/100/42)

Verbindung 3

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

Stufe 1

84 g 2-Methyl-3-nitroanilin werden in 550 ml THF gelöst 53 ml Essigsäureanhydrid werden langsam zugetropft Die Mischung wird dann bei 70°C gerührt Nach ca 1 Stunde wird THF abdestilliert und der Rückstand mit 250 ml Petroläther versetzt Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und bei 50°C getrocknet

106 g N-Acetyl-2-methyl-3-nitroanilin werden als hellbraunes Pulver erhalten

Stufe 2

106 g N-Acetyl-2-methyl-3-nitroanilin werden in 500 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst 93 g 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin werden bei RT zugefügt und die Mischung ca 24 Stunden unter Lichtausschluss bei RT und 2 Stunden bei 50°C gerührt 2,5 l Eiswasser werden zugegeben und die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet

67 g einer Mischung N-Acetyl-4-brom-2-methyl-3-nitroanilin und N-Acetyl-4,5-dibrom-2-methyl-3-nitroanilin werden als weißes Pulver erhalten

Stufe 3

67 g der obenstehenden Mischung und 300 ml HCl (32%) werden in einer Mischung aus 300 ml Methanol und 300 ml THF gelöst und die Lösung bei 90°C gerührt Nach ca 2 Stunden wird das organische Lösungsmittel abdestilliert Der kristalline Niederschlag wird abgesaugt und mit HCl (0,5 M) und Wasser gewaschen Die Kristalle werden in ca 500 ml Wasser suspendiert Die wässrige Phase wird mit

festem Na_2CO_3 alkalisiert und mit ca 400 ml Äther extrahiert. Die organische Phase wird filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird in heißem Äther umkristallisiert.

18 g 4-Brom-2-methyl-3-nitroanilin werden als gelb-orange-farbene Kristalle erhalten. Zusätzlich werden ca 32 g einer Mischung von 4-Brom-2-methyl-3-nitroanilin und 4,5-Dibrom-2-methyl-3-nitroanilin als gelb-orangene Kristalle erhalten.

Stufe 4

5,8 g Paraformaldehyd und 15 ml Ameisensäure werden in 15 ml DMF gelöst und bei 90-100°C erwärmt. Eine Lösung von 18 g 4-Brom-2-methyl-3-nitroanilin in 15 ml DMF wird innerhalb von 10 Minuten zugetropft. Nach 2 Stunden wird die Mischung in ca 600 ml Eiswasser gegeben und die wässrige Phase wird mit 300 ml Äther extrahiert. Die organische Phase wird mit Na_2CO_3 (1M) gewaschen, filtriert und eingedampft. Das Produkt wird durch Chromatographie gereinigt (Silicagel, Laufmittel Petroläther/Essigester (40/60)).

15 g N,N-Dimethyl-4-brom-2-methyl-3-nitroanilin werden als orange-braunes Öl erhalten.

Stufe 5

15 g N,N-Dimethyl-4-brom-2-methyl-3-nitroanilin werden in etwa 200 ml THF gelöst und bei 20°C und 5 bar Wasserstoff unter Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator hydriert. 12 g 2-Brom-5-dimethylamino-6-methylaniline werden als braunes Öl erhalten.

Stufe 6

2,4 g 2-Brom-5-dimethylamino-6-methylaniline und 3,2 g N-Acetyl-2-methylthioimidazolidinon werden bei Raumtemperatur in 50 ml Äthanol gelöst und die Lösung wird refluxiert. Nach ca 6 Stunden wird das Lösungsmittel eingedampft und der ölige Rückstand in ca 50 ml Essigester kristallisiert.

2,5 g 3'-Brom-5'-dimethylamino-6'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 3 werden als weißes Pulver Fp 140-143°C erhalten.

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

Verbindung 4

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

0,37 g 2'-Brom-3'-chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin, 0,350 mg Zinkstaub und 2 ml HCl (10%) werden in 10 ml Äthanol gelöst und refluxiert. Nach 1 Stunde wird die Reaktion filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Unter Kühlung wird der Rückstand mit Na_2CO_3 (1M) behandelt und das Produkt mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird unter vermindertem Druck eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wird in Methanol aufgenommen und mit HCl angesäuert.

0,2 g 3'-Chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 4 (HCl) werden als weißes Pulver (hygroscopisch) erhalten.

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

Verbindung 5

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

Stufen 1, 2, 3 und 5 sind analog mit denen der Synthese von Verbindung 3

Stufe 4

3,6 g einer Mischung von 4-Brom-2-methyl-3-nitroanilin und 4,5-Dibrom-2-methyl-3-nitroanilin werden wie in Beispiel 3, Stufe 4 reagiert. Das Produkt wird durch Chromatographie gereinigt (Silicagel, Laufmittel Cyclohexan/Essigester (90/10)).

1,9 g N,N-Dimethyl-4,5-dibrom-2-methyl-3-nitroanilin werden als gelbe Pulver erhalten

Stufe 6

0,9 g 2,3-Dibrom-5-dimethylamino-6-methylaniline und 0,4 g N-Acetyl-2-imidazolidinon werden bei RT in 8 ml POCl₃ gelöst und die Lösung bei 85°C gerührt. Nach ca 8 Stunden wird das Lösungsmittel eingedampft und der Rückstand mit 100 ml Wasser versetzt. Die wässrige Phase wird mit Essigester extrahiert und die organische Phase mit Na₂CO₃ alkalisiert, filtriert und eingedampft. Das Produkt wird durch Chromatographie gereinigt (Silicagel, Laufmittel Essigester)

0,7 g N-Acetyl-2',3'-dibrom-5'-dimethylamino-6'-methyl-phenyl-2-iminoimidazolidin werden als weißes Pulver erhalten

Stufe 7

0,7 g N-Acetyl-2',3'-dibrom-5'-dimethylamino-6'-methyl-phenyl-2-iminoimidazolidin werden in 60 ml Methanol refluxiert. Nach 7 Stunden wird das Lösungsmittel eingedampft. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂ gelöst und mit HCl (4N) sauer gestellt (pH 1). Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit Äther gewaschen und getrocknet.

0,68 g 2',3'-Dibrom-5'-dimethylamino-6'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 5 werden als weißes Pulver (Fp ab 240°C Zersetzung) erhalten

¹H NMR (250 MHz, CD₃OD, TMS = 0 ppm) δ = 8,19 (1H, s, aryl-H), 3,81 (4H, s, imidazolidine-CH₂), 3,26 (6H, s, N(CH₃)₂), 2,48 (3H, s, aryl-CH₃), austauschbare H unter dem Lösungsmittelpeak 4,89 ppm. MS m/z 375/377/379 (66/100/66)

Verbindung 6

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

Stufe 1

25 g N,N-Dimethyl-3-nitroanilin werden in 225 ml DMF gelöst. 20 g N-Chlorsuccinimid gelöst in 190 ml DMF werden langsam zugetropft und die Lösung bei RT gerührt. Nach 24 Stunden wird das Lösungsmittel eingedampft. Zu dem roten Rückstand werden ca. 500 ml Eis zugegeben. Die Suspension wird dreimal mit jeweils ca. 200 ml Diethylether extrahiert. Die Ether-Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft.

30,4 g N,N-Dimethyl-2-chlor-3-nitroanilin werden als rotes Öl erhalten. Das Rohprodukt wird ohne zusätzliche Reinigung weiter eingesetzt.

Stufe 2

30,4 g N,N-Dimethyl-2-chlor-3-nitroanilin werden in etwa 300 ml MeOH gelöst und bei 20°C und 5 bar Wasserstoff unter Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Das Lösungsmittel wird eingedampft und das Produkt wird durch Chromatographie gereinigt (Silicagel, Laufmittel Petrolether/Essigester (3/1)).

12,8 g 2-Chlor-3-dimethylamino-anilin werden als braunes Öl erhalten.

Stufe 3

4,4 g 2-Chlor-3-dimethylamino-anilin, 3,35 g N-Acetylimidazolidin und 30,5 ml POCl₃ werden zusammen gemischt und bei RT gerührt. Nach 12 Stunden wird POCl₃ abdestilliert und der Rückstand auf Eis gegeben. Die wässrige Phase wird mit einer konzentrierten NH₃ Lösung alkalisiert und zweimal mit jeweils 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und eingedampft. 6,2 g 2'-Chlor-3'-dimethylamino-phen-1'-yl-1-acetyl-2-iminoimidazolidin werden als gelbes Öl erhalten. Das Rohprodukt wird in Methanol refluxiert. Nach 2 Stunden wird das Lösungsmittel eingedampft. Der Rückstand wird im Ultraschallbad in Diethylether gelöst. Die ausgefallenen gelben Kristalle werden abgesaugt, gewaschen und getrocknet.

2,2 g 2'-Chlor-3'-dimethylamino-phen-1'-yl-1-acetyl-2-iminoimidazolidin 6 werden als weißes Pulver Fp 146-148°C erhalten.

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

Verbindung 7

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

1 g 2'-Chlor-3'-dimethylamino-phen-1'-yl-1-acetyl-2-iminoimidazolidin wird in 10 ml DMF gelöst und die Mischung wird auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung von 0,75 g N-Bromsuccinimid in 4,5 ml DMF wird langsam zuge tropft und die entstandene Mischung bei 0°C gerührt. Nach 5 Stunden werden 60 ml Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wird dreimal mit jeweils 50 ml Ethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Produkt wird durch Chromatographie gereinigt (Silicagel, Laufmittel CH₂Cl₂/MeOH/ k NH₄OH (90/10/1)).

0,14 g 4'-Brom-2'-chlor-3'-dimethylamino-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 7 werden als gelbe Pulver Fp 150-155°C erhalten.

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

Verbindung 8

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

Stufen 1 und 2 werden wie bei Verbindung 6 beschrieben durchgeführt.

Stufe 3

12,8 g 2-Chlor-3-dimethylamino-anilin werden in 180 ml DMF gelöst und bei 0°C gerührt. Eine Lösung von 13,4 g N-Bromsuccinimid in 80 ml DMF wird langsam zuge tropft, so daß die Temperatur nicht über 2°C steigt. Die Mischung wird 5 Stunden bei 0°C und dann bei RT gerührt. Nach 48 Stunden werden 700 ml Eis-

Wasser zugegeben. Der weiße Niederschlag wird abfiltriert und die wässrige Phase dreimal mit jeweils 200 ml Diethylether extrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und eingedampft.

17,5 g 2-Brom-6-chlor-5-dimethylamino-anilin werden als braunes Öl erhalten und ohne zusätzliche Reinigung weiter eingesetzt.

Stufe 4

6,6 g KSCN werden bei 10°C in 220 ml Aceton gelöst. 8 ml Benzoylchlorid werden zugegeben. Die Lösung wird 10 Minuten bei Rückfluß gekocht und dann auf 10°C abgekühlt. Eine Lösung von 17,5 g 2-Brom-6-chlor-5-dimethylamino-anilin in 150 ml Aceton wird langsam zugetropft. Die Mischung wird bei Rückfluß gekocht. Nach 3 Stunden werden 500 ml Eiswasser zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit jeweils 100 ml Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird in 150 ml Ethanol gelöst und mit 39 ml wässrige KOH (50%) unter Rückfluß gekocht. Nach 2 Stunden wird das Lösungsmittel abdestilliert.

15 g N-Thioamido-2-brom-6-chlor-5-dimethylamino-anilin werden erhalten und ohne zusätzlich Reinigung weiter eingesetzt.

Stufe 5

15 g N-Thioamido-2-brom-6-chlor-5-dimethylamino-anilin und 4,6 ml Methyljodid werden in 280 ml Methanol bei Rückfluß gerührt. Nach 2 Stunden wird das Lösungsmittel eingedampft. 18,9 g eines orange-farbenes Öl werden erhalten, das mit 3,1 ml Ethylendiamin in 190 ml Acetonitril bei Rückfluß gekocht wird. Nach 18 Stunden wird das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird mit 110 ml HCl (1 M) versetzt und mit Ethylether extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Produkt wird durch Chromatographie gereinigt (Silicagel, Laufmittel CH₂Cl₂/MeOH/ k NH₄OH (90/10/1)).

2,5 g 2'-Brom-6'-chlor-5'-dimethylamino-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 8 werden als rosa Pulver Fp 142-145°C erhalten.

