



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCI

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-45683

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "USO DE COMPUESTOS DEL L-FENIL-
3-DIMETILAMINOPROPAÑO PARA EL TRATAMIENTO
DE LA INCONTINENCIA URINARIA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE GEUNENTHAL GMBH

DOMICILIO AACHEN, ALEMANIA

74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CAHACHO

22. BOGOTÁ, D. C. Mayo 29 DE 2003

(5)

PETITORIO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

Capítulo I

☒ Capítulo II

SOLICITANTE (71)
Nombre: GRÜNENTHAL GmbH
Dirección: Zieglerstrasse 6, 52078
Teléfono: 3132408 Fax: 3131847
E-mail:
Domicilio: AACHEN, ALEMANIA
Lugar de constitución: AACHEN, ALEMANIA

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
Número:

REPRESENTANTE O APODERADO (74)
Nombre: HUMBERTO RUBIO CAMACHO
Dirección: Carrera 7 No. 74 - 64, Of. 506
Teléfono: 3132408 Fax: 3131847
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
No. 17192.062 T.P. 50.007 CSJ

INVENTOR(ES) (72)
Nombre: Thomas CHRISTOPH
Elmar FRIDERICH
Dirección: ALEMANIA
Teléfono: 3132408 Fax: 3131847
E-mail:
Domicilio: ALEMANIA

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ OTRO ☐
Número:

⑤ PCT (86)
Solicitud Internacional No. WO 02/43715 A2 Fecha 06 DE JUNIO DE 2002
Publicación Internacional No. Fecha

TÍTULO (54) USO DE COMPUESTOS DEL 1-FENIL-3-DIMETILAMINOPROPANO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INCONTINENCIA URINARIA

Clasificación Internacional (51)

A61K31/137

Prioridad (33) País de origen (32) Fecha (31) Número de solicitud

SI ☒ NO ☐
PCT 28 NOVIEMBRE DE 2001 PCT/EP01/13918
ALEMANIA 30 DE NOVIEMBRE DE 2000 DE 100 59 412.3

⑥ Comprobante de pago No. 31.346 Fecha: 07 DE MAYO DE 2003
31.355 07 DE MAYO DE 2003
31.356 07 DE MAYO DE 2003

Se reira
folio 2 exto pub
202047

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
— Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
— Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
☒ Poderes, si fuere el caso. **Reposa en el Expediente No. 02-094.199**
— Copia de la solicitud PCT
☒ Publicación de la solicitud ante OMPI
☒ Copia del reporte de la búsqueda internacional
☒ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
— Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
☒ Descripción de la invención.
☒ Una o más reivindicaciones.
— Dibujos y/o planos necesarios.
— Texto completo al castellano, con las reivindicaciones modificadas
— Texto al castellano de la solicitud PCT, tal y como fue presentada
— De ser el caso, copia del contrato de acceso.
— De ser del 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 12 x 12

(11) Figura característica:

(12)

HUMBERTO RUBIO CAMACHO

FIRMA



C.C.

17'192.062 de Bogotá

T.P.

50.007 Consejo Superior de
La Judicatura

PARA USO EXCLUSIVO
HUMBERTO RUBIO &

REPERIENDISTAS Y LUGARES
Kandicacion : 00000000 00000000
Fecha entrega : 0000-00-00 00000000
Folios : 216
Firma : 0000-00-00 00000000
Dependencia : 0000 DIVISION DE NUESTROS SERVICIOS

REGISTRO
PATENTE: "USO DE COMPUESTOS
DEL 1-FENIL-3-
DIMETILAMINOPROPANO PARA EL
TRATAMIENTO DE LA
INCONTINENCIA URINARIA"

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 31,346
FECHA : MAYO 7 DE 2003

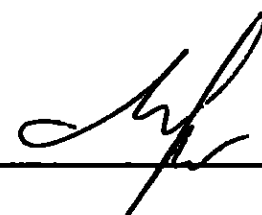
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	10674179	07/05/2003	3,120,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

PARA USO EXCLUSIVO DE
HUMBE Radicación : 05043666 00000000
Fecha ingreso : 0504-05-03 10:10:11
Folios: 216
Tramite : VILL PLI-PRILEI 379 Hec. N°1 411 PRESENTE
Dependencia: ECUO DIVISION DE MEDICINA LEGAL

REGISTRO
PATENTE: "USO DE COMPUESTOS
DEL 1-FENIL-3-
DIMETILAMINOPROPANO PARA EL
TRATAMIENTO DE LA
INCONTINENCIA URINARIA"

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 31,355
FECHA : MAYO 7 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
HUBERTO RUBIO ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	10674179	07/05/2003	3,120,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30003-01-01 SOLICITUDES	02 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NU	112,000.00
	TOTAL :	112,000.00

SON: CIENTO DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

D E S G L O S A D O
D M A

del Expediente No 03 45683

Auto No. 02158 Fecha 27 Mayo

PARA USO EXCLUSIVO DE:
HUMBERTO RUBI

5
SUBSECTOR INDUSTRIA Y COMERCIO
Indicacion: 00000000 00000000
Fecha (MM/AA/YY): 0000-00-00 00000000
Folios: 216
Tramite: 011 001-000000 000 0000 0000 00000000
Dependencia: 0000 00000000 00 000000 00000000

REGISTRO
PATENTE: "USO DE COMPUESTOS
DEL 1-FENIL-3-
DIMETILAMINOPROPANO PARA EL
TRATAMIENTO DE LA
INCONTINENCIA URINARIA"

NIT : 800176087-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 31,356
FECHA : MAYO 7 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
HUMBERTO RUBIO ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	10674179	07/05/2003	3,120,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30003-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NO	112,000.00
	TOTAL :	112,000.00

SON: CIENTO DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DESCUENTADO
D M A

del Expediente Mn 63-45683

Auto No. 62158 Fecha 21 Feb 64

USO DE COMPUESTOS DEL 1-FENIL-3-DIMETILAMINOPROPANO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INCONTINENCIA URINARIA

La presente invención se relaciona con el uso de compuestos del 1-fenil-3-dimetilaminopropano como bases libres y/o en la forma de sales fisiológicamente compatibles para la producción de un medicamento para tratar el impulso aumentado de orinar o incontinencia urinaria, así como medicamentos y métodos correspondientes para tratar el impulso aumentado de orinar o incontinencia urinaria.

La incontinencia urinaria es el paso involuntario de la orina. Se presenta en una forma incontrolada si la presión dentro de la vejiga es mayor que la presión necesaria para cerrar la uretra. Entre las causas pueden estar, por una parte, una mayor presión interna en la vejiga (por ejemplo, debida a inestabilidad del detrusor) que causa incontinencia por urgencia, y por otra parte una presión reducida del esfínter (por ejemplo, después del nacimiento o de una intervención quirúrgica) ocasionando incontinencia por estrés. El detrusor es el conjunto de fibras gruesas que forman la pared muscular multiestratificada de la vejiga, cuya contracción conduce al vaciamiento de la orina, y el esfínter es el músculo constrictor de la uretra. Se presentan formas mixtas de estas clases de incontinencia, al igual que la llamada incontinencia por derrame (por ejemplo, en el caso de la hiperplasia prostática benigna) o la incontinencia refleja (por ejemplo, después de un daño en la médula espinal). Se pueden encontrar más detalles en Chutka, D.S. y Takahashi, P.Y., 1998, Drugs 560: 587-595.

La urgencia urinaria es el estado de tono muscular aumentado de la vejiga, que termina por vaciar la orina (micción) cuando la vejiga está casi llena (o cuando se rebasa su capacidad). Este tono muscular actúa como estímulo para pasar orina. Por impulso aumentado de orinar se entiende, a este respecto en particular, la ocurrencia prematura de urgencia de orinar más frecuente y a veces hasta dolorosa, hasta la llamada disurea. Esto lleva, en consecuencia, a una frecuencia

bastante aumentada de micción. Entre las causas pueden estar la inflamación de la vejiga y las perturbaciones neurogénicas de la vejiga, así como también la tuberculosis de la vejiga. Sin embargo, no se han aclarado todas las causas.

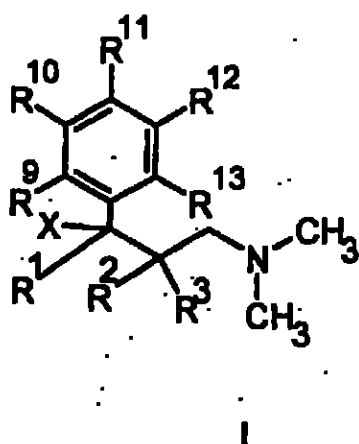
- 5 El deseo aumentado de orinar y también la incontinencia urinaria se consideran como extremadamente desagradables, y en consecuencia existe una clara necesidad de lograr la mayor mejora posible a largo plazo en pacientes afectados por esas condiciones médicas.
- 10 El deseo aumentado de orinar y en particular la incontinencia urinaria se tratan normalmente con sustancias que actúan sobre los reflejos del tracto urinario inferior (Wein, A.J., 1998, Urology 51 (Supl. 21): 43-47). En general, son medicamentos que tienen un efecto inhibitor sobre el músculo detrusor, que es el responsable de la presión interna de la vejiga. Entre esos medicamentos están,
- 15 por ejemplo, los parasimpato líticos como la oxibutinina, propiverina o tolterodina, los antidepresivos tricíclicos como la imipramina o los relajantes musculares como el flavoxato. Otros medicamentos que aumentan en particular la resistencia de la uretra o cervix de la vejiga tienen afinidades hacia los K-adrenorreceptores, como la efedrina, hacia los 2-adrenorreceptores como el clenbutarol, o son hormonas
- 20 como el estradiol. También, ciertos opioides, diaril-metil-piperazinas y diaril-metil-piperidinas se han descrito para esta aplicación médica en WO 93/15062.

- En las condiciones médicas que interesan aquí se debe hacer notar que en general implican el uso de medicamentos a largo plazo y que, en contraste con
- 25 muchos casos en los que se usan analgésicos, los pacientes están sometidos a una incomodidad muy desagradable, aunque no intolerable. En consecuencia, en este caso, aun más que con los analgésicos, se debe tener cuidado para evitar los efectos secundarios si el paciente no desea cambiar de incomodidad. Además, en el tratamiento a largo plazo de la incontinencia urinaria, también son muy
- 30 indeseables los analgésicos.

En consecuencia, el objeto de la presente invención fue encontrar sustancias que sean útiles en el tratamiento del deseo aumentado de orinar o incontinencia urinaria, y que en las dosis efectivas de preferencia también muestren menores efectos secundarios y/o efectos analgésicos que los que se conocen en las técnicas anteriores.

Se ha encontrado, de manera sorprendente, que los compuestos con la fórmula general I tienen un notable efecto sobre la función de la vejiga, en consecuencia son adecuados para tratar las condiciones médicas correspondientes.

En consecuencia, la presente invención es acerca del uso de un compuesto del 1-fenil-3-dimetilaminopropano con la fórmula general I



en la que

X se selecciona entre OH, F, Cl, H u $OC(O)R^7$, donde R^7 se selecciona entre alquilo C_{1-3} que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-4} , que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o

más veces,

R^2 y R^3 son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H o alquilo C_{1-4} que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien

R^2 y R^3 forman juntos un grupo cicloalquilo C_{4-7} saturado, que puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces,

R^9 a R^{13} son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$; alquilo C_{1-6} que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o varias veces; fenilo que puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces;

donde R^{14} se selecciona entre alquilo C_{1-6} ; piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $PO(O\text{-alquilo } C_{1-4})_2$, $CO(O\text{-alquilo } C_{1-5})$, $CONH-C_6H_4(\text{alquilo } C_{1-3})$, $CO(\text{alquilo } C_{1-5})$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4R^{15}$, donde R^{15} es orto-OCO-alquilo C_{1-3} o meta- o para- $CH_2N(R^{16})_2$, donde R^{16} es alquilo C_{1-4} , o bien

4-morfolino, donde los radicales R^{14} , R^{15} y R^{16} son grupos alquilo que pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos una o varias veces;

donde R^{17} y R^{18} son independientes entre sí y se seleccionan

cada uno entre H; alquilo C_{1-6} que puede ser saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

5

o bien

R^9 y R^{10} , o R^{10} y R^{11} forman juntos un anillo de OCH_2O , OCH_2CH_2O , $OCH=CH$, $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$, $OC(CH_3)=CH$, $(CH_2)_4$ u $OCH=CHO$,

10

en forma de sus racematos; enantiómeros, diastereómeros en mezclas determinadas de sus enantiómeros o diastereómeros, o de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales de ácidos fisiológicamente admisibles

15

para la producción de un medicamento para tratar el deseo aumentado de orinar o la incontinencia urinaria.