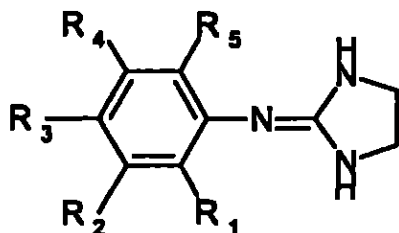
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm) δ = 7,30 (1H, d, J = 9,2 Hz, aryl-H(5)), 6,74 (1H, d, J = 9,2 Hz, aryl-H(4)), 3,98 (2H, s, broad, NH), 3,53 (4H, s, imidazolidin-CH₂), 2,87 (6H, s, N(CH₃)₂) MS m/z 318/319/321 (87/100/34)

Weitere Verbindungen der im Rahmen dieser Erfindung beschriebenen Art können analog den oben genannten Beispielen hergestellt werden

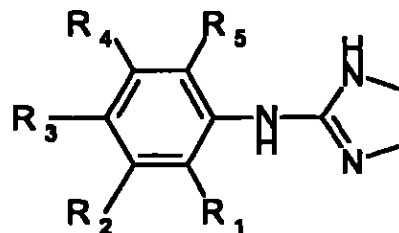
Patentansprüche

- 1 Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder der allgemeinen Formel II zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der Harninkontinenz, besonders der Stressinkontinenz

Formel I



Formel II



mit

R_1 F, Cl, Br, CH_2F , CF_2H oder CF_3 ,

R_2 NR_6R_7 , mit

R_6 Me, Et, Pr oder iPr,

R_7 Me, Et oder Pr,

R_3, R_4, R_5 sind jeweils unabhängig voneinander H, Me, F, Cl, Br, CH_2F , CF_2H und/oder CF_3

und für den Fall, daß R_4 Me, F, Cl, Br, CH_2F , CF_2H oder CF_3 ist, dann ist R_1 zusätzlich auch H oder Me
und/oder deren pharmakologisch verträgliches Salz

- 2 Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

R_1 H, Me, F, Cl, Br oder CF_3 ,

R_2 NR_6R_7 , mit

R_6 Me oder Et,

R_7 Me oder Et,

R_3 H, F, Cl, Br oder CF_3 ,

R_4 F, Cl, Br oder CF_3 ,

R_5 H, F, Cl, Br oder CF_3

ist

3 Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 Me, R_2 NR_6R_7 , mit R_6 Me oder Et, R_7 Me oder Et, R_3 H, F, Br oder CF_3 , R_4 Cl, Br oder CF_3 , R_5 H, Br oder CF_3

ist

4 Verwendung gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 Me, R_2 NR_6R_7 , mit R_6 Me, R_7 Me, R_3 H oder F, R_4 Cl oder Br, R_5 H oder Br

ist

5 Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 F, Cl, Br oder CF_3 , R_2 NR_6R_7 , mit R_6 Me oder Et, R_7 Me oder Et, R_3 H, F, Cl, Br oder CF_3 , R_4 H, F, Cl, Br oder CF_3 , R_5 H, F, Cl, Br oder CF_3

ist

6 Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 Cl, Br oder CF_3 ,

R_2 NR_6R_7 , mit

R_6 Me oder Et,

R_7 Me oder Et,

R_3 H, F, Br oder CF_3 ,

R_4 H,

R_5 H, Br oder CF_3

ist.

7 Verwendung gemäß Anspruch 1, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß

R_1 Cl oder Br,

R_2 NR_6R_7 , mit

R_6 Me,

R_7 Me,

R_3 H, F,

R_4 H,

R_5 H oder Br

ist

8 Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung

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

3'-Brom-5'-diethylamino-6'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 2,

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

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

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

2'-Chlor-3'-dimethylamino-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 6,

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

2'-Brom-6'-chlor-5'-dimethylamino-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 8 und/oder

5'-Brom-2'-chlor-3'-dimethylamino-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 9,

ein Tautomeres davon und/oder ein entsprechendes pharmakologisch
verträgliches Salz ist

**9 Verwendung gemäß Anspruch 1, 2, 3 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß die
Verbindung**

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

- 3'-Brom-5'-dimethylamino-6'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 3,
3'-Chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 4 und/oder
2'-3'-Dibrom-5'-dimethylamino-6'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 5, ein
Tautomeres davon und/oder ein entsprechendes pharmakologisch verträgliches
Salz ist
- 10 Verwendung gemäß Anspruch 1, 2, 3, 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß
die Verbindung
3'-Chlor-5'-dimethylamino-6'-methyl-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 4, ein
Tautomeres davon und/oder ein entsprechendes pharmakologisch verträgliches
Salz ist
- 11 Verwendung gemäß Anspruch 1, 5, 6, 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß die
Verbindung 2'-Chlor-3'-dimethylamino-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 6, ein
Tautomeres davon und/oder ein entsprechendes pharmakologisch verträgliches
Salz ist
- 12 Verwendung gemäß Anspruch 1, 5, 6 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß die
Verbindung 4'-Brom-2'-chlor-3'-dimethylamino-phen-1'-yl-2-iminoimidazolidin 7,
ein Tautomeres davon und/oder ein entsprechendes pharmakologisch
verträgliches Salz ist
- 13 Verwendung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch
gekennzeichnet, daß die Verbindung gemäß Formel I als Imino-imidazolidin
vorliegt
- 14 Verwendung gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch
gekennzeichnet, daß die Verbindung gemäß Formel II als Amino-imidazolin
vorliegt
- 15 Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 14
- 16 Arzneimittelzubereitung enthaltend eine Verbindung und/oder dessen
pharmakologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 15

17 Verfahren zur Herstellung einer Verbindung und/oder dessen pharmakologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 15

18 Methode zur Behandlung von Blasenerkrankungen, insbesondere Harninkontinenz unter Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 15 und/oder eines pharmakologisch verträglichen Salzes davon

PATENT COOPERATION TREATY

26

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47 1(c), first sentence)

Date of mailing (day/month/year) 25 April 2002 (25 04 02)		SB GF See also 10 & Mai 2002 erledigt 2002 erledigt	
Applicant's or agent's file reference 1/1153-PCT(II) GF/gf			
International application No PCT/EP01/11764		International filing date (day/month/year) 11 October 2001 (11 10 01)	Priority date (day/month/year) 14 October 2000 (14 10 00)
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG			

IMPORTANT NOTICE

- 1 Notice is hereby given that the International Bureau has communicated as provided in Article 20 the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice
KP, KR

In accordance with Rule 47 1(c) third sentence those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s)

- 2 The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time
AE, AG, AL, AM, AP, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EA, EC, EE, EP, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OA, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49 1(a) bis)

- 3 Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on
25 April 2002 (25.04.02) under No. WO 02/32876

4. TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into national phase

The applicable time limit for entering the national phase will subject to what is said in the following paragraph be 30 MONTHS from the priority date not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 18 months from the priority date but also in respect of any designated Office in the absence of filing of such demand where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of the designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001 pages 19926 19932 and 19934 as well as the PCT News letter October and November 2001 and February 2002 issues

In practice time limits other than the 30-month time limit will continue to apply for various periods of time in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months or other time limit) Office by Office refer to the PCT Gazette the PCT Newsletter and the PCT Applicant's Guide Volume II National Chapters, all available from WIPO's Internet site at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>

For filing a demand for international preliminary examination, see the PCT Applicant's Guide Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II)

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these limits

The International Bureau of WIPO 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20 Switzerland Facsimile No. (41 22) 740 14.35	Authorized officer J Zahra Telephone No (41 22) 338 91 11
--	---

Eingang CD Patents		
21 Nov 2002		
SB	gesehen	erledigt
41		PCT

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

To

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
-A Patente-
55216 Ingelheim am Rhein
Germany

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

Date of mailing (day/month/year) 15 November 2002 (15 11 02)		
Applicant's or agent's file reference 1/1153-PCT(II) GF/gf		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/EP01/11764	International filing date (day/month/year) 11 October 2001 (11 10 01)	
Priority date (day/month/year) 14 October 2000 (14 10 00)		
Applicant BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		

- 1 The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7) notified each of the following Offices of its election

EP AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR
National AU,BG,CA,CN,DE,GB,IL,JP,KP,KR,MN,NO,PL,RO,RU,SK

- 2 The following Offices have waived the requirement for the notification of their election the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request

AP GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW
EA AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
OA BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
National AE,AG,AL,AM,AT,AZ,BA,BB,BR,BY,BZ,CH,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,EE,
ES,FI,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,
MK,MW,MX,MZ,NZ,PH,PT,SD,SE,SG,SI,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the national phase before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)) as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 38(3)(b) and Rule 74.1)

Some offices have fixed time limits expiring later than the above mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office see Volume II of the PCT Applicant's Guide

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20 Switzerland	Authorized officer Farid ABBOU
Facsimile No (41 22) 740 14.35	Telephone No (41 22) 338 83 38

PCT

ANTRAG

Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird.

Vom Anmeldeamt auszufüllen

Internationales Aktenzeichen

Internationales Anmeldedatum

Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts (falls gewünscht)
(max. 12 Zeichen) 1/1153-PCT(II) GF/gl

Feld Nr. I BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG Neue m-Amino-phenylimino-imidazolidin-Derivate zur Behandlung der Harninkontinenz	
Feld Nr. II ANMELDER ☐ Diese Person ist gleichzeitig Erfinder	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname, bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG D-55216 Ingelheim am Rhein Bundesrepublik Deutschland	Telefonnr 06132/77-2003 Telefaxnr 06132/77-4377 Fernschreiber Registrierungsnr des Anmelders beim Amt.
ERFASST	
Staatsangehörigkeit (Staat) DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat) DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☒ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Feld Nr. III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname, bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.) ESSER, Franz Posener Str. 30 D-55218 Ingelheim am Rhein Bundesrepublik Deutschland	Diese Person ist: ☐ nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ nur Erfinder (Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.) Registrierungsnr des Anmelders beim Amt.
Staatsangehörigkeit (Staat) DE	Sitz oder Wohnsitz (Staat) DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☒ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.	
Feld Nr. IV ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER, ODER ZUSTELLANSCHRIFT	
Die folgende Person wird hiermit bestellt/ist bestellt worden, um für den (die) Anmelder vor den zuständigen internationalen Behörden in folgender Eigenschaft zu handeln als ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname, bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG -A Patente - D-55216 Ingelheim am Rhein Bundesrepublik Deutschland	Telefonnr 06132/77-2003 Telefaxnr 06132/77-4377 Fernschreiber Registrierungsnr des Anwalts beim Amt.
☒ Zustellanschrift: Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und stattdessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben ist.	

Fortsetzung von Feld Nr III WEITERE ANMELDER UND/ODER (WEITERE) ERFINDER	
<i>Wird keines der folgenden Felder benutzt so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden</i>	
Name und Anschrift <i>(Familienname, Vorname bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> POUZET, Pascale Anelle Jane-Josee Ottonenstr 31 D-55218 Ingelheim Bundesrepublik Deutschland	Diese Person ist ☐ nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i> Registrierungsnr des Anmelders beim Amt
Staatsangehörigkeit (Staat) FR	Sitz oder Wohnsitz (Staat) DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift <i>(Familienname, Vorname bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> KITAGAWA, Hisato 5-19-10 Kofudai, Toyono-cho, Toyono-gun JP-Osaka 563-0104 Japan	Diese Person ist ☐ nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i> Registrierungsnr des Anmelders beim Amt
Staatsangehörigkeit (Staat) JP	Sitz oder Wohnsitz (Staat) JP
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift <i>(Familienname, Vorname bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> SAKAI, Kenji 3-3-25 Suimeidai JP-Kawanishi, Hyogo 666-0116 Japan	Diese Person ist ☐ nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i> Registrierungsnr des Anmelders beim Amt
Staatsangehörigkeit (Staat) JP	Sitz oder Wohnsitz (Staat) DE
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
Name und Anschrift <i>(Familienname, Vorname bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben. Der in diesem Feld in der Anschrift angegebene Staat ist der Staat des Sitzes oder Wohnsitzes des Anmelders, sofern nachstehend kein Staat des Sitzes oder Wohnsitzes angegeben ist.)</i> MURAMATSU, Ikunobu 3-18-3 Shibahara, Matsuoka-cho Yoshida-gun JP-Fukui 910-11 Japan	Diese Person ist ☐ nur Anmelder ☐ Anmelder und Erfinder ☒ nur Erfinder <i>(Wird dieses Kästchen angekreuzt, so sind die nachstehenden Angaben nicht nötig.)</i> Registrierungsnr des Anmelders beim Amt
Staatsangehörigkeit (Staat) JP	Sitz oder Wohnsitz (Staat) JP
Diese Person ist Anmelder für folgende Staaten: ☐ alle Bestimmungsstaaten ☐ alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme der Vereinigten Staaten von Amerika ☐ nur die Vereinigten Staaten von Amerika ☐ die im Zusatzfeld angegebenen Staaten	
☐ Weitere Anmelder und/oder (weitere) Erfinder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben	

Feld Nr V BESTIMMUNG VON STAATEN Bitte die entsprechenden Kästchen ankreuzen wenigstens ein Kästchen muß angekreuzt werden.

Die folgenden Bestimmungen nach Regel 4 9 Absatz a werden hiermit vorgenommen

Regionales Patent

- ☒ **AP** ARIPO-Patent GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia LS Lesotho MW Malawi MZ Mosambik, SD Sudan SL Sierra Leone, SZ Swasiland, TZ Vereinigte Republik Tansania, UG Uganda ZW Simbabwe und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Harare-Protokolls und des PCT ist
- ☒ **EA** Eurasisches Patent AM Armenien, AZ Aserbaidschan BY Belarus, KG Kirgisistan KZ Kasachstan, MD Republik Moldau, RU Russische Föderation, TJ Tadschikistan, TM Turkmenistan und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **EP** Europäisches Patent AT Österreich, BE Belgien, CH & LI Schweiz und Liechtenstein CY Zypern, DE Deutschland, DK Dänemark, ES Spanien FI Finnland, FR Frankreich, GB Vereinigtes Königreich, GR Griechenland, IE Irland IT Italien, LU Luxemburg, MC Monaco, NL Niederlande, PT Portugal SE Schweden, TR Türkei und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und des PCT ist
- ☒ **OA** OAPI-Patent BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Zentralafrikanische Republik, CG Kongo CI Côte d'Ivoire, CM Kamerun, GA Gabun, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauretanien, NE Niger SN Senegal, TD Tschad TG Togo und jeder weitere Staat, der Vertragsstaat der OAPI und des PCT ist (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

Nationales Patent (falls eine andere Schutzrechtsart oder ein sonstiges Verfahren gewünscht wird, bitte auf der gepunkteten Linie angeben)

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE Vereinigte Arabische Emirate | ☒ GH Ghana | ☒ MX Mexiko |
| ☒ AG Antigua und Barbuda | ☒ GM Gambia | ☒ MZ Mosambik |
| ☒ AL Albanien | ☒ HR Kroatien | ☒ NO Norwegen |
| ☒ AM Armenien | ☒ HU Ungarn | ☒ NZ Neuseeland |
| ☒ AT Österreich | ☒ ID Indonesien | ☒ PL Polen |
| ☒ AU Australien | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AZ Aserbaidschan | ☒ IN Indien | ☒ RO Rumänien |
| ☒ BA Bosnien-Herzegowina | ☒ IS Island | ☒ RU Russische Föderation |
| ☒ BB Barbados | ☒ JP Japan | |
| ☒ BG Bulgarien | ☒ KE Kenia | ☒ SD Sudan |
| ☒ BR Brasilien | ☒ KG Kirgisistan | ☒ SE Schweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KP Demokratische Volksrepublik Korea | ☒ SG Singapur |
| ☒ BZ Belize | ☒ KR Republik Korea | ☒ SI Slowenien |
| ☒ CA Kanada | ☒ KZ Kasachstan | ☒ SK Slowakei |
| ☒ CH & LI Schweiz und Liechtenstein | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CN China | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TJ Tadschikistan |
| ☒ CO Kolumbien | ☒ LR Liberia | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LS Lesotho | ☒ TR Türkei |
| ☒ CU Kuba | ☒ LT Litauen | ☒ TT Trinidad und Tobago |
| ☒ CZ Tschechische Republik | ☒ LU Luxemburg | ☒ TZ Vereinigte Republik Tansania |
| ☒ DE Deutschland | ☒ LV Lettland | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DK Dänemark | ☒ MA Marokko | ☒ UG Uganda |
| ☒ DM Dominica | ☒ MD Republik Moldau | ☐ US Vereinigte Staaten von Amerika |
| ☒ DZ Algerien | | |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MG Madagaskar | ☒ UZ Usbekistan |
| ☒ EE Estland | ☒ MK Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien | ☒ VN Vietnam |
| ☒ ES Spanien | ☒ MN Mongolei | ☒ YU Jugoslawien |
| ☒ FI Finnland | ☒ MW Malawi | ☒ ZA Südafrika |
| ☒ GB Vereinigtes Königreich | | ☒ ZW Simbabwe |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgien | | |

Kästchen für die Bestimmung von Staaten, die dem PCT nach der Veröffentlichung dieses Formblatts beigetreten sind.

☒ PH Philippinen☐☐☐☐☐

Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den oben genannten Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4 9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der im Zusatzfeld genannten Bestimmungen, die von dieser Erklärung ausgenommen sind. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt. (Die Bestätigung (anschließend der Gebühren) muß beim Anmeldeamt innerhalb der Frist von 15 Monaten eingehen.)

Feld Nr VI

PRIORITÄTSANSPRUCH

Die Priorität der folgenden früheren Anmeldung(en) wird hiermit in Anspruch genommen

Anmeldedatum der früheren Anmeldung (Tag/Monat/Jahr)	Aktenzeichen der früheren Anmeldung	Ist die frühere Anmeldung eine-		
		nationale Anmeldung Staat	regionale Anmeldung * regionales Amt	internationale Anmeldung Anmeldeamt
Zeile (1) 14 Oktober 2000 (14 10 2000)	100 51 005 1	DE		
Zeile (2)				
Zeile (3)				
Zeile (4)				
Zeile (5)				

☐ Weitere Prioritätsansprüche sind im Zusatzfeld angegeben

Das Anmeldeamt wird ersucht, eine beglaubigte Abschrift der oben bezeichneten früheren Anmeldung(en) zu erstellen und dem internationalen Büro zu übermitteln (nur falls die frühere Anmeldung(en) bei dem Amt eingereicht worden ist (sind), das für die Zwecke dieser internationalen Anmeldung Anmeldeamt ist)

☐ sämtliche Zeilen ☐ Zeile (1) ☐ Zeile (2) ☐ Zeile (3) ☐ Zeile (4) ☐ Zeile (5) ☐ weitere siehe Zusatzfeld

* Falls es sich bei der früheren Anmeldung um eine ARIPO-Anmeldung handelt, geben Sie mindestens einen Staat an, der Mitgliedstaat der Pariser Verbandsübereinkunft zum Schutz des gewerblichen Eigentums oder Mitglied der Welthandelsorganisation ist und für den oder das die frühere Anmeldung eingereicht wurde.

Feld Nr VII

INTERNATIONALE RECHERCHENBEHÖRDE

Wahl der internationalen Recherchenbehörde (ISA) (falls zwei oder mehr als zwei internationale Recherchenbehörden für die Ausführung der internationalen Recherche zuständig sind, geben Sie die von Ihnen gewählte Behörde an, der Zweibuchstaben-Code kann benutzt werden)

ISA /

Antrag auf Nutzung der Ergebnisse einer früheren Recherche, Bezugnahme auf diese frühere Recherche (falls eine frühere Recherche bei der internationalen Recherchenbehörde beantragt oder von ihr durchgeführt worden ist)

Datum (Tag/Monat/Jahr)

Aktenzeichen

Staat (oder regionales Amt)

Feld Nr VIII

ERKLÄRUNGEN

Die Felder Nr VIII (i) bis (v) enthalten die folgenden Erklärungen (Kreuzen Sie unten die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte für jede Erklärung deren Anzahl an)

Anzahl der Erklärungen

☐ Feld Nr VIII (i)

Erklärung hinsichtlich der Identität des Erfinders

☐ Feld Nr VIII (ii)

Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, ein Patent zu beantragen und zu erhalten

☐ Feld Nr VIII (iii)

Erklärung hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, zum Zeitpunkt des internationalen Anmeldedatums, die Priorität einer früheren Anmeldung zu beanspruchen

☐ Feld Nr VIII (iv)

Erfindererklärung (nur im Hinblick auf die Bestimmung der Vereinigten Staaten von Amerika)

☐ Feld Nr VIII (v)

Erklärung hinsichtlich unschädlicher Offenbarungen oder Ausnahmen von der Neuheitschädlichkeit

Feld Nr IX KONTROLLISTE, EINREICHUNGSSPRACHE		
Diese internationale Anmeldung enthält	Dieser internationalen Anmeldung liegen die folgenden Unterlagen bei (kreuzen Sie die entsprechenden Kästchen an und geben Sie in der rechten Spalte jeweils die Anzahl der beiliegenden Exemplare an)	Anzahl
(a) die folgende Anzahl an Blättern Papier		
Antrag (inklusive Erklärungsblätter)	5	
Beschreibung (ohne Sequenzprotokollteil)	22	
Ansprüche	5	
Zusammenfassung	1	
Zeichnungen		
Tellanzahl	33	
Sequenzprotokollteil der Beschreibung (Anzahl der Blätter sowohl auf Papier eingereicht wird, unabhängig davon, ob zusätzlich auch in computerlesbarer Form eingereicht wird)		
Gesamtanzahl	33	
(b) Sequenzprotokollteil der Beschreibung in computerlesbarer Form eingereicht		
(i) ☐ ausschließlich in dieser Form (nach Abschnitt 801(a)(i))		
(ii) ☐ zusätzlich zur Einreichung auf Papier (nach Abschnitt 801(a)(ii))		
Art und Anzahl der Datenträger (Diskette CD-ROM, CD-R oder sonstige), auf denen der Sequenzprotokollteil enthalten ist (zusätzlich eingereichte Kopien unter Punkt 9(ii) in der rechten Spalte angeben)		
	(i) ☐ Kopie ausschließlich für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter (und nicht als Teil der internationalen Anmeldung)	
	(ii) ☐ (nur falls Feld (b)(i) oder (b)(ii) in der linken Spalte angekreuzt wurde) zusätzliche Kopien einschließlich, soweit zutreffend, einer Kopie für die Zwecke der internationalen Recherche nach Regel 13ter	
	(iii) ☐ zusammen mit entsprechender Erklärung, daß die Kopie(n) mit dem in der linken Spalte aufgeführten Sequenzprotokollteil identisch ist (sind)	
	10 ☐ Sonstige (einzeln auflisten)	
Abbildung der Zeichnungen, die mit der Zusammenfassung veröffentlicht werden soll (Nr.)	Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wird	Deutsch
Feld Nr X UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, DES ANWALTS ODER DES GEMEINSAMEN VERTRETERS		
Der Name jeder unterschreibenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht eindeutig aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterschreibt.		
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG		
ppa/ I.A.		
		
		
Dr. Kläs Dr. Fuchs		

Vom Anmeldeamt auszufüllen	
1 Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	2 Zeichnungen ☐ eingegangen. ☐ nicht eingegangen
3 Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingegangener Unterlagen oder Zeichnungen zur Vervollständigung dieser internationalen Anmeldung	
4 Datum des fristgerechten Eingangs der angeforderten Richtigstellungen nach Artikel 11(2) PCT	
5 Internationale Recherchenbehörde (falls zwei oder mehr zuständig sind) ISA /	6 ☐ Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben

Vom Internationalen Büro auszufüllen	
Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro.	

Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.

IPEA/ EP

PCT

ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens
Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird und benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten (soweit nichts anderes angegeben)

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

Bezeichnung der IPEA	Eingangsdatum des ANTRAGS
----------------------	---------------------------

Feld Nr I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1153-PCT(II)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/11764	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11 Oktober 2001	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr) 14 Oktober 2000	
Bezeichnung der Erfindung Neue m-Amino-phenylimino-Imidazolidin-Derivate zur Behandlung der Harninkontinenz		ERFASST	
Feld Nr II ANMELDER			
Name und Anschrift. (Familienname, Vorname, bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG 55216 Ingelheim am Rhein DE		Telefonnr 06132-77 2003 Telefaxnr 06132-77 4377 Fernschreiber.. Registrierungs- des Anmelders beim Amt:	
Staatsangehörigkeit (Staat). DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat) DE	
Name und Anschrift. (Familienname, Vorname, bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) ESSER, Franz Posener Str 30 D-55218 Ingelheim am Rhein DE			
Staatsangehörigkeit (Staat) DE		Sitz oder Wohnsitz (Staat) DE	
Name und Anschrift. (Familienname, Vorname, bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.) POUZET, Pascale Anelle Jane-Josée Kappenzipfel 4 D-88400 Biberach/Riss DE			
Staatsangehörigkeit (Staat) FR		Sitz oder Wohnsitz (Staat). DE	
☒ Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben			

34

Fortsetzung von Feld Nr II ANMELDER	
Wird keines der folgenden Felder benutzt so sollte dieses Blatt dem Antrag nicht beigelegt werden.	
Name und Anschrift (Familienname, Vorname, bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)	
KITAGAWA, Hisato 5-19-10 Kofudai, Toyono-cho, Toyono-gun JP-Osaka 563-0104 Japan	
Staatsangehörigkeit (Staat)	Sitz oder Wohnsitz (Staat)
JP	JP
Name und Anschrift (Familienname, Vorname, bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)	
SAKAI, Kenji 3-3-25 Sulmeidai JP-Kawanishi, Hyogo 666-0116 Japan	
Staatsangehörigkeit (Staat)	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
JP	JP
Name und Anschrift (Familienname, Vorname, bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)	
MURAMATSU, Ikunobu 3-18-3 Shibahara, Matsuoka-cho Yoshida-gun JP-Fukui 910-1134 Japan	
Staatsangehörigkeit (Staat)	Sitz oder Wohnsitz (Staat)
JP	JP
Name und Anschrift (Familienname, Vorname, bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)	
Staatsangehörigkeit (Staat)	Sitz oder Wohnsitz (Staat)
☐ Weitere Anmelder sind auf einem zusätzlichen Fortsetzungsblatt angegeben	

Feld Nr III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER, ODER ZUSTELLANSCHRIFT

Die folgende Person ist ☐ Anwalt ☐ gemeinsamer Vertreter

und ☐ ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.