20 En forma sorprendente se ha encontrado que las sustancias antes mencionadas tienen una influencia positiva definida sobre ciertos parámetros fisiológicos que son de importancia en el deseo aumentado de orinar o la incontinencia urinaria, y en consecuencia tienen una influencia positiva ya sea sobre la presión umbral, el intervalo entre contracciones o en la reducción de las contracciones rítmicas de la vejiga y/o la capacidad de la vejiga. Cada uno de estos cambios puede significar una mejora importante en el cuadro sintomático de los pacientes afectados. Los compuestos correspondientes y su producción se conocen en la DE 44 26 245 A1.

25

Dentro del contexto de la presente invención se entiende por grupos alquilo los hidrocarburos saturados y no saturados, ramificados y no ramificados, que también pueden ser sustituidos al menos una vez. Los grupos alquilo preferidos

30

son metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, n-butilo, sec.-butilo, ter-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, CHF₂, CF₃ o CH₂OH.

5

Además, en el contexto de esta invención, por grupos cicloalquilo se debe entender hidrocarburos cíclicos que también pueden estar sustituidos al menos una vez. Los grupos cicloalquilo preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

10

En relación con alquilo y cicloalquilo, por el término sustituido, en el contexto de esta invención, se debe entender la sustitución de un átomo de hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH, y por "sustituido varias veces" se debe entender que la sustitución se efectúa tanto en distintos como en los mismos átomos, con sustituyentes iguales o distintos; por ejemplo tres veces en el mismo átomo de C como en el caso de CF₃, o en posiciones distintas como en el caso de -CH(OH)-CH=CH=CHCl₂.

15

En relación con fenilo, bencilo o fenetilo, por el término sustituido se debe entender de preferencia la sustitución con H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁹, OCF₃, SR¹⁹, NH₂, CONH₂, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁹, NO₂; alquilo C₁₋₆ que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo no sustituido;

20

donde R¹⁹ se selecciona entre alquilo C₁₋₆ que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces, o cicloalquilo C₃₋₇.

25

Por sales adecuadas se debe entender en la presente invención y en cada uno de los usos reivindicados, las sales del ingrediente respectivo con ácidos inorgánicos u orgánicos y/o un sustituto de la azúcar, como por ejemplo sacarina, ciclamato o

30

acesulfam. Sin embargo, se prefiere en especial el clorhidrato.

En este respecto, se prefiere usar compuestos de acuerdo con la fórmula I en donde X se seleccione entre

5

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, de preferencia OH, F, OC(O)CH₃ o H.

Además, también se prefiere usar compuestos de acuerdo con la fórmula I, en los que R¹ se seleccione entre

10

alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; de preferencia CH₃, C₂H₅, C₄H₉ o ter-butilo, en particular CH₃ o C₂H₅.

15 También se prefiere usar compuestos de acuerdo con la fórmula I en donde R² y R³ se seleccionen cada uno en forma independiente entre

20

H, alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; de preferencia H, CH₃, C₂H₅, isopropilo o ter-butilo, en especial H o CH₃, y de preferencia R³ = H,

o bien

25

R² y R³ forman juntos un grupo cicloalquilo C₅₋₆ que puede ser saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces, de preferencia saturado y no sustituido, y en particular ciclohexilo.

Además se prefiere usar compuestos de acuerdo con la fórmula I en donde R⁹ a R¹³, en los que tres de los cuatro grupos R⁹ a R¹³ deben ser H, se seleccionan en

30 forma independiente entre sí, entre

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ o alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR¹⁴ o SR¹⁴ donde R¹⁴ se selecciona entre alquilo C₁₋₃ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado;

5

de preferencia H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ o SCH₃

o bien, R¹² y R¹¹ forman un anillo de 3,4-OCH=CH,

10

en particular aquellos en donde

si R⁹, R¹¹ y R¹³ representan H, entonces uno de R¹⁰ o R¹² también representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

15

Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ o SR¹⁴, de preferencia OH, CF₂H, OCH₃ o SCH₃,

o bien,

20

si R⁹ y R¹³ representan H y R¹¹ representa OH, OCH₃, Cl o F, de preferencia Cl, entonces uno de R¹⁰ o R¹² también representa H, mientras que el otro representa OH, OCH₃, Cl o F, de preferencia Cl,

o bien,

25

si R⁹, R¹⁰, R¹² y R¹³ representan H, R¹¹ se selecciona entre CF₃, CF₂H, Cl o F, de preferencia F,

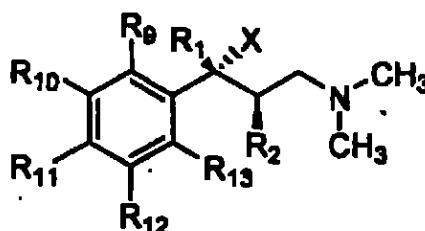
o bien

30

si R¹⁰, R¹¹ y R¹² representan H, uno de R⁹ o R¹³ también representa

H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC₂H₅ u OC₃H₇.

También se prefiere que los compuestos de acuerdo con la fórmula 1, cuando R³ = H, estén presentes en forma de diastereómeros con la configuración relativa la



1a

y se usen en particular en mezclas con una mayor proporción de este diastereómero, en comparación del otro diastereómero, o como el diastereómero puro.

Además se prefiere que los compuestos de la fórmula I se usen en la forma del enantiómero (+), en particular en mezclas con una mayor proporción del enantiómero (+) en comparación con el enantiómero (-) de un compuesto racémico, o como enantiómero (+) puro.

En general, con el uso preferido del enantiómero (+), también es aceptable una menor proporción del enantiómero (-) en comparación con el enantiómero (+) y puede, pero no necesita, intervenir en el uso de acuerdo con la invención.

Se prefiere especialmente usar un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo:

- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,

15*

- (2RS,3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(3-difluorometil-fenil)-1-dimetil-amino-2-metilpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-2-metil-3-(3-metil-sulfanilfenil)-pentan-3-ol,
- 5 • (3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-4,4-dimetilpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)-fenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
- 10 • (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
- éster del ácido (+)-(1R,2R)-3-dimetilamino-1-etil-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropil-acético,
- (1RS)-1-(1-dimetilamino-metilciclohexil)-1-(3-metoxifenil)-propan-1-ol,
- (2RS,3RS)-3-(4-clorofenil)-1-dimetilamino-2-metil-pentan-3-ol,
- 15 • (+)-(2R,3R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)-fenol,
- (2RS,3RS)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol, y
- (+)-(2R,3R)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol,

de preferencia como clorhidrato.

20

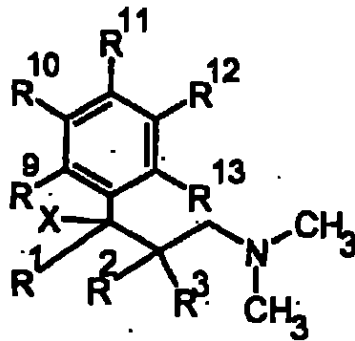
También, si los usos de acuerdo con esta invención sólo producen pocos efectos secundarios, podrá ser adecuado, por ejemplo, para evitar ciertos tipos de dependencia del uso, usar también compuestos antagonistas de morfina, en particular naloxona, naltrexona y/o levallorphan, junto con los compuestos de

25

La invención también abarca medicamentos para tratar el impulso aumentado de orinar o incontinencia urinaria que contengan como ingrediente activo al menos un compuesto del 1-fenil-3-dimetilaminopropano de acuerdo con la fórmula general I

30

5



en la que

10

X se selecciona entre OH, F, Cl, H u OC(O)R^7 , donde R^7 se selecciona entre alquilo C_{1-3} que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

15

R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-4} , que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

20

R^2 y R^3 son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H o alquilo C_{1-4} que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien

25

R^2 y R^3 forman juntos un grupo cicloalquilo C_{4-7} saturado, que puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces,

30

R^9 a R^{13} son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, SOCH_3 , SOCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, COOR^{14} , NO_2 ,

CONR¹⁷R¹⁸; alquilo C₁₋₆ que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o varias veces; fenilo que puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces;

5 donde R¹⁴ se selecciona entre alquilo C₁₋₆; piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; PO(O-alquilo C₁₋₄)₂, CO(O-alquilo C₁₋₅), CONH-C₆H₄-(alquilo C₁₋₃), CO(alquilo C₁₋₅), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, donde R¹⁵ es orto-OCO-alquilo C₁₋₃ o
10 meta- o para-CH₂N(R¹⁶)₂, donde R¹⁶ es alquilo C₁₋₄, o bien 4-morfolino, donde los radicales R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁸ son grupos alquilo que pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos una o varias veces;

15 donde R¹⁷ y R¹⁸ son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H; alquilo C₁₋₆ que puede ser saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

20

o bien

R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R¹¹ forman juntos un anillo de OCH₂O, OCH₂CH₂O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH₃)O, OC(CH₃)=CH, (CH₂)₄ u
25 OCH=CHO,

en forma de sus racematos; enantiómeros, diastereómeros, en particular mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros, o en forma de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales de ácidos
30 fisiológicamente admisibles

así como opcionalmente aditivos y/o sustancias auxiliares.

Las sales adecuadas, en el contexto de la presente invención y de cada uno de los usos reivindicados son sales del ingrediente activo respectivo con ácidos
5 inorgánicos u orgánicos y/o un sustituto de azúcar, como sacarina, ciclamato o acesulfam. Sin embargo, se prefiere en especial el clorhidrato.

Los aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados, dentro del contexto de la presente invención, son todas las sustancias conocidas para las personas diestras
10 en el arte, de la técnica anterior, para obtener la preparación de formulaciones galénicas. La elección de esas sustancias auxiliares, al igual que las cantidades que se deben usar de las mismas dependen de si el medicamento se debe administrar oralmente, intravenosamente, intraperitonealmente, subcutáneamente, intramuscularmente, intranasalmente, bucalmente o tópicamente. Para la
15 aplicación oral son adecuadas las preparaciones en forma de tabletas, tabletas masticables, píldoras recubiertas con azúcar, cápsulas, granulados, gotas, zumos o jarabes, mientras que para las aplicaciones parenterales, tópicas e inhalativas son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles, así como las nebulizaciones. Otra forma posible de aplicación son
20 los supositorios, para uso rectal. Son ejemplos de formas de aplicación percutánea los usos en una forma de depósito, en forma disuelta, en una película portadora o en un emplastro, opcionalmente agregando agentes que promuevan la penetración de la piel. Como ejemplos de sustancias auxiliares y aditivos están los dispersantes, lubricantes, aglomerantes, carga, desmoldeadores, solventes
25 opcionales, intensificadores de sabor, azúcares, en particular excipientes, diluyentes, colorantes, antioxidantes, etc. Para los supositorios se pueden usar, entre otros, ceras o ésteres de ácidos grasos, y para la aplicación parenteral los agentes que se pueden usar son excipientes, preservativos, auxiliares de suspensión, etc. Las cantidades del ingrediente activo que se deben administrar al
30 paciente varían dependiendo del peso del paciente, del tipo de aplicación y de la gravedad de la condición médica. Los compuestos de acuerdo con la invención se

pueden emplear en una forma de acción retardada, en preparaciones para uso oral, rectal o percutáneo. Las formulaciones retardadas correspondientes, en especial en la forma de una preparación de "una vez al día" que sólo se deba tomar una vez al día, se prefieren en especial para usarse en los cuadros médicos cubiertos por la invención.