☐ wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.

☐ wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

Name und Anschrift *(Familienname, Vorname, bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG
Bingerstr 173
55216 Ingelheim am Rhein
DE

Telefonnr
06132/77-2003

Telefaxnr
06132/77-4377

Fachschriftnr

Registrierungs- des Anwalts beim Amt

☒ **Zustellanschrift** Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

Feld Nr IV GRUNDLAGE DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG**Erklärung betreffend Änderungen ***

1 Der Anmelder wünscht, daß die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage

☐ der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung
der Beschreibung ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

der Patentansprüche ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 19
(ggf zusammen mit Begleitschreiben)
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34

der Zeichnungen ☐ in der ursprünglich eingereichten Fassung
☐ unter Berücksichtigung der Änderungen nach Artikel 34
aufgenommen wird.

2 ☐ Der Anmelder wünscht, daß jegliche nach Artikel 19 eingereichte Änderung der Ansprüche als überholt angesehen wird.

3 ☐ Der Anmelder wünscht, daß der Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufgeschoben wird, sofern die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69 I Absatz d). *(Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)*

* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen, wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

Sprache für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung **Deutsch**

☒ dies ist die Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht wurde

☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht wurde

☐ dies ist die Sprache der Veröffentlichung der internationalen Anmeldung.

☐ dies ist die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht wurde/wird.

Feld Nr V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN

Der Anmelder benennt hiermit als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten *(das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II gebunden sind)*

mit Ausnahme der folgenden Staaten, die der Anmelder nicht benennen möchte:

Blatt Nr 4

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/11764

Feld Nr VI KONTROLLISTE

Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung in der in Feld Nr IV angegebenen Sprache bei

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

		erhalten	nicht erhalten
1 Übersetzung der internationalen Anmeldung	Blätter	☐	☐
2 Änderungen nach Artikel 34	Blätter	☐	☐
3 Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) der Änderungen nach Artikel 19	Blätter	☐	☐
4 Kopie (oder, falls erforderlich, Übersetzung) einer Erklärung nach Artikel 19	Blätter	☐	☐
5 Beglentschreiben	Blätter	☐	☐
6 Sonstige (einzeln auflühren)	Blätter	☐	☐

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei

- | | |
|--|---|
| 1 ☒ Blatt für die Gebührenberechnung | 5 ☐ Begründung für das Fehlen einer Unterschrift |
| 2 ☐ Original einer gesonderten Vollmacht | 6 ☐ Sequenzprotokoll in computerlesbarer Form |
| 3 ☐ Original einer allgemeinen Vollmacht | 7 ☐ sonstige (einzeln auflühren) |
| 4 ☐ Kopie der allgemeinen Vollmacht, Aktenzeichen (falls vorhanden) | |

Feld Nr VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETERS

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet

BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG

ppa

IV

Dr Kompter

Dr Fuchs

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

- Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS
- Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60 I Absatz b
- ☐ Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum Punkt 4 und Punkt 5, unten, finden keine Anwendung ☐ Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet
- ☐ Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5
- ☐ Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

32

Absender MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An		
BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG Bingerstr 173 55216 Ingelheim am Rhein ALLEMAGNE		
Eingang CD Patents 12 Nov 2002		
SB	gesehen	erledigt
<i>GF</i>	<i>LM</i>	

PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN
PRÜFUNGSBERICHTS
(Regel 71.1 PCT)

Absenddatum (Tag/Monat/Jahr)	11 11 2002
---------------------------------	------------

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1153-PCT(II)

WICHTIGE MITTEILUNG

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/11784
--

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11/10/2001

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14/10/2000
--

Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al
--

- 1 Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt
- 2 Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt
- 3 Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln

4 ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information)

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzulernen.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Über die Entscheidung, ob die beanspruchte Erfindung patentfähig ist oder nicht, kann jedes ausgewählte Amt Kriterien aufstellen, die zusätzlich zu oder abweichend von denen sind, die dem internationalen vorläufigen Prüfungsbericht zugrundeliegen (siehe Artikel 27 (5), 33 (5)). Zusätzliche Kriterien können z.B. einschließen Ausnahmen von der Patentierbarkeit, Erfordernisse für die Offenbarung der Erfindung sowie Klarheit und Stützung der Ansprüche.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel +49 89 2399 0 Tlx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 4485	Bevollmächtigter Bediensteter Ambrosia, J R Tel +49 89 2399-8012	
--	--	---

58

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLAUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 1/1153-PCT(II)	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/11764	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 11/10/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 14/10/2000
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D233/50		
Anmelder BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG et al		

1 Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt

2 Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts

☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei, dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70 16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT)

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit, Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 03/05/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 11.11.2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde Europäisches Patentamt D-80289 München Tel. +49 89 2399 0 Tx. 523656 epmu d Fax +49 89 2399 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Menegaki, F Tel. Nr. +49 89 2399 8277



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/11764

1 Grundlage des Berichts

- 1 Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70 16 und 70 17):* Beschreibung, Seiten

1-22 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr

1-18 ursprüngliche Fassung

- 2 Hinsichtlich der Sprache Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache zur Verfügung bzw wurden in dieser Sprache eingereicht, dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23 1(b))
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48 3(b))
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55 2 und/oder 55.3)

- 3 Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt

- 4 Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen

- ☐ Beschreibung, Seiten
- ☐ Ansprüche, Nr
- ☐ Zeichnungen, Blatt

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/11764

- 5 ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70 2(c))

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen, sie sind diesem Bericht beizufügen)

6 Etwaige zusätzliche Bemerkungen

III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

- 1 Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

- ☐ die gesamte Internationale Anmeldung
- ☒ Ansprüche Nr 18

Begründung

- ☒ Die gesamte Internationale Anmeldung, bzw die obengenannten Ansprüche Nr 18 beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine Internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht *(genaue Angaben)*
siehe Beiblatt
- ☐ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen *(machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben)* oder die obengenannten Ansprüche Nr sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte *(genaue Angaben)*
- ☐ Die Ansprüche bzw die obengenannten Ansprüche Nr sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte
- ☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt
- 2 Eine sinnvolle Internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht.
- ☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw entspricht nicht dem Standard
- ☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw entspricht nicht dem Standard

V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit, Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1 Feststellung

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/11764

Neuheit (N)	Ja	Ansprüche	1-18
	Nein	Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja	Ansprüche	
	Nein	Ansprüche	1-18
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja	Ansprüche	1-17
	Nein	Ansprüche	

2 Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

III) Anspruch 18 bezieht sich auf eine Methode zur Behandlung des tienschen/menschlichen Körpers, und daher ist keine vorläufige Prüfung erforderlich 67 1(IV) PCT) 2) Für die Bewertung vom derzeitigen Anspruch 18, im Hinblick auf die gewerbliche Anwendbarkeit seines Gegenstandes, enthält der PCT keine einheitlichen Kriterien Die Patentierbarkeit nach Nationalen Patentgesetzen kann noch von der Formulierung der Ansprüche abhängen Das EPA beispielsweise erkennt Gegenstände von Ansprüchen, die auf die Verwendung einer Verbindung in einer medizinischen Behandlung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an, hingegen gewährt es Ansprüche, die auf eine bekannte Verbindung zur ersten Verwendung in einer medizinischen Behandlung, oder die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Behandlung gerichtet sind

V) In bezug auf den Internationalen Recherchenbericht, sowie auch auf den von der Anmeldern, in der Beschreibung zitierten Stand der Technik, unterscheiden sich die beanspruchten Verbindungen (I)/(II), gemäß Anspruch 15, von Dok (D2) EP-A-81924, (D3) DE-A-2806811 dann, daß die m-Aminogruppe unterschiedlich substituiert ist (D1) WO 96/32939, insbesondere die überlappenden Bereiche der bevorzugten Substituentendefinitionen auf S 5 unten, unterscheiden sich aufgrund der vorliegenden Definition von R¹, verglichen mit R¹=H, Me darin, bzw aufgrund des Disclaimers im vorliegenden Anspruch 1 Die Voraussetzungen von Artikel 33(2) PCT werden somit für Ansprüche 1-14 und 15-18 als erfüllt angesehen

Die Erfindung besteht in der Verwendung der Verbindungen der Formel (I)/(II) zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung der Ham-/Stessinkontinenz Dok (D1) beschreibt eine ähnliche Aktivität Die Anmeldern hat in der Beschreibung keinen überraschenden Effekt gegenüber dem nächsten Stand der Technik (D1) gezeigt Ferner wird darauf hingewiesen, daß die vorliegenden Verbindungen (I)/(II) kein gemeinsames strukturelles Merkmal gegenüber (D1) aufweisen, worauf eine eventuell verbesserte Aktivität zurückgeführt werden konnte Daraus ergibt sich zusätzlich die Frage, ob alle Verbindungen der Formel (I)/(II) die der Anmeldung zugrundeliegende Aufgabe auch lösen, bzw die erwünschte Aktivität zeigen Die Voraussetzungen von Artikel 33(3) PCT werden somit für Ansprüche 1-14 und 15-18 als nicht erfüllt angesehen

Schließlich wird noch auf die fehlende Reaktionsfolge in der Beschreibung, S 14, bzw im Verfahrensanspruch 17 hingewiesen, die nur implizit durch Rückbezug auf (D1) erwähnt wird

8
13

Nuevos derivados de m-amino-fenil-imino-imidazolidina para el tratamiento de la incontinencia de orina

La presente invención se refiere a derivados de m-amino-fenilimino-imidazolidina con un nuevo patrón de sustituyentes en el anillo de fenilo, a al uso de derivados de m-amino-fenilimino-imidazolidina para la preparación de medicamentos, en especial para el tratamiento de la incontinencia de orina, y a procedimientos de preparación de los mismos

Estado de la técnica

Los compuestos descritos en el contexto de la presente invención pertenecen a la clase de las m-amino-fenilimino-imidazolidinas. Por el estado de la técnica se conocen compuestos similares

Así, por ejemplo, el documento EP-A-0 236 636 describe, entre otros, derivados de m-amino-fenilimino-imidazolidinas con una función amino primaria en posición 3 y su uso como agentes hemostáticos. Derivados de clonidina de este tipo se mencionan también en los documentos EP-A-0 070 084, EP-A-0 081 923, EP-A-0 117 102, EP-A-0 149 140, DE-A-2806811 o DE-A-2854659

Adicionalmente, los documentos US-A-4587257 y EP-A-0081924 describen derivados de m-amino-fenilimino-imidazolidina con función amino primaria o acetilada, que se pueden utilizar en oftalmología. Biochem Pharmacol 32 (12) (1983) 1933-1940 describe, en un contexto diferente, entre otros 2-(3-amino-2,6-diclorofenilimino)-imidazolidina. El documento US-A-4287201 describe, por ejemplo, la 2-(3-dietilamino-2-metilfenilimino)-imidazolidina para incrementar la producción de huevos de gallina. El documento WO 95/19968 da a conocer, entre otros, derivados de aminofeniliminoimidazol que, como agonistas alfa 2, se

utilizan en anestesia, en el tratamiento de dolores, hipertensión sanguínea, hiperglucemia o como somníferos

El documento WO 96/32939, al que se también se hace referencia aquí en su totalidad, describe fenilimino-
5 imidazoles, entre otros aquellos en los que el anillo de fenilo contiene en posición meta con respecto a la función imino una amina primaria o terciaria, una amida o una imida. Los compuestos allí descritos actúan como agonistas alfa-1L y, debido a esta propiedad, pueden ser utilizados
10 ventajosamente en el tratamiento de la incontinencia de orina.

Por incontinencia se entiende una evacuación involuntaria de orina, es decir una debilidad de la vejiga. A las distintas formas de manifestación de la incontinencia
15 de orina pertenecen la incontinencia por urgencia (en inglés Urge-Incontinence), la incontinencia refleja, la incontinencia por rebosamiento y la incontinencia por estrés o sobrecarga. Las incontinencia por sobrecarga o la incontinencia por estrés representan las formas más
20 frecuentes de incontinencia de orina. Afectan especialmente a mujeres con partos más o menos complicados. La razón de ello radica en que mediante la gestación y el parto se puede producir fácilmente un debilitamiento del suelo de la pelvis. Otras causas de incontinencia pueden ser, por
25 ejemplo, trastornos de la innervación del suelo de la pelvis, una uretra excesivamente corta, de tipo congénito, o una lesión del esfínter.

El uso de agonistas alfa-1L en el tratamiento de la incontinencia de orina resulta ventajoso, porque estos
30 agonistas actúan de forma selectiva sobre los adrenoreceptores de la vejiga y ejercen así una influencia decisiva sobre la tonificación de la uretra, sin influir de forma significativa sobre el sistema cardiocirculatorio.

En el estado de la técnica se discute desde hace
35 tiempo la posibilidad de utilizar derivados de imidazol para el tratamiento de la incontinencia. Sorprendentemente, se encuentran en este caso igualmente opiniones que apuntan

YJ-

a que algunos derivados de imidazol pueden oponerse a la debilidad vesical, en tanto que otros autores observan un efecto aparentemente opuesto, es decir que tales sustancias pueden facilitar la oclusión de la vejiga. Por su parte, otros autores informan en parte sobre las mismas sustancias, afirmando que no parecen ejercer efecto alguno sobre la función vesical.

En este sentido, se informa de que los agonistas alfa 2, tales como clonidina, ejercerían un efecto positivo sobre la incontinencia nocturna (Urology, 43 (3) (1994) 324-327). Por otra parte, precisamente para clonidina, existe la observación contraria de que esta sustancia podría incluso estimular la incontinencia (Clin Biol Res 78 (198) 101-103). En Jpn J Pharmacol 58 (4) (1992) 339-346 se manifiesta una observación semejante. Los autores consideran que clonidina no ejerce una influencia clara sobre la función vesical, si bien las fenil-etanol-aminas tales como, por ejemplo, la fenilefrina semejante a la adrenalina, Midodrina o ST 1059, serían todas ellas agonistas alfa 1. También el documento EP-A-0 416 841 se ocupa de la influencia de agonistas alfa sobre la función vesical. En dicho documento se describe que se podrían utilizar sustancias bloqueadoras del adrenoceptor alfa 1 para tratar la oclusión vesical. También las observaciones de acuerdo con el documento US-A-4 226 773 señalan en esa dirección. Según este documento, se pueden utilizar derivados de pirrazolil-imino-imidazol para potenciar la evacuación de orina. Asimismo, se pueden utilizar otros imidazoles alfa 1 adrenérgicos tales como, por ejemplo, tiofen-pirroles, para el tratamiento de la incontinencia de orina (documento EP-A-0 599 697).

Estas diferentes observaciones del estado de la técnica llevan a la conclusión de que, hasta la fecha, no existe ninguna posibilidad de predecir la influencia de derivados de imidazol sobre la función vesical.

Descripción de la invención

Los compuestos a los que se puede recurrir para el
tratamiento de la incontinencia de orina no sólo deben
poseer una actividad suficiente, sino que, además, deben
5 mostrar el menor número posible de efectos secundarios En
otras palabras, los compuestos deberían actuar de la forma
más selectiva posible únicamente sobre la vejiga Entre los
efectos secundarios indeseados se incluye, entre otros, una
influencia negativa sobre el sistema cardiocirculatorio
10 Para un tratamiento especialmente eficaz de la
incontinencia de orina son de particular importancia
también la biodisponibilidad de las sustancias y su
metabolismo La biodisponibilidad debería ser lo mayor
posible y el metabolismo debería ser de forma que las
15 sustancias, por una parte, no se degraden demasiado
rápidamente y, por otra parte, no formen compuestos tóxicos
o de otro tipo que tengan propiedades farmacológicas
indeseadas en este contexto

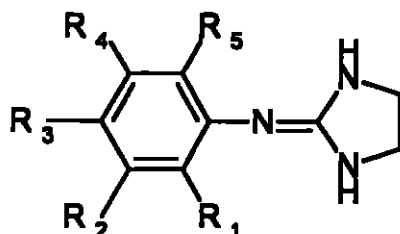
Por consiguiente, una misión de la presente invención
20 es encontrar nuevos agonistas alfa-1L de la clase de las
fenilimino-imidazolidinas que, en su acción, sean iguales o
parecidos a los compuestos conocidos por el estado de la
técnica, actúen selectivamente sobre la vejiga sin influir
de forma sustancial sobre el sistema cardiocirculatorio y
25 exhiban, en relación con la biodisponibilidad o
metabolismo, mejores propiedades

Sorprendentemente, se ha encontrado que las m-amino-
fenilimino-imidazolidinas mencionadas en la reivindicación
principal 1 satisfacen la misión de la presente invención
30 y, por lo tanto, resultan especialmente adecuadas para el
tratamiento de la incontinencia de orina Para la
utilización de estos compuestos en relación con la
incontinencia de orina es decisivo, por una parte, que el
grupo amino sea una amina terciaria y, por otra parte, que
35 las restantes posiciones del anillo de fenilo estén
sustituídas de una forma determinada

Descripción detallada de la invención

Para la preparación de medicamentos para el tratamiento de la incontinencia urinaria se utilizan, de acuerdo con la invención, derivados de m-amino-fenilimino-2-imidazolidina de la fórmula general I

FÓRMULA I



10

con

R₁ F, Cl, Br, CH₂F, CF₂H o CF₃,

R₂ NR₆R₇, con

R₆ Me, Et, Pr o iPr

15

R₇ Me, Et o Pr,

R₃, R₄, R₅ son, en cada caso independientemente uno de otro, H, Me, F, Cl, Br, CH₂F, CF₂H y/o CF₃

y para el caso de que R₄ sea Me, F, Cl, Br o CF₃, entonces R₁ es adicionalmente también H o Me

20

CH₂F o CF₂H es menos preferido como sustituyente para

R₁

En ese caso, significan Me metilo, CF₃ trifluorometilo, CH₂F fluorometilo, CF₂H difluorometilo, Et etilo, Pr propilo, iPr isopropilo, H hidrogeno, F flúor, Cl cloro, Br Bromo y N representa nitrógeno

25

Entre los compuestos de la fórmula estructural antes mostrada se prefieren compuestos de la fórmula I, en los que

30

R₁ F, Cl, Br o CF₃

R₂ NR₆R₇, con

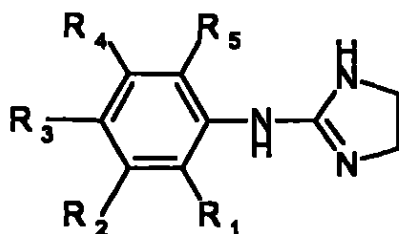
R₆ Me o Et,

- R_7 Me o Et y
- R_3, R_4, R_5 son, en cada caso independientemente uno de otro, H, F, Cl, Br y/o CF_3
- Igualmente preferidos son aquellos compuestos de la
- 5 fórmula I en los que R_1 puede ser adicionalmente también H o Me, cuando R_4 es F, Cl, Br, CF_3
- Especialmente preferidos son los compuestos de la fórmula I, en los que
- R_1 Me,
- 10 R_2 NR_6R_7 , con
- R_6 Me o Et, preferentemente Me,
- R_7 Me o Et, preferentemente Me
- R_3 H, F, Br o CF_3 ,
- R_4 Cl, Br o CF_3 ,
- 15 R_5 H, Br o CF_3
- y/o cuando
- R_1 Cl, Br o CF_3
- entonces
- R_4 H
- 20 Se prefieren más especialmente los compuestos de la fórmula I con
- R_1 Me
- R_2 NR_6R_7 , con
- R_6 Me,
- 25 R_7 Me,
- R_3 H, F, preferentemente H,
- R_4 Cl o Br,
- R_5 H o Br
- y/o cuando
- 30 R_1 Cl o Br,
- entonces
- R_4 H

Los compuestos representados por la fórmula I pueden

35 estar presentes en equilibrio tautomérico con los derivados de m-amino-anilino-2-imidazolidina de la fórmula II

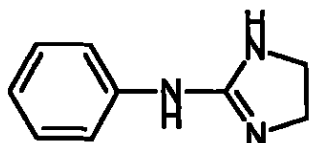
FÓRMULA II



5 en donde las definiciones de los radicales R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son idénticas a las de los compuestos anteriormente mencionados de la fórmula I y las preferencias citadas Por lo tanto, la presente invención se refiere también a los compuestos incluidos en la fórmula
10 general II, en los que los radicales R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 se encuentran dentro del marco de definiciones mencionado en la fórmula I Lo mismo es válido para los intervalos preferidos mencionados bajo la fórmula I

Los compuestos incluidos en los marcos de definición
15 de las fórmulas I y II son igualmente preferidos, pero independientes entre sí

En relación con la nomenclatura utilizada en el contexto de la presente invención, cabe señalar que bajo el término "fen-1'-il-2-imidazolidina" se deben entender
20 compuestos con el siguiente elemento estructural



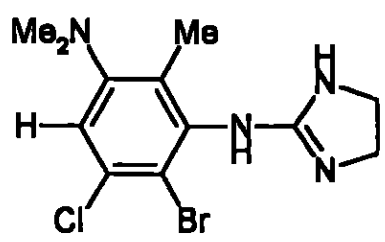
Es decir, los átomos del anillo de imidazol se numeran
25 con 1, 2, 3, etc, en donde a un átomo de nitrógeno se asigna el número 1 y al otro átomo de nitrógeno, el número 3 En consecuencia, el grupo imino está unido al átomo de carbono, al que se asigna la cifra 2 Los átomos del anillo de fenilo se numeran con 1', 2', 3', etc en donde el átomo

de carbono del anillo de fenilo, que está unido al grupo imino, se designará siempre como 1'

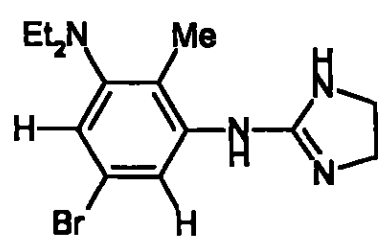
Se debe mencionar expresamente que los correspondientes tautómeros según la fórmula general II se
5 entienden de la misma forma, aun cuando no se mencione de forma expresa. Lo mismo es válido para todos los derivados de m-amino-anilino-2-imidazolidina mencionados en el contexto de la presente invención.

Como representación de la totalidad de los compuestos
10 incluidos bajo la formula general I ó II se mencionan a continuación a modo de ejemplo algunas m-dialquilamino-fen-1'-il-2-imidazolidinas

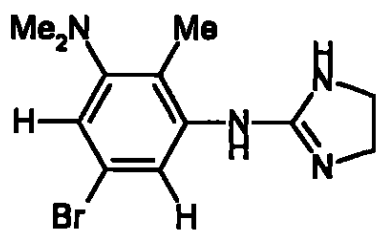
2'-bromo-3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-
15 iminoimidazolidina 1, preferentemente como hidrocloreuro



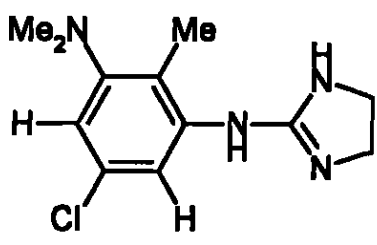
20 3'-bromo-5'-diethylamino-6'-methyl-fen-1'-il-2-imino-
imidazolidina 2, preferentemente como hidrocloreuro,



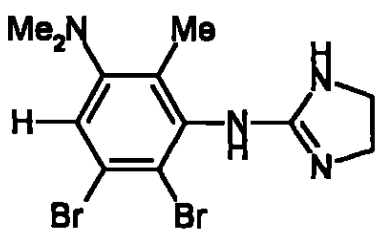
25 3'-bromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-imino-
imidazolidina 3, preferentemente como base libre,



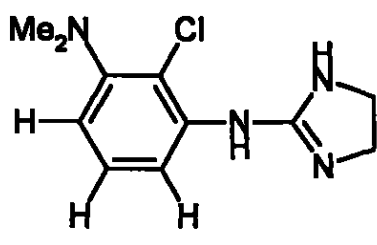
3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-imino-
5 imidazolidina 4, preferentemente como hidrocloreuro,



10 2'-3'-dibromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-imino-
imidazolidina 5, preferentemente como base libre,