También se prefieren los medicamentos que contengan desde 0.05 hasta 90.0% del ingrediente activo, en particular bajas dosis efectivas para evitar efectos secundarios o efectos analgésicos. Normalmente se administran de 0.1 a 5000 mg/kg, en particular de 1 a 500 mg/kg y de preferencia de 2 a 250 mg/kg. Sin embargo, también se prefiere y se acostumbra la administración de 0.01 a 5 mg/kg, de preferencia de 0.03 a 2 mg/kg y en particular de 0.05 a 1 mg/kg de peso corporal.

Las sustancias auxiliares pueden incluir las siguientes, por ejemplo: agua, etanol, 2-propanol, glicerina, etilen-glicol, propilen-glicol, polietilen-glicol, polipropilen-glicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, almidón, almidón modificado, gelatinas, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinil pirrolidona, parafinas, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma arábica, alginatos, dextrana, ácidos grasos saturados y no saturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, aceites comestibles, aceite de ajonjolí, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soya, lecitina, lactato de sodio, ésteres de ácidos grasos y polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos con sorbitol, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de calcio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidón, agar y bentonita.

Los medicamentos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención se producen usando agentes, equipos, métodos y procesos bien conocidos en la técnica actual de las formulaciones farmacéuticas, como los que se describen, por ejemplo, en "Remington Pharmaceutical Sciences", A.R. Gennaro, editor, 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), en particular la parte 8, capítulos 76 a 93.

Así, por ejemplo, para una formulación sólida como una tableta, se puede granular el ingrediente activo del medicamento, es decir, un compuesto con la estructura general I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con un vehículo farmacéutico, por ejemplo los ingredientes convencionales de las tabletas como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas farmacéuticamente admisibles, y diluyentes farmacéuticos, como por ejemplo agua, para formar una composición sólida que contenga un compuesto de acuerdo con la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en distribución homogénea. Aquí se entiende por distribución homogénea que el ingrediente activo esté distribuido uniformemente en toda la composición, de modo que esta última se pueda subdividir sin dificultad en formas de dosis unitarias igualmente efectivas, como tabletas, píldoras o cápsulas. A continuación la composición sólida se divide en formas de dosis unitarias. Las tabletas o píldoras de acuerdo con la invención también se puede recubrir o componer en otra forma, para preparar una forma de dosis con una acción de liberación retardada. Entre los agentes cubrientes adecuados están, entre otros, ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como por ejemplo goma laca, alcohol cetílico y/o acetato de celulosa.

También, si los medicamentos de acuerdo con la invención sólo muestran pocos efectos secundarios convendrá, por ejemplo, para evitar las formas específicas de dependencia, usar antagonistas de morfina, en particular naloxona, naltrexona y/o levallorphan, además de los compuestos de acuerdo con la fórmula general I.

2)

Se prefiere usar medicamentos en los cuales se usen compuestos de acuerdo con la fórmula general I en donde X se seleccione entre

5 OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, de preferencia OH, F, OC(O)CH₃ o H.

También se prefieren los medicamentos en donde se usan los compuestos de acuerdo con la fórmula general I, en los que R¹ se seleccione entre

10 alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; de preferencia CH₃, C₂H₅, C₄H₉ o ter-butilo, en particular CH₃ o C₂H₅.

Además se prefieren los medicamentos en los cuales se usan compuestos de acuerdo con la fórmula general I en donde R² y R³ se seleccionen cada uno en forma independiente entre

20 H, alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; de preferencia H, CH₃, C₂H₅, isopropilo o ter-butilo, en especial H o CH₃, y de preferencia R³ = H,

o bien

25 R² y R³ forman juntos un grupo cicloalquilo C₅₋₆ que puede ser saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces, de preferencia saturado y no sustituido, y en particular ciclohexilo.

Además se prefiere usar los medicamentos de acuerdo con la invención que contengan compuestos de acuerdo con la fórmula general I en donde R⁹ a R¹³, en los que tres de los cuatro grupos R⁹ a R¹³ deben ser H, se seleccionan en forma independiente entre sí, entre

30

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ o alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR¹⁴ o SR¹⁴ donde R¹⁴ se selecciona entre alquilo C₁₋₃ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado;

de preferencia H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ o SCH₃

o bien, R¹² y R¹¹ forman un anillo de 3,4-OCH=CH,

en particular aquellos en donde

si R⁹, R¹¹ y R¹³ representan H, entonces uno de R¹⁰ o R¹² también representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ o SR¹⁴, de preferencia OH, CF₂H, OCH₃ o SCH₃,

o bien,

si R⁹ y R¹³ representan H y R¹¹ representa OH, OCH₃, Cl o F, de preferencia Cl, entonces uno de R¹⁰ o R¹² también representa H, mientras que el otro representa OH, OCH₃, Cl o F, de preferencia Cl,

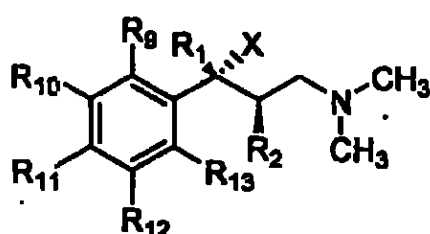
o bien,

si R⁹, R¹⁰, R¹² y R¹³ representan H, R¹¹ se selecciona entre CF₃, CF₂H, Cl o F, de preferencia F,

o bien

si R^{10} , R^{11} y R^{12} representan H, uno de R^9 o R^{13} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC_2H_5 u OC_3H_7 .

Además se prefiere que los medicamentos de acuerdo con la invención contengan compuestos de acuerdo con la fórmula general 1, cuando $R^3 = H$, estén presentes en forma de diastereómeros con la configuración relativa la



1a

en particular en mezclas con una mayor proporción de este diastereómero, en comparación del otro diastereómero, o como el diastereómero puro.

Además se prefiere que los medicamentos de acuerdo con la invención contengan compuestos de la fórmula general I, que estén presentes en forma del enantiómero (+), en particular en mezclas con una mayor proporción del enantiómero (+) en comparación con el enantiómero (-) de un compuesto racémico, o como enantiómero (+) puro.

En general, con el uso preferido del enantiómero (+), también es aceptable una menor proporción del enantiómero (-) en comparación con el enantiómero (+) y puede, pero no necesita, intervenir en el uso de acuerdo con la invención.

Se prefieren especialmente los medicamentos de acuerdo con la invención que contengan al menos un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo:

- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,

- ((+)-(2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
 ((2RS,3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol,
 ((2RS,3RS)-3-(3-difluorometil-fenil)-1-dimetil-amino-2-metilpentan-3-ol
 ((2RS,3RS)-1-dimetilamino-2-metil-3-(3-metil-sulfanilfenil)-pentan-3-ol
 5 ((3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-4,4-dimetilpentan-3-ol,
 ((2RS,3RS)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)-fenol,
 ((1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
 ((+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
 ((+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
 10 ((()-1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
 (éster del ácido (+)-(1R,2R)-3-dimetilamino-1-etil-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropil-acético,
 ((1RS)-1-(1-dimetilamino-metilciclohexil)-1-(3-metoxifenil)-propan-1-ol,
 ((2RS,3RS)-3-(4-clorofenil)-1-dimetilamino-2-metil-pentan-3-ol,
 15 ((+)-(2R,3R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)-fenol,
 ((2RS,3RS)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol, y
 ((+)-(2R,3R)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol,

de preferencia como clorhidrato.

20

La invención también se refiere a un proceso para tratar el deseo aumentado de orinar o incontinencia, en el cual se usen los compuestos de 1-fenil-3-dimetilaminopropano de acuerdo con la invención, con la fórmula general I, en forma de sus racematos, enantiómeros, diasterómeros, en mezclas determinadas de sus enantiómeros o
 25 diastereómeros, o en forma de un enantiómero o diastereómero individual, como base libre y/o en forma de sus sales fisiológicamente compatibles.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención, sin embargo, sin restringir los objetivos de la invención.

30 Ejemplos

Ejemplo 1: Lista de las sustancias investigadas

La siguiente es una lista de los compuestos que fueron investigados en cuanto a su eficacia:

Nombre	Comp. #
(2RS,3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol, clorhidrato	1
(+)-(2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol, clorhidrato	2
(2RS,3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol, clorhidrato	3
(2RS,3RS)-3-(3-difluorometil-fenil)-1-dimetil-amino-2-metilpentan-3-ol, clorhidrato	4
(2RS,3RS)-1-dimetilamino-2-metil-3-(3-metil-sulfanilfenil)-pentan-3-ol, clorhidrato	5
(3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-4,4-dimetilpentan-3-ol, clorhidrato	6
(2RS,3RS)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)-fenol, clorhidrato	7
(1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol, clorhidrato	8
(+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol, clorhidrato	9
(+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol, clorhidrato	10
((-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, clorhidrato	11
éster del ácido (+)-(1R,2R)-3-dimetilamino-1-etil-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropil-acético, clorhidrato	12
(1RS)-1-(1-dimetilamino-metilciclohexil)-1-(3-metoxifenil)-propan-1-ol, clorhidrato	13

(2RS,3RS)-3-(4-clorofenil)-1-dimetilamino-2-metil-pentan-3-ol, clorhidrato	14
(-)-(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol, clorhidrato	21

Ejemplo 2: Pruebas de cistometría en ratas nullparas conscientes

Se efectuaron investigaciones cistométricas en ratas hembras nullparas Sprague-Dawley de acuerdo con el método de Ishizuka et al. ((1997), Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 355: 787-793). Tres días después de la implantación de catéteres en la vejiga y en las venas, se investigaron los animales en estado consciente, teniendo sus movimientos libres. El catéter de la vejiga se conectó con un manómetro y una bomba de inyección. Los animales se colocaron en jaulas de metabolismo que permiten medir el volumen de la orina. Se infundió solución fisiológica de sal (10 ml/hora) en la vejiga vaciada, y se registraron continuamente la presión y el volumen de la orina. Después de una fase de estabilización de 20 minutos, se registró que los ciclos de micción fueran normales y reproducibles. Entre otros, se midieron los siguientes parámetros:

- Presión umbral, TP, la presión en la vejiga inmediatamente antes de la micción.
- Capacidad de la vejiga, BC, el volumen residual después de la micción anterior, más el volumen de la solución infundida durante la fase de llenado.
- Intervalo entre contracciones, ICI, es decir, el tiempo entre micciones sucesivas.

Un aumento de la presión umbral (TP) indica un efecto terapéutico importante en una de las condiciones médicas cubiertas por la invención. También, el intervalo entre contracciones (ICI) es un parámetro importante para medir la eficacia fisiológica de una sustancia en el tratamiento de la incontinencia urinaria, así como la capacidad de la vejiga (BC). A este respecto y debido a las causas tan distintas

de los síntomas de estos cuadros de enfermedad, no es necesario que los tres parámetros tengan influencia positiva para afirmar que un medicamento sea efectivo. En consecuencia, es totalmente suficiente que sólo se demuestre un efecto positivo en uno de esos parámetros para que el medicamento se pueda
5 usar en la incontinencia urinaria o en el impulso aumentado de orinar.

Después de registrar tres ciclos de micción para obtener un valor de referencia, se aplicaron en forma intravenosa las sustancias de prueba 1 (1.0 mg/kg), 2 (0.1, 0.3 y 0.5 mg/kg), 21 (0.5 mg/kg), 7 (0.3 mg/kg), 8 (1.0 mg/kg), 9 (0.5 mg/kg) y 11 (0.5
10 mg/kg) en un vehículo formado por NaCl al 0.9%, y se registró el efecto sobre los parámetros cistométricos entre los 90 y 120 minutos. Se determinó como efecto máximo el valor promedio de 3 ciclos de micción y se registró como cambio porcentual en comparación con el valor de referencia (tabla 1).