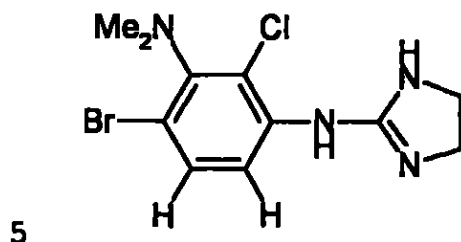


15 2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina 6,
preferentemente como base libre,



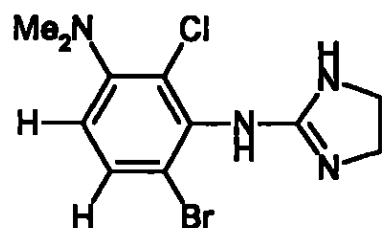
20

4'-bromo-2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-il-2-imino-imidazolidina 7, preferentemente como base libre,



2'-bromo-6'-cloro-5'-dimetilamino-fen-1'-il-2-imino-imidazolidina 8,

10



5'-bromo-2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-il-2-imino-imidazolidina 9,

15 2'-bromo-5'-dimetilamino-6'-fluoro-fen-1'-il-2-imino-imidazolidina 10,

3'-cloro-6'-fluoro-5'-dimetilamino-fen-1'-il-2-imino-imidazolidina 11,

20 3'-cloro-4'-fluoro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-imino-imidazolidina 12,

6'-cloro-3'-fluoro-5'-dimetilamino-fen-1'-il-2-imino-imidazolidina 13,

4'-cloro-3'-fluoro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-imino-imidazolidina 14,

25 3'-6'-dicloro-5'-dimetilamino-fen-1'-il-2-imino-imidazolidina 15,

3'-4'-dicloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-imino-imidazolidina 16,

3'-4'-difluoro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-11-2-imino-imidazolidina 17,

3'-6'-difluoro-5'-dimetilamino-fen-1'-11-2-imino-imidazolidina 18,

5 5'-dimetilamino-6'-metil-2'-trifluorometil-fen-1'-11-2-iminoimidazolidina 19,

5'-dimetilamino-6'-metil-3'-trifluorometil-fen-1'-11-2-iminoimidazolidina 20

10 De ellos, se prefieren

2'-bromo-3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-11-2-iminoimidazolidina 1,

15 3'-bromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-11-2-imino-imidazolidina 2,

3'-bromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-11-2-imino-imidazolidina 3,

3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-11-2-imino-imidazolidina 4,

20 2'-3'-dibromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-11-2-imino-imidazolidina 5,

2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-11-2-iminoimidazolidina 6,

4'-bromo-2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-11-2-imino-imidazolidina 7,

25 2'-bromo-6'-cloro-5'-dimetilamino-fen-1'-11-2-imino-imidazolidina 8,

5'-bromo-2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-11-2-imino-imidazolidina 9,

y sus sales farmacológicamente aceptables, especialmente

30 los hidroccloruros

Se prefieren especialmente

2'-bromo-3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-11-2-iminoimidazolidina 1,

35 3'-bromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-11-2-imino-imidazolidina 3,

3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-imino-
imidazolidina 4,
2'-3'-dibromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-imino-
imidazolidina 5 y sus sales farmacológicamente aceptables,
5 especialmente los hidroccloruros

La más especialmente preferida es
3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-imino-
imidazolidina 4 y sus sales farmacológicamente aceptables,
10 especialmente el hidroccloruro

Otro aspecto de la presente invención se refiere a
compuestos de las fórmulas generales I y/o II antes
mencionadas y a sus sales farmacológicamente compatibles
con los radicales R₁ a R₅ en todas las definiciones
15 mencionadas, así como a medicamentos que contienen estos
compuestos

En el marco de la presente invención, entre todos los
compuestos mencionados no solamente se quieren dar a
entender las bases libres, sino también las respectivas
20 sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables
Ácidos adecuados para ello pueden ser tanto de naturaleza
inorgánica como orgánica

Como ejemplos de ácidos adecuados pueden citarse
ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico,
25 ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido
láctico, ácido acético, ácido propiónico, ácido málico,
ácido succínico, aminoácidos, en especial ácido glutámico o
ácido aspártico, ácidos de hidratos de carbono y ácidos
derivados de hidratos de carbono Sales de este tipo pueden
30 ser importantes tanto para la preparación galénica,
aumentar la estabilidad, en especial la estabilidad a largo
plazo del compuesto y/o conducir a un incremento de la
biodisponibilidad Se prefieren las sales de hidroccloruro,
monohidroccloruro o dihidroccloruro en función de los
35 compuestos Lo mismo es válido para los compuestos
preferidos

Tal como ya se ha mencionado al comienzo, en el marco de la presente invención, los compuestos citados se distinguen, frente a los conocidos por el estado de la técnica, por sus propiedades farmacológicas, en especial en lo que respecta a la biodisponibilidad y/o su metabolismo. De ahí resulta evidente que se prefieran muy en especial aquellos compuestos que presenten una elevada eficacia y biodisponibilidad con una escasa degradación metabólica. Otra característica importante para la elección de compuestos especialmente adecuados para el tratamiento de la incontinencia de orina, es la selectividad con la que el correspondiente compuesto actúa sobre la función vesical, sin influir de forma decisiva sobre otras funciones corporales, sobre todo el sistema cardiocirculatorio.

En el marco de la presente invención los citados compuestos y sus sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables pueden prepararse en formulaciones farmacéuticas adecuadas. Tales preparaciones incluyen todas las formulaciones adecuadas para ser utilizadas en medicina. Entre ellas se incluyen, por ejemplo, soluciones, suspensiones, aerosoles, polvos, comprimidos, grageas, supositorios, cremas, etc.

Los compuestos según la invención, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente compatibles y/o las preparaciones farmacéuticas que los contienen se pueden utilizar clínicamente para el tratamiento de enfermedades, en especial enfermedades de la vejiga, sobre todo en el caso de incontinencia de orina. Principalmente, se prefiere el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento de la incontinencia por estrés.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a procedimientos para la preparación de los citados compuestos, sus sales por adición de ácidos farmacológicamente aceptables y/o preparaciones farmacéuticas, así como al uso de los compuestos descritos para la preparación de otros derivados farmacológicamente más activos de los mismos.

Ejemplos

1 Biodisponibilidad

5 Para la determinación de la biodisponibilidad, se
administraron por vía oral las sustancias de ensayo a un
grupo de 8 ratas machos en ayunas. Como referencia, se
administraron por vía intravenosa las sustancias de ensayo
a un segundo grupo idéntico. Se extrajeron muestras de en
10 cada caso 1 ml de sangre a los animales de ambos grupos en
períodos definidos después de la administración (10
minutos, 30 minutos, 1 hora, 2 horas y 4 horas y, a los
animales del grupo de vía oral, adicionalmente después de 6
horas). Las muestras de sangre de cada grupo se mezclaron
15 (8 ml). A partir del plasma se calculó por HPLC
(cromatografía líquida de alto rendimiento) según métodos
convencionales, tras posterior procesamiento, el contenido
en las correspondientes sustancias de ensayo en sangre para
el período correspondiente, estableciendo la relación para
20 los dos grupos.

Resultados

Compuesto	Biodisponibilidad
4 Hidrocloreuro	11%
5 Dihidrocloreuro	0,8%

25 2 Metabolismo

 Para la determinación del metabolismo se dejó actuar
la enzima CYP2D6 sobre las sustancias de ensayo. Después de
30 minutos se comprobó la cantidad de la correspondiente
sustancia de ensayo, que había sido degradada por la enzima
30 De forma análoga, se determinó el índice de
degradación bajo la acción de la enzima HLM / 60 minutos

Compuesto	% de degradación de sustrato después de	Degradación del sustrato después de
-----------	---	-------------------------------------

	30 minutos de incubación con CYP2D6	60 minutos de incubación con HLM
1 hidrocioruro	40,5	32,1
3 base	33,9	17,0
4 hidrocioruro	36,5	17,1
5 dihidrocioruro	22,2	22,0
6 base	-	7,4
7 base	46,4	55,8

3 Eficacia y selectividad

La eficacia y selectividad de los compuestos se determina de la forma siguiente

5

Compuesto	Actividad en el perro	Actividad sobre la uretra humana	Selectividad en el perro
1 como hidrocioruro	109	90	0,92
3 como base	87	72	0,76
4 como hidrocioruro	116	106	0,99
5 como dihidrocioruro	89	113	0,71

La contracción máxima en el perro y la actividad máxima sobre la uretra humana es la contracción porcentual en comparación con noradrenalina

10 Selectividad en el perro contracción porcentual en la arteria femoral canina a 10⁻⁵ M - contracción porcentual en la carotida canina a 10⁻⁵ M

4 Preparación

15 La preparación de los compuestos según la invención se puede llevar a cabo de la forma descrita en el documento WO 96/32939 en las páginas 11 a 16, al que aquí se hace referencia expresa Una parte de los compuestos según la invención se puede preparar, por ejemplo, a partir de los

compuestos allí descritos, en especial de la 2'-bromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina descrita en la página 16

5 Ejemplos de preparación

Compuesto 1

2'-bromo-3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina 1

10

Se disuelven 2 g de 2'-bromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1-il-2-iminoimidazolidina a 0°C en 6,7 ml de ácido sulfúrico y se mezclan bajo agitación con 0,8 g de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína. La solución se calienta a 15 55°C, después de 3 días se diluye con hielo, se alcaliniza con NH₄OH y se extrae con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se concentra bajo presión reducida y el residuo remanente se trata por cromatografía (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/metanol/NH₄OH conc (90/10/1))

20

Se obtienen 1,1 g de 2'-bromo-3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina 1 en forma de polvo blanco, p f 239-240°C

¹H-RMN (250 MHz, CD₃OD, TMS = 0 ppm) δ = 8,09 (1H, s, aril-H), 3,81 (4H, s, imidazolidina-CH₂-), 3,27 (6H, s, N(CH₃)₂), 2,51 (3H, s, aril-CH₃), H intercambiable bajo el pico de disolvente 4,88 pp m EM m/z 331/333/335 (87/100/42)

30

Compuesto 3

3'-bromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina 3

Etapas 1

35

Se disuelven 84 g de 2-metil-3-nitroanilina en 550 ml de THF. Se añaden lentamente, gota a gota, 53 ml de anhídrido de ácido acético. La mezcla se agita a

continuación a 70°C Después de aprox 1 hora, se separa por destilación el THF y el residuo se mezcla con 250 ml de éter de petróleo El sólido que precipita se separa por filtración y se seca a 50°C

- 5 Se obtienen 106 g de N-acetil-2-metil-3-nitroanilina en forma de un polvo de color pardo claro

Etapa 2

- 10 Se disuelven 106 g de N-acetil-2-metil-3-nitroanilina en 500 ml de ácido sulfúrico concentrado Se añaden 93 g de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína a temperatura ambiente (TA) y la mezcla se agita durante aprox 24 horas con exclusión de luz a TA y durante 2 horas a 50°C Se añaden 2,5 l de agua helada y los cristales que precipitan se
15 separan por filtración, se lavan con agua y se secan

Se obtienen 67 g de una mezcla de N-acetil-4-bromo-2-metil-3-nitroanilina y N-acetil-4,5-dibromo-2-metil-3-nitroanilina en forma de un polvo de color blanco

Etapa 3

- 20 67 g de la mezcla anterior y 300 ml de HCl (al 32%) se disuelven en una mezcla de 300 ml de metanol y 300 ml de THF y la solución se agita a 90°C Después de aprox 2 horas, se separa por destilación el disolvente orgánico Se
25 filtra con succión el precipitado cristalino y se lava con HCl (0,5 M) y agua Los cristales se suspenden en aprox 500 ml de agua La fase acuosa se alcaliniza con Na₂CO₃ sólido y se extrae con aprox 400 ml de éter La fase orgánica se filtra y se concentra bajo presión reducida El
30 residuo se recrystaliza en éter caliente

- Se obtienen 18 g de 4-bromo-2-metil-3-nitroanilina en forma de cristales de color amarillo-anaranjado Adicionalmente, se obtienen aprox 32 g de una mezcla de 4-bromo-2-metil-3-nitroanilina y 4,5-dibromo-2-metil-3-
35 nitroanilina en forma de cristales de color amarillo-anaranjado

Etapas 4

Se disuelven 5,8 g de paraformaldehído y 15 ml de ácido formico en 15 ml de DMF y se calienta a 90-100°C. En el espacio de 10 minutos se añade gota a gota una solución de 18 g de 4-bromo-2-metil-3-nitroanilina en 15 ml de DMF. Después de 2 horas, la mezcla se vierte en aprox 600 ml de agua helada y la fase acuosa se extrae con 300 ml de éter. La fase orgánica se lava con Na₂CO₃ (1 M), se filtra y concentra por evaporación. El producto se purifica por cromatografía (gel de sílice, eluyente éter de petróleo/acetato de etilo (40/60)).