Compuesto: (Concentración)	TP Presión umbral	BC Capacidad de la vejiga	ICI Intervalo entre contracciones
1 1.0 mg/kg iv (n = 9)	+94%**	+31%**	+42%**
2 1.0 mg/kg iv (n = 5) 0.3 mg/kg iv (n = 8) 0.5 mg/kg iv (n = 9)	+28.5%** +122%** +77.5%**	+7.8% +33%* +20.6%*	+15.6% +28%* +28.6%**
21 0.5 mg/kg iv (n = 8)	-1.1%	+3%	+10%

7 0.3 mg/kg iv (n = 7)	+95%**	+32%*	+28%*
8 1.0 mg/kg iv (n = 8)	+60%**	+7%	+14.4%
9 0.5 mg/kg iv (n = 7)	+56%**	+50%**	+21%*
11 0.5 mg/kg iv (n = 8)	+9%	+11%	+22.6%

Tabla 1: Influencia de los parámetros cistométricos según las sustancias investigadas (cambio en comparación con el valor de referencia, [%]); n es la cantidad de animales en el experimento.

5 Las sustancias investigadas exhiben un efecto positivo sobre la regulación de la vejiga, y en consecuencia son adecuadas para tratar la incontinencia urinaria.

10 Se encontró, entre otras cosas, que de los enantiómeros del compuesto racémico 1, sólo el enantiómero (+) (compuesto 2) tiene actividad eficaz (y en consecuencia es un compuesto especialmente preferido de la presente invención, mientras que el enantiómero (–) (compuesto 21) sólo desempeña un papel secundario.

Ejemplo 3. Investigaciones cistométricas en ratas nullíparas narcotizadas

15 Se hizo la investigación cistométrica en ratas hembras nullíparas de acuerdo con el método de Kimura et al. (Kimura et al., 1996, Intl. J. Urol. 3: 218-227). Se abrió el abdomen de ratas narcotizadas ventiladas y se ligó el uréter. La orina se extrae de los riñones. Se inserta un catéter en la vejiga y se asegura en su lugar. Se infunde solución salina mediante una bomba de infusión, a través del catéter, a la vejiga,

hasta que muestra actividad espontánea rítmica en forma de contracciones, que se pueden registrar mediante un registrador de presión conectado. La sustancia de prueba se aplica por vía intravenosa en una forma acumulativa y después de alcanzar valores iniciales estables. Un efecto sobre la función de la vejiga se manifiesta por la supresión de las contracciones espontáneas. La desaparición de las contracciones en un período de 10 minutos sirve como parámetro de su supresión.

Con todas las sustancias de la lista se obtuvo una supresión medible de las contracciones espontáneas en las ratas; la tabla 2 muestra el valor promedio de la dosis mínima, con al menos dos experimentos, en los que las contracciones desaparecieron por primera vez durante más de 10 minutos.

Compuesto No.	Dosis mínima [mg/kg]
3	23.3 (n = 3)
4	1.7 (n = 3)
5	2.3 (n = 3)
6	16.7 (n = 3)
10	0.2 (n = 3)
12	30.0 (n = 3)
13	20.0 (n = 2)
14	20.0 (n = 2)

Tabla 2: n corresponde a la cantidad de los experimentos que intervienen en el valor.

Las sustancias investigadas muestran un efecto positivo sobre la regulación de la vejiga y por consiguiente son adecuadas para tratar la incontinencia urinaria.

Ejemplo 4: Forma de aplicación parenteral

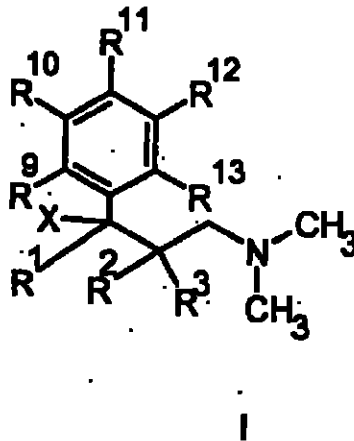
1 g del compuesto 2 se disuelve a temperatura ambiente en 1 l de agua inyectable y a continuación se ajusta a condiciones isotónicas agregando NaCl.

REIVINDICACIONES DE LA PATENTE:

1. Uso de un compuesto del 1-fenil-3-dimetilaminopropano con la fórmula general I

5

10



en la que

15

X se selecciona entre OH, F, Cl, H u OC(O)R^7 , donde R^7 se selecciona entre alquilo C_{1-3} que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

20

R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-4} , que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

25

R^2 y R^3 son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H o alquilo C_{1-4} que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien

30

R^2 y R^3 forman juntos un grupo cicloalquilo C_{4-7} saturado, que puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces,

R^9 a R^{13} son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$; alquilo C_{1-6} que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o varias veces; fenilo que puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces;

donde R^{14} se selecciona entre alquilo C_{1-6} ; piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $PO(O\text{-alquilo } C_{1-4})_2$, $CO(O\text{-alquilo } C_{1-5})$, $CONH-C_6H_4(\text{alquilo } C_{1-3})$, $CO(\text{alquilo } C_{1-5})$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, donde R^{15} es orto-OCO-alquilo C_{1-3} o meta- o para- $CH_2N(R^{18})_2$, donde R^{18} es alquilo C_{1-4} , o 4-morfolino, donde los radicales R^{14} , R^{15} y R^{18} son grupos alquilo que pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos una o varias veces;

donde R^{17} y R^{18} son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H; alquilo C_{1-6} que puede ser saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien

R^9 y R^{10} , o R^{10} y R^{11} forman juntos un anillo de OCH_2O , OCH_2CH_2O , $OCH=CH$, $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$, $OC(CH_3)=CH$, $(CH_2)_4$ u $OCH=CHO$,

en forma de sus racematos; enantiómeros, diastereómeros en mezclas

determinadas de sus enantiómeros o diastereómeros, o de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales de ácidos fisiológicamente admisibles

5 para la producción de un medicamento para tratar el deseo aumentado de orinar o la incontinencia urinaria.

2. Empleo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque X se selecciona entre

10

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, de preferencia OH, F, OC(O)CH₃ o H.

3. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque R¹ se selecciona entre

15

alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; de preferencia CH₃, C₂H₅, C₄H₉ o ter-butilo, en particular CH₃ o C₂H₅.

20 4. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R² y R³ se seleccionen cada uno en forma independiente entre

25

H, alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; de preferencia H, CH₃, C₂H₅, isopropilo o ter-butilo, en especial H o CH₃, y de preferencia R³ = H,

o bien

30

R² y R³ forman juntos un grupo cicloalquilo C₅₋₆ que puede ser saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces, de preferencia saturado y no sustituido, y en particular ciclohexilo.

5. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^9 a R^{13} , en donde tres de los cuatro grupos R^9 a R^{13} deben ser H, se seleccionan en forma independiente entre sí, entre

5

H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 o alquilo C_{1-4} que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR^{14} o SR^{14} donde R^{14} se selecciona entre alquilo C_{1-3} que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado;

10

de preferencia H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 o SCH_3

o bien, R^{12} y R^{11} forman un anillo de 3,4- $OCH=CH$,

15

en particular aquellos en donde

si R^9 , R^{11} y R^{13} representan H, entonces uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

20

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} o SR^{14} , de preferencia OH, CF_2H , OCH_3 o SCH_3 ,

o bien,

25

si R^9 y R^{13} representan H y R^{11} representa OH, OCH_3 , Cl o F, de preferencia Cl, entonces uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro representa OH, OCH_3 , Cl o F, de preferencia Cl,

o bien,

30

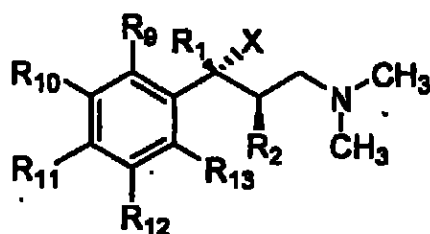
si R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} representan H, R^{11} se selecciona entre CF_3 ,

CF_2H , Cl o F, de preferencia F,

o bien

5 si R^{10} , R^{11} y R^{12} representan H, uno de R^9 o R^{13} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC_2H_5 u OC_3H_7 .

6. 10 Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque los compuestos de acuerdo con la fórmula I, cuando $\text{R}^3 = \text{H}$, estén presentes en forma de diastereómeros con la configuración relativa la



15

Ia

20 y se usan en particular en mezclas con una mayor proporción de este diastereómero, en comparación del otro diastereómero, o como el diastereómero puro.

7. 25 Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque los compuestos de la fórmula I se usan en la forma del enantiómero (+), en particular en mezclas con una mayor proporción del enantiómero (+) en comparación con el enantiómero (−) de un compuesto racémico, o como enantiómero (+) puro.

8. 30 Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se usa un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo:

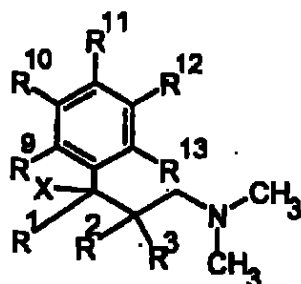
- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,

- (+)-(2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-2-metil-3-(3-metil-sulfanilfenil)-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-difluorometil-fenil)-1-dimetil-amino-2-metilpentan-3-ol,
- 5 • (3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-4,4-dimetilpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)-fenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
- 10 • ((+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
- (()-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
- (éster del ácido (+)-(1R,2R)-3-dimetilamino-1-etil-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropil-acético,
- ((1RS)-1-(1-dimetilamino-metilciclohexil)-1-(3-metoxifenil)-propan-1-ol,
- 15 • ((2RS,3RS)-3-(4-clorofenil)-1-dimetilamino-2-metil-pentan-3-ol,
- ((+)-(2R,3R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)-fenol,
- ((2RS,3RS)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol,
- 20 y
- ((+)-(2R,3R)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol,

de preferencia como clorhidrato.

- 25 9. Medicamento para tratar el impulso aumentado de orinar o incontinencia urinaria que contenga como ingrediente activo al menos un compuesto del 1-fenil-3-dimetilaminopropano de acuerdo con la fórmula general I

<



5

en la que

10

X se selecciona entre OH, F, Cl, H u OC(O)R7, donde R7 se selecciona entre alquilo C1-3 que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

15

R1 se selecciona entre alquilo C1-4, que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

20

R2 y R3 son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H o alquilo C1-4 que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien

25

R2 y R3 forman juntos un grupo cicloalquilo C4-7 saturado, que puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces,

30

R9 a R13 son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR₁₄, OCF₃, SR₁₄, NR₁₇R₁₈, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR₁₄, NO₂, CONR₁₇R₁₈; alquilo C1-6 que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o varias veces;

fenilo que puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces;

donde R^{14} se selecciona entre alquilo C_{1-6} ; piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $PO(O\text{-alquilo } C_{1-4})_2$, $CO(O\text{-alquilo } C_{1-5})$, $CONH-C_6H_4(\text{alquilo } C_{1-3})$, $CO(\text{alquilo } C_{1-5})$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, donde R^{15} es orto-OCO-alquilo C_{1-3} o meta- o para- $CH_2N(R^{16})_2$, donde R^{16} es alquilo C_{1-4} , o bien 4-morfolino, donde los radicales R^{14} , R^{15} y R^{16} son grupos alquilo que pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos una o varias veces;

donde R^{17} y R^{18} son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H; alquilo C_{1-6} que puede ser saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien

R^9 y R^{10} , o R^{10} y R^{11} forman juntos un anillo de OCH_2O , OCH_2CH_2O , $OCH=CH$, $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$, $OC(CH_3)=CH$, $(CH_2)_4$ u $OCH=CHO$,

en forma de sus racematos; enantiómeros, diastereómeros, en particular mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros, o en forma de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales de ácidos fisiológicamente admisibles

así como opcionalmente aditivos y/o sustancias auxiliares.

10. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque X se seleccione entre

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, de preferencia OH, F, OC(O)CH₃ o H.

5

11. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 y 10, caracterizado porque R¹ se seleccione entre

10

alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; de preferencia CH₃, C₂H₅, C₄H₉ o ter-butilo, en particular CH₃ o C₂H₅.

12. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque R² y R³ se seleccionen cada uno en forma independiente entre

15

H, alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; de preferencia H, CH₃, C₂H₅, isopropilo o ter-butilo, en especial H o CH₃, y de preferencia R³ = H,

20

o bien

R² y R³ forman juntos un grupo cicloalquilo C₅₋₆ que puede ser saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces, de preferencia saturado y no sustituido, y en particular ciclohexilo.

25

13. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado porque de R⁹ a R¹³, en donde tres de los cuatro grupos R⁹ a R¹³ deben ser H, se seleccionan en forma independiente entre sí, entre

30

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ o alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no

sustituido, ramificado o no ramificado; OR^{14} o SR^{14} donde R^{14} se selecciona entre alquilo C_{1-3} que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado;

5 de preferencia H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 o SCH_3

o bien, R^{12} y R^{11} forman un anillo de 3,4- $OCH=CH$,

en particular aquellos en donde

10

si R^9 , R^{11} y R^{13} representan H, entonces uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

15

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} o SR^{14} , de preferencia OH, CF_2H , OCH_3 o SCH_3 ,

o bien,

20

si R^9 y R^{13} representan H y R^{11} representa OH, OCH_3 , Cl o F, de preferencia Cl, entonces uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro representa OH, OCH_3 , Cl o F, de preferencia Cl,

o bien,

25

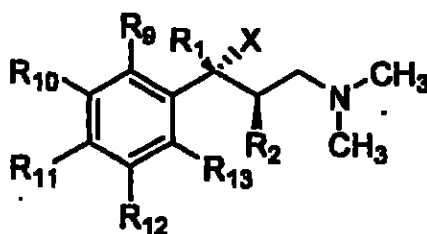
si R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} representan H, R^{11} se selecciona entre CF_3 , CF_2H , Cl o F, de preferencia F,

o bien

30

si R^{10} , R^{11} y R^{12} representan H, uno de R^9 o R^{13} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC_2H_5 u OC_3H_7 .

14. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 13, caracterizado porque los compuestos de acuerdo con la fórmula general 1, cuando $R^3 = H$, estén presentes en forma de diastereómeros con la configuración relativa la



Ia

- en particular en mezclas con una mayor proporción de este diastereómero, en comparación del otro diastereómero, o como el diastereómero puro.
15. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general I, estén presentes en forma del enantiómero (+), en particular en mezclas con una mayor proporción del enantiómero (+) en comparación con el enantiómero (-) de un compuesto racémico, o como enantiómero (+) puro.
16. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 15, caracterizado porque contiene un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo:

- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-difluorometil-fenil)-1-dimetil-amino-2-metilpentan-3-ol

- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-2-metil-3-(3-metil-sulfanilfenil)-pentan-3-ol
- (3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-4,4-dimetilpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)-fenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
- 5 • (+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
- éster del ácido (+)-(1R,2R)-3-dimetilamino-1-etil-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropil-acético,
- 10 ((1RS)-1-(1-dimetilamino-metilciclohexil)-1-(3-metoxifenil)-propan-1-ol,
- ((2RS,3RS)-3-(4-clorofenil)-1-dimetilamino-2-metil-pentan-3-ol,
- ((+)-(2R,3R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)-fenol,
- ((2RS,3RS)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol, y
- ((+)-(2R,3R)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol,

15

de preferencia en forma de clorhidrato.

Resumen

La invención se relaciona con el uso de compuestos de 1-fenil-3-dimetilaminopropano para
5 la producción de un medicamento para el tratamiento del impulso aumentado de orinar o
incontinencia urinaria, así como los medicamentos y métodos correspondientes para tratar
el impulso aumentado de orinar o la incontinencia urinaria.

Reivindicaciones corregidas

06.03.03

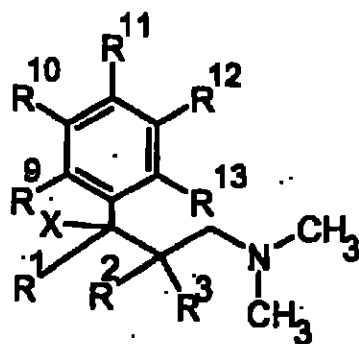
Reivindicaciones de la patente:

5

1. Uso de un compuesto del 1-fenil-3-dimetilaminopropano con la fórmula general I

□

10



15

en la que

X se selecciona entre OH, F, Cl, H u OC(O)R7, donde R7 se selecciona entre alquilo C₁₋₃ que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

20

R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₄, que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

25

R² y R³ son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H o alquilo C₁₋₄ que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

30

o bien

45

R^2 y R^3 forman juntos un grupo cicloalquilo C_{4-7} saturado, que puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces,

R^9 a R^{13} son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$; alquilo C_{1-6} que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o varias veces; fenilo que puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces;

donde R^{14} se selecciona entre alquilo C_{1-6} ; piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $PO(O\text{-alquilo } C_{1-4})_2$, $CO(O\text{-alquilo } C_{1-5})$, $CONH-C_6H_4(\text{alquilo } C_{1-3})$, $CO(\text{alquilo } C_{1-5})$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4R^{15}$, donde R^{15} es orto-OCO-alquilo C_{1-3} o meta- o para- $CH_2N(R^{16})_2$, donde R^{16} es alquilo C_{1-4} , o 4-morfolino, donde los radicales R^{14} , R^{15} y R^{16} son grupos alquilo que pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos una o varias veces;

donde R^{17} y R^{18} son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H; alquilo C_{1-6} que puede ser saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien

R^9 y R^{10} , o R^{10} y R^{11} forman juntos un anillo de OCH_2O , OCH_2CH_2O , $OCH=CH$, $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$, $OC(CH_3)=CH$, $(CH_2)_4$ u $OCH=CHO$,

en forma de sus racematos; enantiómeros, diastereómeros en mezclas determinadas de sus enantiómeros o diastereómeros, o de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales de ácidos fisiológicamente admisibles

para la producción de un medicamento para tratar el deseo aumentado de orinar o la incontinencia urinaria.

- 10 2. Empleo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque X se selecciona entre

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, de preferencia OH, F, OC(O)CH₃ o H.

- 15 3. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque R¹ se selecciona entre

alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; de preferencia CH₃, C₂H₅, C₄H₉ o ter-butilo, en particular CH₃ o C₂H₅.

4. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R² y R³ se seleccionen cada uno en forma independiente entre

H, alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; de preferencia H, CH₃, C₂H₅, isopropilo o ter-butilo, en especial H o CH₃, y de preferencia R³ = H,

o bien

R² y R³ forman juntos un grupo cicloalquilo C₅₋₆ que puede ser

saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces, de preferencia saturado y no sustituido, y en particular ciclohexilo.

5. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque
5 R^9 a R^{13} , en donde tres de los cuatro grupos R^9 a R^{13} deben ser H, se seleccionan en forma independiente entre sí, entre

H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 o alquilo C_{1-4} que sea saturado y no
10 sustituido, ramificado o no ramificado; OR^{14} o SR^{14} donde R^{14} se selecciona entre alquilo C_{1-3} que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado;

de preferencia H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 o SCH_3

15 o bien, R^{12} y R^{11} forman un anillo de 3,4- $OCH=CH$,

en particular caracterizado porque

20 si R^9 , R^{11} y R^{13} representan H, entonces uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} o SR^{14} , de preferencia OH, CF_2H ,
 OCH_3 o SCH_3 ,

25 o bien,

si R^9 y R^{13} representan H y R^{11} representa OH, OCH_3 , Cl o F, de
preferencia Cl, entonces uno de R^{10} o R^{12} también representa H,
mientras que el otro representa OH, OCH_3 , Cl o F, de preferencia Cl,

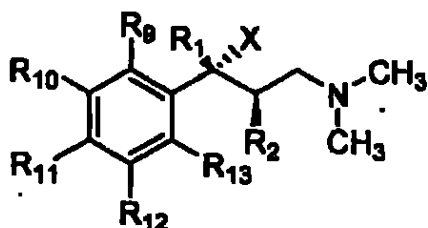
30 o bien,

si R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} representan H, R^{11} se selecciona entre CF_3 , CF_2H , Cl o F, de preferencia F,

5 o bien

si R^{10} , R^{11} y R^{12} representan H, uno de R^9 o R^{13} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC_2H_5 u OC_3H_7 .

- 10 6. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque en los compuestos de acuerdo con la fórmula I, cuando $R^3 = H$, estén presentes en forma de diastereómeros con la configuración relativa la



1a

20

y se usen en particular en mezclas con una mayor proporción de este diastereómero, en comparación del otro diastereómero, o como el diastereómero puro.

- 25 7. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque los compuestos de la fórmula I se usen en la forma del enantiómero (+), en particular en mezclas con una mayor proporción del enantiómero (+) en comparación con el enantiómero (-) de un compuesto racémico, o como enantiómero (+) puro.

30

8. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque

se usa un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo:

- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
- 5 • (2RS,3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-difluorometil-fenil)-1-dimetil-amino-2-metilpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-2-metil-3-(3-metil-sulfanilfenil)-pentan-3-ol,
- (3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-4,4-dimetilpentan-3-ol,
- 10 • (2RS,3RS)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)-fenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
- ((+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
- ((+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
- ((()-1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
- 15 • (éster del ácido (+)-(1R,2R)-3-dimetilamino-1-etil-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropil-acético,
- ((1RS)-1-(1-dimetilamino-metilciclohexil)-1-(3-metoxifenil)-propan-1-ol,
- ((2RS,3RS)-3-(4-clorofenil)-1-dimetilamino-2-metil-pentan-3-ol,
- 20 • ((+)-(2R,3R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)-fenol,
- ((2RS,3RS)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol,
- y
- ((+)-(2R,3R)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol,
- 25

de preferencia como clorhidrato.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts GRA 3005-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/418)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/13918	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/11/2001	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 30/11/2000
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A81K31/00		
Anmelder GRÜNENTHAL GMBH et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- 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 70.18 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 7 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
 - ☒ Grundlage des Berichts
 - ☐ Priorität
 - ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
 - ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
 - ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
 - ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
 - ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
 - ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 26/08/2002	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 07.04.2003
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Blott, C  Tel. Nr. +49 89 2399 7538

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/13918

I. 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:

1-26 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-8 mit Telefax vom 06/03/2003

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:

52

**INTERNATIONALER V RLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP01/13918

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:

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

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-8
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-8
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-8
	Nein: Ansprüche	

**2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt**

PUNKT V

1. Es wird auf die folgenden Dokumente, die im internationalen Recherchenbericht angegeben wurden, verwiesen:

D1: DE 4426 245

D2: EP 1 005 861

a) D1 beschreibt Arzneimittel enthaltend 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen, die zur Behandlung von Schmerzen eingesetzt werden. Die in vorliegendem Anspruch 16 genannten Verbindungen werden in D1 offenbart.

b) D2 beschreibt die Verwendung von Tramadol zur Behandlung von vermehrtem Hamdrang, bzw. Harninkontinenz.

2. **Neuheit (Art. 33(2) PCT)**

Keines der zitierten Dokumente offenbart die Verwendung einer 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindung gemäß der Formel I zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Hamdrang bzw. Harninkontinenz. Der Gegenstand des Anspruchs 1 sowie der abhängigen Ansprüche 2-8 könnte somit als neu betrachtet werden.

3. **Erfinderische Tätigkeit (Art. 33(3) PCT)**

Dokument D2, das als nächstliegender Stand der Technik angesehen wird, beschreibt die Verwendung von Tramadol zur Behandlung von vermehrtem Hamdrang, bzw. Harninkontinenz.

Der Gegenstand des Anspruchs 1 unterscheidet sich von D2 insofern als bei den verwendeten Verbindung(en) die Alkylreste R1 und R2 oder R3 zusammen keinen Cycloalkyl bilden.

Weder D1 noch D2 enthalten einen Hinweis, daß Verbindungen gemäß der vorliegenden Anmeldung ebenfalls zur Behandlung von vermehrtem Hamdrang, bzw. Harninkontinenz verwendet werden können. Die erfindungsgemäß verwendeten Substanzen unterscheiden sich strukturell, insbesondere sterisch, deutlich von Tramadol, so daß es für den Fachmann keinen Anlaß gibt, auf die Substanzen der Anmeldung als alternative Verbindungen zur Behandlung von vermehrtem Hamdrang, bzw. Harninkontinenz zurückzugreifen.

Desweiteren wurde in der Beschreibung belegt, daß die Verbindungen der Anmeldung zu einem erhöhten Interkontraktionsintervall (ICI) führten (s. Tabelle 1).

Dem Gegenstand des Anspruchs 1 liegt somit eine erfinderische Tätigkeit zugrunde.

Dies gilt sinngemäß für die abhängigen Ansprüche 2-8.

6

Geänderte Ansprüche
06.03.2003

la

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden.

7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe verwendet wird:

- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol,
- (3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,

GEÄNDERTES FOLIO

Geänderte Ansprüche**06.03.2003**

- **(+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propylester,**
- **(1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol,**
- **(2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,**
- **(+)-(2R,3R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,**
- **(2RS,3RS)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol und**
- **(+)-(2R,3R)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol,**

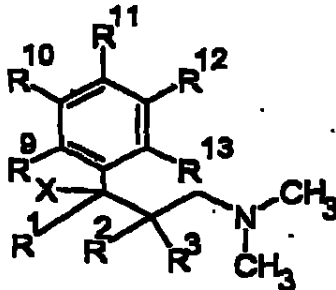
vorzugsweise als Hydrochlorid.

58
57

1
Geänderte Ansprüche
06.03.2003

Patentansprüche:

1. Verwendung einer 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindung
gemäß allgemeiner Formel I



, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R^7 mit R^7
ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt
oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert,

R^1 ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert,

R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus
H oder C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder
ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

GEÄNDERTES BLATT

Geänderte Ansprüche
06.03.2003

R^2 und R^3 zusammen einen gesättigten C_{4-7} -Cycloalkylrest bilden, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

5 R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$, C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl,

15 Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

$PO(O-C_{1-4}-Alkyl)_2$, $CO(OC_{1-5}-Alkyl)$,

$CONH-C_6H_4-(C_{1-3}-Alkyl)$, $CO(C_{1-5}-Alkyl)$, $CO-CHR^{17}$ -

NHR^{18} , $CO-C_6H_4-R^{15}$, mit R^{15} ortho- $OCOC_{1-3}-Alkyl$ oder

meta- oder para- $CH_2N(R^{16})_2$ mit R^{16} C_{1-4} -Alkyl oder

20 4-Morpholino, wobei in den Resten R^{14} , R^{15} und R^{16} die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

25 mit R^{17} und R^{18} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

GEÄNDERTES BL/TT

59

3

Geänderte Ansprüche
06.03.2003

oder

5 R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen OCH_2O- ,
 OCH_2CH_2O- , $OCH=CH-$, $CH=CHO-$, $CH=C(CH_3)O-$,
 $OC(CH_3)=CH-$, $(CH_2)_4-$ oder $OCH=CHO$ -Ring bilden,

10 In Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere
 Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines
 einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder
 Salze physiologisch verträglicher Säuren

15 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem
 Hamdrang bzw. Haminkontinenz.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X
 ausgewählt ist aus

20 OH, F, Cl, $OC(O)CH_3$ oder H, vorzugsweise OH, F, $OC(O)CH_3$
 oder H.

3. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch
 gekennzeichnet, daß R^1 ausgewählt ist aus

25 C_{1-4} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder
 unverzweigt; vorzugsweise CH_3 , C_2H_5 , C_4H_9 oder t-Butyl,
 Insbesondere CH_3 oder C_2H_5 .

30 4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch
 gekennzeichnet, daß R^2 und R^3 unabhängig voneinander ausgewählt
 sind aus

GEÄNDERTES BLATT

4
geänderte Ansprüche
08.03.2003

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise H, CH₃, C₂H₅, i-Propyl oder t-Butyl, insbesondere H oder CH₃, vorzugsweise R³ = H,

oder

R² und R³ zusammen einen C₃₋₆-Cycloalkylrest bilden, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, vorzugsweise gesättigt und unsubstituiert, insbesondere Cyclohexyl.

5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß R⁹ bis R¹³, wobei 3 oder 4 der Reste R⁹ bis R¹³ H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ oder C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ oder SCH₃

oder R¹² und R¹¹ einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere dadurch gekennzeichnet, daß,

wenn R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

GEÄNDERTES BLATT.

61

5

Geänderte Ansprüche

06.03.2003

Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH,
CF₂H, OCH₃ oder SCH₃

oder,

5

wenn R⁹ und R¹³ H entsprechen und R¹¹ OH, OCH₃, Cl oder F,
vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H
entspricht, während der andere OH, OCH₃, Cl oder F,
vorzugsweise Cl, entspricht,

10

oder,

wenn R⁹, R¹⁰, R¹² und R¹³ H entsprechen, R¹¹ ausgewählt ist
aus CF₃, CF₂H, Cl oder F, vorzugsweise F,

15

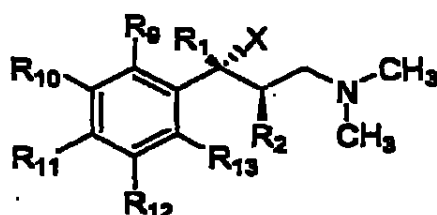
oder,

wenn R¹⁰, R¹¹ und R¹² H entsprechen, einer von R⁹ oder R¹³
auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH,
OC₂H₅ oder OC₃H₇.

20

6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch
gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I mit R³ = H in Form
der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia

25



GEÄNDERTES BLATT

8

Geänderte Ansprüche
06.03.2003

la

5 vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden.

7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I in Form des (+)-
10 Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

15 8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe verwendet wird:

- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol,
- (3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,

GEÄNDERTES PLAT

geänderte Ansprüche**06.03.2003**

- (+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propylester,
- (1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (2RS,3RS)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol und
- (+)-(2R,3R)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

64

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts G 3005-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 01/13918	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/11/2001	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 30/11/2000
Anmelder GRÜNENTHAL GMBH		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter 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 computerisierter Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 36.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

~~66~~
65

IPK 7 A61K31/137 A61K31/221 A61P13/02

IPK 7 A61K A61P

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

EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, PASCAL, EMBASE, CHEM ABS Data

Kategorie*	Bezeichnung der Verbitenilichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 44 26 245 A (GRUENENTHAL GMBH) 22. Februar 1996 (1996-02-22) in der Anmeldung erwähnt Seite 5, Zeile 30-44; Anspruch 10; Beispiele 1-28	9-16
A	das ganze Dokument ---	1-8
X	EP 1 005 861 A (NIPPON SHINYAKU CO LTD) 7. Juni 2000 (2000-06-07) Anspruch 1 ---	1-16
	--- -/--	

X Siehe Anhang Patentumfänge

- * & Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist**

05/08/2002

Blott, C

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	PHILIPPO, C. ET AL: "Asymmetric synthesis of both enantiomers of 2-(dimethylamino)-1-'3-methoxy-2-(1-methylethoxy)phenyllet hanol" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1997), 32(11), 881-888 , XP004100671 Seite 881; Abbildung 1	1-16
A	EP 0 176 049 A (MEDIOLANUM FARMACEUTICI SRL ;CONSIGLIO NAZIONALE RICERCHE (IT)) 2. April 1986 (1986-04-02) Seite 4, Zeile 20; Anspruch 1	1-16
A	EP 0 728 479 A (INST RECH CHIM BIOLOG) 28. August 1996 (1996-08-28) Seite 3, Zeile 1-9; Anspruch 1	1-16
A	US 5 744 474 A (THOR KARL B) 28. April 1998 (1998-04-28) Anspruch 1	1-16
A	YAMAMOTO TAKAO ET AL: "Effects of vamicamide on urinary bladder functions in conscious dog and rat models of urinary frequency." JOURNAL OF UROLOGY, Bd. 154, Nr. 6, 1995, Seiten 2174-2178, XP001088200 ISSN: 0022-5347 Zusammenfassung	1-16
A	WEIN ALAN J: "Pharmacologic options for the overactive bladder." UROLOGY, Bd. 51, Nr. 2A SUPPL., Februar 1998 (1998-02), Seiten 43-47, XP001079695 ISSN: 0090-4295 in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-16
P,X	DE 199 33 421 A (GRUENENTHAL GMBH) 25. Januar 2001 (2001-01-25) Seite 4, Zeile 29,38,40; Ansprüche 1,34,51 Seite 5, Zeile 9,10,22,38,40	1-3,5-7, 9-11, 13-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/13918

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 4426245 A	22-02-1996	DE 4426245 A1	22-02-1996
		AT 163176 T	15-02-1998
		AU 685644 B2	22-01-1998
		AU 2713895 A	08-02-1996
		BR 9502390 A	27-02-1996
		CA 2154424 A1	24-01-1996
		CN 1125221 A , B	26-06-1996
		CZ 9501904 A3	15-05-1996
		DE 59501431 D1	19-03-1998
		DK 693475 T3	23-09-1998
		EP 0693475 A1	24-01-1996
		ES 2115298 T3	16-06-1998
		FI 953523 A	24-01-1996
		GR 3026326 T3	30-06-1998
		HK 1005062 A1	18-12-1998
		HU 74100 A2	28-11-1996
		IL 113901 A	09-05-1999
		JP 8099939 A	16-04-1996
		NZ 272623 A	27-02-1996
		PL 309734 A1	05-02-1996
		RU 2150465 C1	10-06-2000
		SI 693475 T1	30-06-1998
		US 6248737 B1	19-06-2001
		US 2002010178 A1	24-01-2002
		ZA 9506118 A	31-05-1996
EP 1005861 A	07-06-2000	AU 6747698 A	11-11-1998
		EP 1005861 A1	07-06-2000
		US 6090856 A	18-07-2000
		WO 9846216 A1	22-10-1998
EP 0176049 A	02-04-1986	IT 1213219 B	14-12-1989
		AT 53570 T	15-06-1990
		DE 3578168 D1	19-07-1990
		DE 176049 T1	06-11-1986
		EP 0176049 A2	02-04-1986
EP 0728479 A	28-08-1996	US 5561154 A	01-10-1996
		EP 0728479 A1	28-08-1996
		JP 8259440 A	08-10-1996
US 5744474 A	28-04-1998	AT 201594 T	15-06-2001
		AU 679269 B2	26-06-1997
		AU 7896894 A	01-06-1995
		CA 2136120 A1	25-05-1995
		CN 1107699 A	06-09-1995
		CZ 9402893 A3	12-07-1995
		DE 69427337 D1	05-07-2001
		DE 69427337 T2	31-10-2001
		DK 654264 T3	30-07-2001
		EP 0654264 A1	24-05-1995
		ES 2157958 T3	01-09-2001
		HU 72317 A2	29-04-1996
		JP 7188003 A	25-07-1995
		NO 944456 A	26-05-1995
		PT 654264 T	28-09-2001
		RU 2152786 C2	20-07-2000
		SI 654264 T1	31-10-2001

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5744474 A		ZA 9409190 A	20-05-1996
DE 19933421 A	25-01-2001	DE 19933421 A1	25-01-2001
		AU 5818900 A	05-02-2001
		BR 0012622 A	11-06-2002
		CZ 20020185 A3	15-05-2002
		WO 0105743 A1	25-01-2001
		EP 1196373 A1	17-04-2002
		NO 20020212 A	15-01-2002

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Juni 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/43715 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/00
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/13918
- (22) Internationales Anmeldedatum:
28. November 2001 (28.11.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
100 59 412.3 30. November 2000 (30.11.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CHRISTOPH,
Thomas [DE/DE]; Appoloniastrasse 91, 52080 Aachen
(DE); FRIDERICH, Elmar [DE/DE]; Zehntweg 24,
52223 Stolberg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, 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, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, 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:
— 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: USE OF 1-PHENYL-3-DIMETHYLAMINOPROPANE COMPOUNDS FOR TREATING URINARY INCONTINENCE

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 1-PHENYL-3-DIMETHYLAMINO-PROPANVERBINDUNGEN ZUR THERAPIE DER HARNINKONTINENZ

(57) Abstract: The invention relates to the use of 1-phenyl-3-dimethylaminopropane compounds for producing a medicament for treating the frequent urge to pass water or urinary incontinence. The invention also relates to corresponding medicaments and methods for treating the frequent urge to pass water or urinary incontinence.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

WO 02/43715 A2

5 **Use of 1-phenyl-3-dimethylaminopropane Compounds for the**
 Treatment of Urinary Incontinence

The present invention relates to the use of 1-phenyl-3-dimethylaminopropane compounds as free bases and/or in the
10 form of physiologically compatible salts for the production of a medicament for treating increased urinary urgency or urinary incontinence, as well as corresponding medicaments and methods for treating increased urinary urgency or urinary incontinence.