Se obtienen 15 g de N,N-dimetil-4-bromo-2-metil-3-nitroanilina en forma de un aceite de color anaranjado-pardo.

Etapas 5

Se disuelven 15 g de N,N-dimetil-4-bromo-2-metil-3-nitroanilina en alrededor de 200 ml de THF y se hidrogena a 20°C y 5 bar de hidrógeno, utilizando níquel Raney como catalizador. Se obtienen 12 g de 2-bromo-5-dimetilamino-6-metilanilina en forma de un aceite de color pardo.

Etapas 6

Se disuelven 2,4 g de 2-bromo-5-dimetilamino-6-metilanilina y 3,2 g de N-acetil-2-metilimidazolidinona a temperatura ambiente en 50 ml de etanol y la mezcla se somete a reflujo. Después de aprox 6 horas, se concentra por evaporación el disolvente y el residuo oleoso cristaliza en aprox 50 ml de acetato de etilo.

Se obtienen 2,5 g de 3'-bromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina 3 en forma de un polvo blanco, p f 140-143°C.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm) δ = 6,80 (2H, s, aril-H), 4,39 (2H, s, ancho, NH), 3,49 (4H, s, imidazolidina-CH₂-), 2,66 (6H, s, N(CH₃)₂), 2,10 (3H, s, aril-CH₃). EM m/z 297/299 (100/100).

Compuesto 4

3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-imino-imidazolidina 4

5 Se disuelven 0,37 g de 2'-bromo-3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1-il-2-oximinoimidazolidina, 0,350 mg de polvo de cinc y 2 ml de HCl (al 10%) en 10 ml de etanol y se somete a reflujo. Después de 1 hora, se filtra la reacción y el disolvente se separa por
10 destilación. Bajo refrigeración, el residuo se trata con Na₂CO₃ (1 M) y el producto se extrae con éter. El extracto de éter se concentra bajo presión reducida. El residuo remanente se recoge en metanol y se acidifica con HCl.

Se obtienen 0,2 g de 3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina 4 (HCl) en forma de un
15 polvo blanco (higroscópico).

¹H-RMN (250 MHz, CD₃OD, TMS = 0 ppm) δ = 7,93, 7,60 (2H, 2d (J = 1,8 Hz), aril-H), 3,80 (4H, s, imidazolidina-CH₂-), 3,1 (6H, s, N(CH₃)₂), 2,45 (3H, s, aril-CH₃), H intercambiable bajo el pico de disolvente 4,88 ppm. EM m/z 253/255 (100/43).

Compuesto 5

25 2',3'-dibromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-imino-imidazolidina 5

Las etapas 1, 2, 3 y 5 son análogas a las de la síntesis del compuesto 3.

30

Etapas 4

Se hacen reaccionar 3,6 g de una mezcla de 4-bromo-2-metil-3-nitroanilina y 4,5-dibromo-2-metil-3-nitroanilina
35 como en la Etapa 4 del Ejemplo 3. El producto se purifica

por cromatografía (gel de sílice, eluyente ciclohexano/acetato de etilo (90/10)

Se obtienen 1,9 g de N,N-dimetil-4,5-dibromo-2-metil-3-nitroanilina en forma de un polvo de color amarillo

5

Etapas 6

Se disuelven 0,9 g de 2,3-dibromo-5-dimetilamino-6-metilanilina y 0,4 g de N-acetil-2-imidazolidinona a TA en 8 ml de POCl₃ y la solución se agita a 85°C. Después de
10 aprox 8 horas, se concentra por evaporación el disolvente y el residuo se mezcla con 100 ml de agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica se alcaliniza con Na₂CO₃, se filtra y concentra por evaporación. El producto se purifica por cromatografía (gel
15 de sílice, eluyente acetato de etilo)

Se obtienen 0,7 g de N-acetil-2',3'-dibromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fenil-2-iminoimidazolidina en forma de un polvo blanco

20 Etapas 7

Se someten a reflujo 0,7 g de N-acetil-2',3'-dibromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fenil-2-iminoimidazolidina en 60 ml de metanol. Después de 7 horas, se concentra por evaporación el disolvente. El residuo se disuelve en CH₂Cl₂
25 y se acidifica (pH 1) con HCl (4 N). Los cristales que han precipitado se filtran con succión, se lavan con éter y se secan

Se obtienen 0,68 g de 2',3'-dibromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fenil-2-iminoimidazolidina 5 en forma de un
30 polvo blanco (p f a partir de 240°C, descomposición)

¹H-RMN (250 MHz, CD₃OD, TMS = 0 ppm) δ = 8,19 (1H, s, aril-H), 3,81 (4H, s, imidazolidina-CH₂-), 3,26 (6H, s, N(CH₃)₂), 2,48 (3H, s, aril-CH₃), H intercambiable bajo el
pico de disolvente 4,89 ppm. EM m/z 375/377/379
35 (66/100/66)

Compuesto 6

2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina 6

Etapas 1

Se disuelven 25 g de N,N-dimetil-3-nitroanilina en 225
5 ml de DMF. Se añaden lentamente, gota a gota, 20 g de N-clorosuccinimida disueltos en 190 ml de DMF y la solución se agita a TA. Después de 24 horas, se concentra por evaporación el disolvente. Al residuo de color rojo se añaden aprox 500 ml de hielo. La suspensión se extrae tres
10 veces con sendos 200 ml aprox de éter dietílico. Las fases de éter se secan sobre Na₂SO₄, se filtran y concentran por evaporación.

Se obtienen 30,4 g de N,N-dimetil-2-cloro-3-nitroanilina en forma de un aceite de color rojo. El
15 producto bruto se sigue utilizando sin necesidad de purificación adicional.

Etapas 2

Se disuelven 30,4 g de N,N-dimetil-2-cloro-3-nitroanilina en alrededor de 300 ml de MeOH y se hidrogena
20 a 20°C y 5 bar de hidrógeno, utilizando níquel Raney como catalizador. El disolvente se concentra por evaporación y el producto se purifica por cromatografía (gel de sílice, eluyente éter de petróleo/acetato de etilo (3/1)).

Se obtienen 12,8 g de 2-cloro-3-dimetilamino-anilina
25 en forma de un aceite de color pardo.

Etapas 3

Se mezclan juntos 4,4 g de 2-cloro-3-dimetilamino-anilina, 3,35 g de N-acetilimidazolidina y 30,5 ml de POCl₃
30 y se agita a TA. Después de 12 horas, se separa el POCl₃ por destilación y el residuo se vierte sobre hielo. La fase acuosa se alcaliniza con una solución de NH₃ concentrado y se extrae dos veces con sendos 200 ml de cloruro de
35 metileno. Las fases orgánicas se secan, filtran y concentran por evaporación. Se obtienen 6,2 g de 2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina en forma de

un aceite de color amarillo El producto bruto se somete a reflujo en metanol Después de 2 horas, se concentra por evaporación el disolvente El residuo se disuelve en un baño de ultrasonidos en éter dietílico Los cristales amarillos precipitados se filtran con succión, se lavan y secan

Se obtienen 2,2 g de 2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-il-1-acetil-2-iminoimidazolidina 6 en forma de un polvo blanco, p f 146-148°C

¹H-RMN (250 MHz, CD₃OD, TMS = 0 ppm) δ = 7,11 (1H, t, J = 7,9 Hz, aril-H(5)), 6,83, 6,74 (2H, 2dd, J = 7,9, 1,5 Hz, aril-H(4/6)), 3,45 (4H, s, imidazolidina-CH₂-), 3,73 (6H, s, N(CH₃)₂) EM m/z 239/241 (100/46)

15 Compuesto 7

4'-bromo-2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina 7

Se disuelve 1 g de 2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-il-1-acetil-2-iminoimidazolidina en 10 ml de DMF y la mezcla se enfría a 0°C Se añade lentamente, gota a gota, una solución de 0,75 g de N-bromosuccimida en 4,5 ml de DMF y la mezcla resultante se agita a 0°C Después de 5 horas, se añaden 60 ml de agua La fase acuosa se extrae tres veces con sendos 50 ml de éter etílico Las fases orgánicas se secan, filtran y concentran por evaporación El producto se purifica por cromatografía (gel de sílice, eluyente, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH conc (90/10/1))

Se obtienen 0,14 g de 4'-bromo-2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina 7 en forma de polvo de color amarillo, p f 150-155°C

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆, TMS = 0 ppm) δ = 7,23, 6,54 (2H, 2d, J = 8,6 Hz, 2 aril-H), 5,77 (2H, s, ancho, NH), 3,28 (4H, s, imidazolidina-CH₂-), 2,58 (6H, s, N(CH₃)₂) EM m/z 317/319/321 (85/100/36)

Compuesto 8

2'-bromo-6'-cloro-5'-dimetilamino-fen-1'-il-2-imino-
imidazolidina 8

Las etapas 1 y 2 se llevan a cabo de la forma descrita
5 para el compuesto 6

Etapas 3

Se disuelven 12,8 g de 2-cloro-3-dimetilamino-anilina
en 180 ml de DMF y se agita a 0°C Se añade lentamente,
10 gota a gota, una solución de 13,4 g de N-bromosuccinimida
en 80 ml de DMF, de manera que la temperatura no exceda de
2°C La mezcla se agita durante 5 horas a 0°C y, a
continuación, a TA Después de 48 horas se añaden 700 ml de
agua helada El precipitado blanco se separa por filtración
15 y la fase acuosa se extrae tres veces con sendos 200 ml de
éter dietílico Las fases orgánicas se secan, filtran y
concentran por evaporación

Se obtienen 17,5 g de 2-bromo-6-cloro-5-dimetilamino-
anilina en forma de un aceite de color pardo y se siguen
20 utilizando sin necesidad de purificación adicional

Etapas 4

Se disuelven 6,6 g de KSCN a 10°C en 220 ml de
acetona Se añaden 8 ml de cloruro de benzoilo La solución
25 se hierve a reflujo durante 10 minutos y, seguidamente, se
enfria a 10°C Se añade lentamente, gota a gota, una
solución de 17,5 g de 2-bromo-6-cloro-5-dimetilamino-
anilina en 150 ml de acetona La mezcla se hierve a
reflujo Después de 3 horas, se añaden 500 ml de agua
30 helada y la fase acuosa se extrae tres veces con sendos 100
ml de acetato de etilo Las fases orgánicas se secan,
filtran y concentran por evaporación El residuo se
disuelve en 150 ml de etanol y se cuece a reflujo con 39 ml
de KOH acuoso (al 50%) Después de 2 horas, el disolvente
35 se separa por destilación

Se obtienen 15 g de N-tioamido-2-bromo-6-cloro-5-dimetilamino-anilina y se siguen utilizando sin necesidad de purificación adicional

5 Etapas 5

Se agitan a reflujo 15 g de N-tioamido-2-bromo-6-cloro-5-dimetilamino-anilina y 4,6 ml de yoduro de metilo en 280 ml de metanol. Después de 2 horas, se concentra por evaporación el disolvente. Se obtienen 18,9 g de un aceite de color naranja, que se hierve a reflujo con 3,1 ml de etilendiamina en 190 ml de acetonitrilo. Después de 18 horas, el disolvente se separa por destilación. El residuo se mezcla con 110 ml de HCl (1M) y se extrae con éter etílico. La fase orgánica se seca, filtra y concentra por evaporación. El producto se purifica por cromatografía (gel de sílice, eluyente CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH conc (90/10/1))

Se obtienen 2,5 g de 2'-bromo-6'-cloro-5'-dimetilamino-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina 8 en forma de un polvo de color rosa, p f 142-145°C

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃, TMS = 0 ppm) δ = 7,30 (1H, d, J = 9,2 Hz, aril-H(5)), 6,74 (1H, d, J = 9,2 Hz, aril-H(4)), 3,98 (2H, s, ancho, NH), 3,53 (4H, s, imidazolidina-CH₂-), 2,87 (6H, s, N(CH₃)₂) EM m/z 318/319/321 (87/100/34)

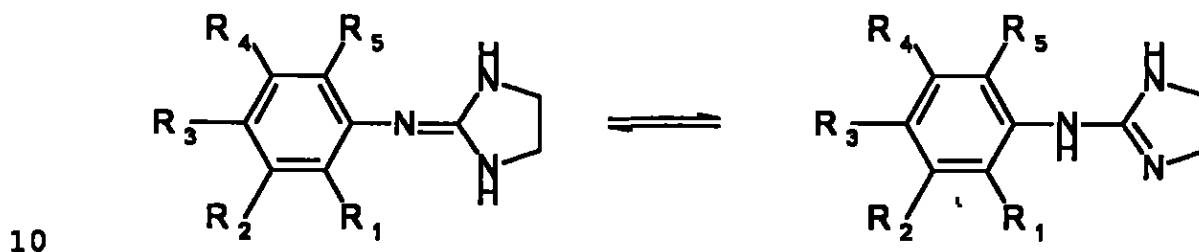
Otros compuestos del tipo descrito en el marco de esta invención se pueden preparar de forma análoga a los Ejemplos anteriormente citados

REIVINDICACIONES

- 1 Empleo de un compuesto de la fórmula general I o de la
 fórmula general II para la preparación de medicamentos
 5 para el tratamiento de la incontinencia de orina, en
 particular de la incontinencia por estrés

Fórmula I

Fórmula II



R_1 F, Cl, Br, CH_2F , CF_2H o CF_3 ,

R_2 NR_6R_7 , con

R_6 Me, Et, Pr o iPr

15 R_7 Me, Et o Pr,

R_3, R_4, R_5 son, en cada caso independientemente uno de otro, H, Me, F, Cl, Br, CH_2F , CF_2H y/o CF_3

20 y, para el caso en que R_4 sea Me, F, Cl, Br, CH_2F , CF_2H o CF_3 , entonces R_1 es adicionalmente también H o Me y/o su sal farmacológicamente compatible

- 2 Empleo según la reivindicación 1, caracterizado porque

25 R_1 H, Me, F, Cl, Br o CF_3 ,

R_2 NR_6R_7 , con

R_6 Me o Et,

R_7 Me o Et,

R_3 H, F, Cl, Br o CF_3 ,

30 R_4 F, Cl, Br o CF_3 ,

R_5 H, F, Cl, Br o CF_3

3 Empleo según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque

- R₁ Me
 5 R₂ NR₆R₇, con
 R₆ Me o Et,
 R₇ Me o Et,
 R₃ H, F, Br o CF₃,
 R₄ Cl, Br o CF₃,
 10 R₅ H, Br o CF₃

4 Empleo según la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque

- R₁ Me,
 15 R₂ NR₆R₇, con
 R₆ Me,
 R₇ Me,
 R₃ H o F,
 R₄ Cl o Br,
 20 R₅ H o Br

5 Empleo según la reivindicación 1, caracterizado porque

- R₁ F, Cl, Br o CF₃
 R₂ NR₆R₇, con
 25 R₆ Me o Et,
 R₇ Me o Et,
 R₃ H, F, Cl, Br o CF₃,
 R₄ H, F, Cl, Br o CF₃,
 R₅ H, F, Cl, Br o CF₃
 30

6 Empleo según la reivindicación 1 ó 5, caracterizado porque

- R₁ Cl, Br o CF₃,
 R₂ NR₆R₇, con
 35 R₆ Me o Et,
 R₇ Me o Et,
 R₃ H, F, Br o CF₃,

R₄ H,

R₅ H, Br o CF₃

7 Empleo según la reivindicación 1, 5 ó 6, caracterizado
5 porque

R₁ Cl o Br,

R₂ NR₆R₇, con

R₆ Me,

R₇ Me,

10 R₃ H, F,

R₄ H,

R₅ H o Br

8 Empleo según la reivindicación 1, caracterizado porque
15 el compuesto es

2'-bromo-3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-11-2'-
iminoimidazolidina 1,

3'-bromo-5'-dietilamino-6'-metil-fen-1'-11-2-imino-
imidazolidina 2,

20 3'-bromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-11-2-imino-
imidazolidina 3,

3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-11-2-imino-
imidazolidina 4,

25 2'-3'-dibromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-11-2-imino-
imidazolidina 5,

2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-11-2-iminoimidazolidina
6,

4'-bromo-2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-11-2-imino-
imidazolidina 7,

30 2'-bromo-6'-cloro-5'-dimetilamino-fen-1'-11-2-imino-
imidazolidina 8 y/o

5'-bromo-2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-11-2-imino-
imidazolidina 9,

35 un tautómero del mismo y/o una correspondiente sal
farmacológicamente compatible

- 9 Empleo según la reivindicación 1, 2, 3 u 8, caracterizado porque el compuesto es
2'-bromo-3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina 1,
- 5 3'-bromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina 3,
3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina 4,
2'-3'-dibromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina 5
- 10 un tautómero del mismo y/o una correspondiente sal farmacológicamente compatible
- 10 Empleo según la reivindicación 1, 2, 3, 8 ó 9, caracterizado porque el compuesto es 3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina 4 o un tautómero del mismo y/o una correspondiente sal farmacológicamente compatible
- 15 11 Empleo según la reivindicación 1, 5, 6, 7 u 8, caracterizado porque el compuesto es 2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina 6, un tautómero del mismo y/o una correspondiente sal farmacológicamente compatible
- 20 12 Empleo según la reivindicación 1, 5, 6 u 8, caracterizado porque el compuesto es 4'-bromo-2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina 7, un tautómero del mismo y/o una correspondiente sal farmacológicamente compatible
- 25 30 13 Empleo según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto según la fórmula I se presenta en forma de imino-imidazolidina
- 35

14 Empleo según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto según la fórmula II se presenta en forma de amino-imidazolidina

5 15 Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 14

16 Preparación medicamentosa que contiene un compuesto y/o su sal farmacológicamente compatible según la reivindicación 15

10

17 Procedimiento para la preparación de un compuesto y/o su sal farmacológicamente compatible según la reivindicación 15

15 18 Método para el tratamiento de enfermedades de la vejiga, en especial de la incontinencia de orina, con utilización de un compuesto según la reivindicación 15 y/o una sal farmacológicamente compatible del mismo

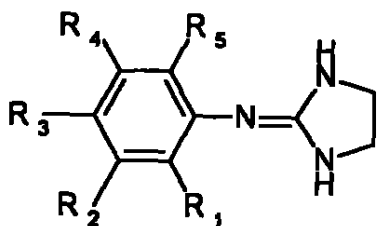
Resumen

La presente invención se refiere a derivados de m-amino-fenilimino-imidazolidina con un nuevo patrón de sustituyentes en el anillo de fenilo, a su uso para la
5 preparación de medicamentos, en especial para el tratamiento de la incontinencia de orina y a procedimientos de preparación de los mismos

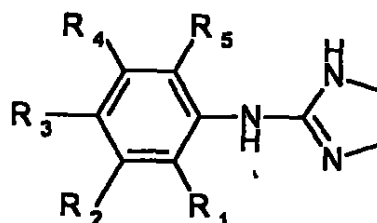
REIVINDICACIONES

- 1 Un compuesto de la fórmula general I o de la fórmula general II para la preparación de medicamentos para el tratamiento de la incontinencia de orina, en particular de la incontinencia por estrés

Fórmula I



Fórmula II



R₁ F, Cl, Br, CH₂F, CF₂H o CF₃,

R₂ NR₆R₇, con

R₆ Me, Et, Pr o iPr

R₇ Me, Et o Pr,

R₃, R₄, R₅ son, en cada caso independientemente uno de otro, H, Me, F, Cl, Br, CH₂F, CF₂H y/o CF₃

y, para el caso en que R₄ sea Me, F, Cl, Br, CH₂F, CF₂H o CF₃, entonces R₁ es adicionalmente también H o Me y/o su sal farmacológicamente compatible

- 2 Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque

R₁ H, Me, F, Cl, Br o CF₃,

R₂ NR₆R₇, con

R₆ Me o Et,

R₇ Me o Et,

R₃ H, F, Cl, Br o CF₃,

R₄ F, Cl, Br o CF₃,

R_5 H, F, Cl, Br o CF_3 .

3 Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque

5 R_1 Me

R_2 NR_6R_7 , con

R_6 Me o Et,

R_7 Me o Et,

R_3 H, F, Br o CF_3 ,

10 R_4 Cl, Br o CF_3 ,

R_5 H, Br o CF_3

4 Compuesto según la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque

15 R_1 Me,

R_2 NR_6R_7 , con

R_6 Me,

R_7 Me,

R_3 H o F,

20 R_4 Cl o Br,

R_5 H o Br

5 Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque

R_1 F, Cl, Br o CF_3

25 R_2 NR_6R_7 , con

R_6 Me o Et,

R_7 , Me o Et,

R_3 H, F, Cl, Br o CF_3 ,

R_4 H, F, Cl, Br o CF_3 ,

R₅ H, F, Cl, Br o CF₃.

6 Compuesto según la reivindicación 1 ó 5, caracterizado porque

5 R₁ Cl, Br o CF₃,

R₂ NR₆R₇, con

R₆ Me o Et,

R₇ Me o Et,

R₃ H, F, Br o CF₃,

10 R₄ H,

R₅ H, Br o CF₃

7 Compuesto según la reivindicación 1, 5 ó 6, caracterizado porque

15 R₁ Cl o Br,

R₂ NR₆R₇, con

R₆ Me,

R₇ Me,

R₃ H, F,

20 R₄ H,

R₅ H o Br

8 Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto es

25 2'-bromo-3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina 1,

3'-bromo-5'-dietilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-imino-imidazolidina 2,

75

3'-bromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-imino-
imidazolidina 3,

3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-imino-
imidazolidina 4,

5 2'-3'-dibromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-imino-
imidazolidina 5,

2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina
6,

10 4'-bromo-2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-il-2-imino-
imidazolidina 7,

2'-bromo-6'-cloro-5'-dimetilamino-fen-1'-il-2-imino-
imidazolidina 8 y/o

5'-bromo-2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-il-2-imino-
imidazolidina 9,

15

un tautómero del mismo y/o una correspondiente sal
farmacológicamente compatible

9 Compuesto según la reivindicación 1, 2, 3 u 8,
20 caracterizado porque el compuesto es

2'-bromo-3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-
iminoimidazolidina 1,

3'-bromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-imino-
imidazolidina 3,

25 3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-imino-
imidazolidina 4,

2'-3'-dibromo-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-imino-
imidazolidina 5,

un tautómero del mismo y/o una correspondiente sal farmacológicamente compatible

10 5 Compuesto según la reivindicación 1, 2, 3, 8 ó 9, caracterizado porque el compuesto es 3'-cloro-5'-dimetilamino-6'-metil-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina 4 o un tautómero del mismo y/o una correspondiente sal farmacológicamente compatible

10 11 Compuesto según la reivindicación 1, 5, 6, 7 u 8, caracterizado porque el compuesto es 2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina 6, un tautómero del mismo y/o una correspondiente sal farmacológicamente compatible

15 12 Compuesto según la reivindicación 1, 5, 6 u 8, caracterizado porque el compuesto es 4'-bromo-2'-cloro-3'-dimetilamino-fen-1'-il-2-iminoimidazolidina 7, un tautómero del mismo y/o una correspondiente sal
20 farmacológicamente compatible

13 Compuesto según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto según la fórmula I se presenta en forma de imino-imidazolidina

25

14 Compuesto según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el compuesto según la fórmula II se presenta en forma de amino-imidazolidina

15 Preparación medicamentosa que contiene un compuesto y/o
su sal farmacológicamente compatible según una de las
reivindicaciones 1 a 14

5 16 Procedimiento para la preparación de un compuesto y/o su
sal farmacológicamente compatible según una de las
reivindicaciones 1 a 14

17 Método para el tratamiento de enfermedades de la vejiga,
10 en especial de la incontinencia de orina, con utilización
de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 14
y/o una sal farmacológicamente compatible del mismo

15

20

COLO 10903-841-010-5
MLR/ID 474



FORMATO DE DIGITALIZACION

RELACION DE ANEXOS



**Royal
Technologies S.A.**

78

Expediente No		No de Folio
Item	No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMANO CARTA	
9	SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO	
10	OTROS	

Observaciones: Un sobre 9 / contiene arte final

SUPERINTENDENCIA Y CORRECCIONES
 Radicación 3.3171. 000.000
 a la J. C. de 3-04-14 16 27 35
 *Punto Val FCT-PATENT 379 FASE INCI 11. PRESENTA
 Dependencia 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

VIT 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 23,234
 FECHA ABRIL 1 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

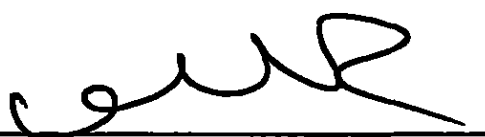
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PAGO	Vr PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12169297	01/04/2003	17,514,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	400,000 00
		TOTAL	400,000 00

SOM CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Do 10903-041-010-5

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
- Descripción de la invención	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL	()	()
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO	()	()
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable

ANDREA POSSE

Fecha