15 Urinary incontinence is the involuntary passing of urine. This occurs in an uncontrolled manner if the pressure within the bladder exceeds the pressure required to close the urethra. Causes may include on the one hand an
20 increased internal bladder pressure (e.g. due to detrusor instability) resulting in urgency incontinence, and on the other hand a reduced sphincter pressure (e.g. after childbirth or surgical intervention) resulting in stress incontinence. The detrusor is the collection of coarse
25 bundles forming the multilayered muscular wall of the bladder, whose contraction leads to the voiding of urine, and the sphincter is the constrictor muscle of the urethra. Mixed forms of these types of incontinence as well as so-called overflow incontinence (e.g. in the case of benign
30 prostatic hyperplasia) or reflex incontinence (e.g. following damage to the spinal cord) occur. Further details may be found in Chutka, D.S. and Takahashi, P.Y., 1998, Drugs 560: 587-595.

Urinary urgency is the state of increased bladder muscle tone ending in voiding of urine (micturition) when the bladder is almost full (or when its capacity is exceeded). This muscle tone acts as a stimulus to pass urine.

- 5 Increased urinary urgency is understood in this connection to mean in particular the occurrence of premature or more frequent and sometimes even painful urinary urgency up to so-called disurea. This consequently leads to a significantly increased frequency of micturition. The
- 10 causes may include, *inter alia*, inflammation of the bladder and neurogenic bladder disorders, as well as also bladder tuberculosis. However, all causes have not yet been elucidated.
- 15 Increased urinary urgency and also urinary incontinence are regarded as extremely unpleasant and there is therefore a clear need to achieve the greatest possible long-term improvement in patients affected by these medical conditions.
- 20 Increased urinary urgency and in particular urinary incontinence are normally treated with substances that act on the reflexes of the lower urinary tract (Wein, A.J., 1998, Urology 51 (Suppl. 21): 43-47). In general these are
- 25 medicaments that have an inhibiting effect on the detrusor muscle, which is responsible for the internal bladder pressure. These medicaments include for example parasympatholytics such as oxybutynin, propiverine or tolterodine, tricyclic antidepressants such as imipramine,
- 30 or muscle relaxants such as flavoxate. Other medicaments that in particular increase the resistance of the urethra or cervix of the bladder have affinities to

α-adrenoreceptors such as ephedrine, to β-adrenoreceptors such as clenbutarol, or are hormones such as oestradiol. Also, certain opioids, diarylmethylpiperazines and diarylmethylpiperidines have been described for this
5 medical condition in WO 93/15062.

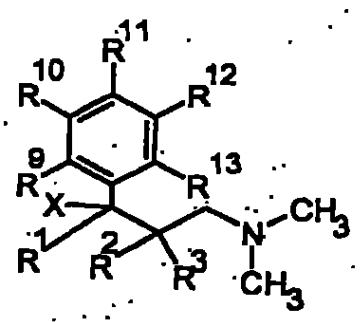
In the medical conditions that are of interest here, it should be noted that in general these involve the long-term use of medicaments and, in contrast to many situations in
10 which analgesics are used, patients are subjected to very unpleasant but not intolerable discomfort. Accordingly in this case - even more than with analgesics - care should be taken to avoid side effects if the patient does not wish to exchange one affliction for another. Furthermore, in the
15 long-term treatment of urinary incontinence analgesic effects are also largely undesirable.

The object of the present invention was accordingly to find substances that are helpful in the treatment of increased
20 urinary urgency or urinary incontinence and that at effective doses preferably at the same time exhibit fewer side effects and/or analgesic effects than are known from the prior art.

25 It has now surprisingly been found that compounds according to the general formula I have an outstanding effect on bladder function and accordingly are suitable for treating corresponding medical conditions.

30 Accordingly, the present invention provides for the use of a 1-phenyl-3-dimethylaminopropane compound according to the general formula I

5



10

wherein

15

X is selected from OH, F, Cl, H or OC(O)R⁷ where R⁷ is selected from C₁₋₃-alkyl that is branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted,

20

R¹ is selected from C₁₋₄-alkyl that is branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted,

25

R² and R³ are in each case selected independently of one another from H or C₁₋₄-alkyl that is branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted,

30

or

R² and R³ together form a saturated C₄₋₇-cycloalkyl radical that is unsubstituted or singly or multiply substituted,

5 R^9 to R^{13} are in each case selected independently of one another from H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$; C_{1-6} -alkyl that is branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted; phenyl that is unsubstituted or singly or multiply substituted;

10 where R^{14} is selected from C_{1-6} -alkyl; pyridyl, thienyl, thiazolyl, phenyl, benzyl or phenethyl, in each case unsubstituted or singly or multiply substituted; $PO(O-C_{1-4}$ -alkyl) $_2$, $CO(OC_{1-5}$ -alkyl), $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}$ -alkyl), $CO(C_{1-5}$ -alkyl), $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, where R^{15} is ortho- $OCOC_{1-3}$ -alkyl or meta- or para- $CH_2N(R^{16})_2$ where R^{16} is C_{1-4} -alkyl or

20 4-morpholino, wherein in the radicals R^{14} , R^{15} and R^{16} the alkyl groups may be branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted;

25 where R^{17} and R^{18} are in each case selected independently of one another from H; C_{1-6} -alkyl that is branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted; phenyl, benzyl or phenethyl that is in each case

30

26
75

unsubstituted or singly or multiply substituted,

or

5

R⁹ and R¹⁰ or R¹⁰ and R¹¹ together form an OCH₂O, OCH₂CH₂O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH₃)O, OC(CH₃)=CH, (CH₂)₄ or OCH=CHO ring,

10

in the form of their racemates; enantiomers, diastereomers, in particular mixtures of their enantiomers or diastereomers, or an individual enantiomer or diastereomer; their bases and/or salts of physiologically compatible acids

15

for the production of a medicament for treating increased urinary urgency or urinary incontinence.

It has surprisingly been found that the aforementioned substances have a significant positive influence on certain physiological parameters that are of importance in increased urinary urgency or urinary incontinence, and thus have a positive influence either on the threshold pressure, the intercontraction interval, or on reducing the rhythmic bladder contractions and/or bladder capacity. Each one of these changes can mean a significant improvement in the symptomatic pattern of affected patients. Corresponding compounds and their production are known from DE 44 26 245 A1.

30

Within the context of the present invention alkyl radicals are understood to be saturated and unsaturated, branched

and unbranched hydrocarbons that may also be at least singly substituted. Preferred alkyl radicals are methyl, ethyl, vinyl (ethenyl), propyl, allyl (2-propenyl), 1-propinyl, methylethyl, n-butyl, sec.-butyl, tert.-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethylethyl, pentyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, hexyl, 1-methylpentyl, CHF₂, CF₃ or CH₂OH.

Furthermore, cycloalkyl radicals within the context of this invention are understood to be saturated cyclic hydrocarbons that may also be at least singly substituted. Preferred cycloalkyl radicals are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cycloheptyl.

In connection with alkyl and cycloalkyl, the term substituted within the context of this invention is understood to mean the substitution of an hydrogen atom by F, Cl, Br, I, NH₂, SH or OH, and "multiply substituted" is understood to mean that the substitution takes place on different as well as on the same atoms with the same or different substituents, for example triply on the same C atom as in the case of CF₃, or at different positions as in the case of -CH(OH)-CH=CH=CHCl₂.

In connection with phenyl, benzyl or phenethyl, the term substituted is preferably understood to mean substitution with H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁹, OCF₃, SR¹⁹, NH₂, CONH₂, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁹, NO₂; C₁₋₆-alkyl that is branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted; phenyl that is unsubstituted;

where R^{19} is selected from C_{1-6} -alkyl that is branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted; or C_{3-7} -cycloalkyl.

5

Suitable salts within the meaning of the present invention and in each of the claimed uses are salts of the respective active ingredient with inorganic or organic acids and/or a sugar replacement such as saccharine, cyclamate or
10 acesulfam. However, the hydrochloride is particularly preferred.

In this connection it is preferred to use compounds according to formula I in which X is selected from

15

OH, F, Cl, $OC(O)CH_3$ or H, preferably OH, F, $OC(O)CH_3$ or H.

Furthermore, it is also preferred to use compounds
20 according to formula I in which R^1 is selected from

C_{1-4} -alkyl that is saturated and unsubstituted, branched or unbranched; preferably CH_3 , C_2H_5 , C_4H_9 or tert.-butyl, in particular CH_3 or C_2H_5 .

25

It is also preferred to use compounds according to Formula I in which R^2 and R^3 are in each case selected independently of one another from

30

H, C_{1-4} -alkyl that is saturated and unsubstituted, branched or unbranched; preferably H, CH_3 , C_2H_5 ,

1-propyl or tert.-butyl, in particular H or CH₃, preferably R³ = H,

or

5

R² and R³ together form a C₃₋₆-cycloalkyl radical that is saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted, preferably saturated and unsubstituted, in particular cyclohexyl.

10

It is furthermore preferred to use compounds according to formula I in which R⁹ to R¹³, wherein three or four of the radicals R⁹ to R¹³ must correspond to H, are selected

15 independently of one another from

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ or C₁₋₄-alkyl that is saturated and unsubstituted, branched or unbranched; OR¹⁴ or SR¹⁴ where R¹⁴ is selected from C₁₋₃-alkyl that is saturated and unsubstituted, branched or unbranched;

20

preferably H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ or SCH₃

25

or R¹² and R¹¹ form a 3,4-OCH=CH ring

in particular those in which,

30

if R⁹, R¹¹ and R¹³ correspond to H, then one of R¹⁰ or R¹² also corresponds to H, while the other is selected from:

Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ or SR¹⁴, preferably
OH, CF₂H, OCH₃ or SCH₃,

5 or,

if R⁹ and R¹³ correspond to H and R¹¹ corresponds
to OH, OCH₃, Cl or F, preferably Cl, then one of
R¹⁰ or R¹² also corresponds to H, while the other
10 corresponds to OH, OCH₃, Cl or F, preferably Cl,

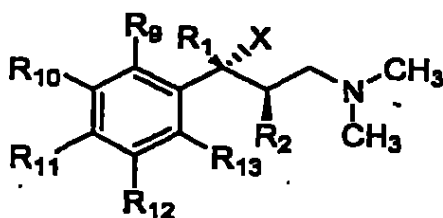
or,

if R⁹, R¹⁰, R¹² and R¹³ correspond to H, R¹¹ is
15 selected from CF₃, CF₂H, Cl or F, preferably F,

or,

if R¹⁰, R¹¹ and R¹² correspond to H, one of R⁹ or
20 R¹³ also corresponds to H, while the other is
selected from OH, OC₂H₅ or OC₃H₇.

It is also preferred if compounds according to formula I
where R³ = H are present in the form of the diastereomers
25 with the relative configuration Ia



30

Ia

80

and are used in particular in mixtures with a higher proportion of this diastereomer compared to the other diastereomer or as pure diastereomer.

5 It is furthermore preferred if the compounds of the formula I are used in the form of the (+) enantiomer, in particular in mixtures with a higher proportion of the (+) enantiomer compared to the (-) enantiomer of a racemic compound or as pure (+) enantiomer.

10

In general, with the preferred use of the (+) enantiomer a smaller proportion of (-) enantiomer compared to the (+) enantiomer is also acceptable and may - but need not be - involved in the use according to the invention.

15

It is particularly preferred to use a compound selected from the following group:

- (2RS,3RS)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methylpentan-3-ol,
- 20 • (+)-(2R,3R)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methylpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methylpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-difluoromethylphenyl)-1-dimethylamino-2-methylpentan-3-ol,
- 25 • (2RS,3RS)-1-dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanylphenyl)-pentan-3-ol,
- (3RS)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-4,4-dimethylpentan-3-ol,
- 30 • (2RS,3RS)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methylpropyl)-phenol,

- (1RS,2RS)-3-(3-dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)-phenol,
- 5 • (+)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)-phenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-acetic acid-3-dimethylamino-1-ethyl-10 1-(3-methoxyphenyl)-2-methylpropyl ester,
- (1RS)-1-(1-dimethylaminomethylcyclohexyl)-1-(3-methoxyphenyl)-propan-1-ol,
- (2RS,3RS)-3-(4-chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methylpentan-3-ol,
- 15 • (+)-(2R,3R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methylpropyl)-phenol,
- (2RS,3RS)-4-dimethylamino-2-(3-methoxyphenyl)-3-methylbutan-2-ol, and
- (+)-(2R,3R)-4-dimethylamino-2-(3-methoxyphenyl)-20 3-methylbutan-2-ol,

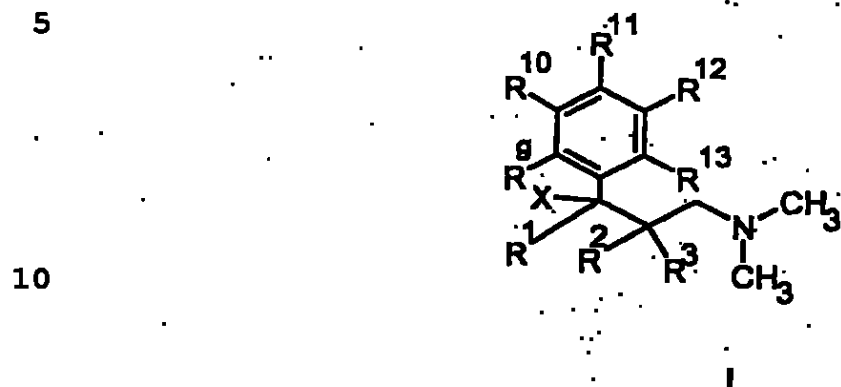
preferably as hydrochloride.

Also, if the uses according to the invention produce only
25 slight side effects, it may for example also be advantageous in order to avoid certain types of dependence to use, in addition to compounds according to the general formula I, also morphine antagonists, in particular naloxone, naltrexone and/or levallorphan.

30

The invention also comprises medicaments for treating

increased urinary urgency or urinary incontinence, which contain as active ingredient at least one 1-phenyl-3-dimethylaminopropane compound according to the general formula I



wherein

15 X is selected from OH, F, Cl, H or OC(O)R⁷ where R⁷ is selected from C₁₋₃-alkyl that is branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted,

20 R¹ is selected from C₁₋₄-alkyl that is branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted,

25 R² and R³ are in each case selected independently of one another from H or C₁₋₄-alkyl that is branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted,

or

30

R^2 and R^3 together form a saturated C_{4-7} -cycloalkyl radical that is unsubstituted or singly or multiply substituted,

5 R^9 to R^{13} are in each case selected independently of one another from H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$; C_{1-6} -alkyl that is branched or unbranched, saturated or
10 unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted; phenyl that is unsubstituted or singly or multiply substituted;

where R^{14} is selected from C_{1-6} -alkyl;
15 pyridyl, thienyl, thiazolyl, phenyl, benzyl or phenethyl, in each case unsubstituted or singly or multiply substituted; $PO(\dot{O}-C_{1-4}$ -alkyl) $_2$, $CO(OC_{1-5}$ -alkyl), $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}$ -alkyl), $CO(C_{1-5}$ -alkyl), $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, where R^{15} is ortho- $OCOC_{1-3}$ -alkyl or meta- or para- $CH_2N(R^{16})_2$, where R^{16} is C_{1-4} -alkyl or 4-morpholino, wherein in the radicals R^{14} , R^{15} and R^{16} the alkyl groups may
20 be branched or unbranched, saturated or
25 unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted;

where R^{17} and R^{18} are in each case selected independently of one another from H; C_{1-6} -alkyl that is branched or unbranched,
30 saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted; phenyl,

85
84

benzyl or phenethyl that is in each case unsubstituted or singly or multiply substituted,

5 or

R⁹ and R¹⁰ or R¹⁰ and R¹¹ together form an OCH₂O, OCH₂CH₂O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH₃)O, OC(CH₃)=CH, (CH₂)₄ or OCH=CHO ring,

10

in the form of their racemates; enantiomers, diastereomers, in particular mixtures of their enantiomers or diastereomers, or of an individual enantiomer or diastereomer; their bases and/or salts
15 of physiologically compatible acids

as well as optionally additives and/or auxiliary substances.

20 Suitable salts within the context of the present invention and in each of the claimed uses are salts of the respective active ingredient with inorganic or organic acids and/or a sugar substitute such as saccharine, cyclamate or acesulfam. However, the hydrochloride is particularly
25 preferred.

Suitable additives and/or auxiliary substances within the context of the present invention are all substances known to the person skilled in the art from the prior art for
30 obtaining the preparation of galenical formulations. The choice of these auxiliary substances as well as the amounts thereof to be used depend on whether the medicament is to

be administered orally, intravenously, intraperitoneally, intradermally, intramuscularly, intranasally, buccally or topically. For oral application preparations in the form of tablets, chewable tablets, sugar-coated pills, capsules, 5 granules, drops, juices or syrups are suitable, while for parenteral, topical and inhalative application solutions, suspensions, readily reconstitutable dry preparations as well as sprays are suitable. A further possible form of application are suppositories for rectal use. The use in a 10 depôt form, in dissolved form, in a carrier film or a plaster, optionally with the addition of agents promoting penetration of the skin, are examples of suitable percutaneous application forms. Examples of auxiliary substances and additives for oral application forms are 15 disintegrants, lubricants, binders, fillers, mould release agents, optionally solvents, taste enhancers, sugars, in particular excipients, diluents, colourants, antioxidants, etc. For suppositories there may be used *inter alia* waxes or fatty acid esters, and for parenteral application agents 20 there may be used excipients, preservatives, suspension auxiliaries, etc. The amounts of active ingredient to be administered to the patient vary depending on the patient's weight, on the type of application and the severity of the medical condition. The compounds according to the 25 invention may be employed in delayed release form in preparations for oral, rectal or percutaneous use. Corresponding retard formulations, in particular in the form of a "once daily" preparation that has to be taken only once a day, are particularly preferred for use in the 30 medical conditions covered by the invention.

Also preferred are medicaments that contain at least 0.05 to 90.0% of the active ingredient, in particular low effective dosages in order to avoid side effects or analgesic effects. Normally 0.1 to 5000 mg/kg, in particular 1 to 500 mg/kg and preferably 2 to 250 mg/kg body weight of at least one compound of the formula I are administered. However, the administration of 0.01 to 5 mg/kg, preferably 0.03 to 2 mg/kg and in particular 0.05 to 1 mg/kg body weight is also preferred and customary.

10

Auxiliary substances may for example include the following: water, ethanol, 2-propanol, glycerol, ethylene glycol, propylene glycol, polyethylene glycol, polypropylene glycol, glucose, fructose, lactose, sucrose, dextrose, molasses, starch, modified starch, gelatins, sorbitol, inositol, mannitol, microcrystalline cellulose, methylcellulose, carboxymethylcellulose, cellulose acetate, shellac, cetyl alcohol, polyvinylpyrrolidone, paraffins, waxes, natural and synthetic gums, gum arabic, alginates, dextran, saturated and unsaturated fatty acids, stearic acid, magnesium stearate, zinc stearate, glyceryl stearate, sodium lauryl sulfate, edible oils, sesame oil, coconut oil, groundnut oil, soy bean oil, lecithin, sodium lactate, polyoxyethylene fatty acid esters and polyoxypropylene fatty acid esters, sorbitan fatty acid esters, sorbic acid, benzoic acid, citric acid, ascorbic acid, tannic acid, sodium chloride, potassium chloride, magnesium chloride, calcium chloride, magnesium oxide, zinc oxide, silicon dioxide, titanium oxide, titanium dioxide, magnesium sulfate, zinc sulfate, calcium sulfate, potassium carbonate, calcium phosphate, dicalcium phosphate,

25
30

potassium bromide, potassium iodide, talcum, kaolin, pectin, crospovidone, agar and bentonite.

The medicaments and pharmaceutical compositions according to the invention are produced with the aid of agents, equipment, methods and processes well known in the prior art for pharmaceutical formulations, such as are described for example in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Editor A.R. Gennaro, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), in particular in Part 8, Chapters 76 to 93.

Thus for example, for a solid formulation such as a tablet the active ingredient of the medicament, i.e. a compound of the general structure I or one of its pharmaceutically acceptable salts, may be granulated with a pharmaceutical carrier, for example conventional tablet constituents such as maize starch, lactose, sucrose, sorbitol, talcum, magnesium stearate, dicalcium phosphate or pharmaceutically acceptable gums, and pharmaceutical diluents, such as for example water, in order to form a solid composition that contains a compound according to the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof in homogeneous distribution. A homogeneous distribution is understood here to mean that the active ingredient is uniformly distributed over the whole composition so that the latter can be subdivided without any difficulty into equally effective unit dose forms such as tablets, pills or capsules. The solid composition is then subdivided into unit dose forms. The tablets or pills of the medicament according to the invention or of the compositions according to the invention may also be coated or compounded in another way in order to prepare a dose form with a delayed-

release action. Suitable coating agents include *inter alia* polymeric acids and mixtures of polymeric acids with materials such as for example shellac, cetyl alcohol and/or cellulose acetate.

5

Also, if the medicaments according to the invention exhibit only slight side effects it may for example be advantageous in order to avoid specific forms of dependence to use in addition to the compounds according to the general
10 formula I also morphine antagonists, in particular naloxone, naltrexone and/or levallorphan.

Preferred are medicaments in which compounds according to the general formula I are used, in which X is selected from
15

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ or H, preferably OH, F, OC(O)CH₃ or H.

Also preferred are medicaments in which compounds according to the general formula I are used in which R¹ is selected from

C₁₋₄-alkyl that is saturated and unsubstituted, branched or unbranched; preferably CH₃, C₂H₅, C₄H₉,
25 or tert.-butyl, in particular CH₃ or C₂H₅.

Furthermore, medicaments are preferred in which compounds according to the general formula I are used wherein R² and R³ independently of one another are selected from

30

H, C₁₋₄-alkyl that is saturated and unsubstituted, branched or unbranched; preferably H, CH₃, C₂H₅,

i-propyl or tert.-butyl, in particular H or CH₃, preferably R³ = H,

or

5

R² and R³ together form a C₃₋₆-cycloalkyl radical that is saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted, preferably saturated and unsubstituted, in particular
10 cyclohexyl.

It is furthermore preferred if in the medicaments according to the invention compounds according to the general formula I are used in which R⁹ to R¹³, wherein three or four
15 of the radicals R⁹ to R¹³ must correspond to H, are selected independently of one another from

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ or C₁₋₄-alkyl that is saturated and unsubstituted, branched or
20 unbranched; OR¹⁴ or SR¹⁴ where R¹⁴ is selected from C₁₋₃-alkyl that is saturated and unsubstituted, branched or unbranched;

preferably H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ or
25 SCH₃

or R¹² and R¹¹ form a 3,4-OCH=CH ring,

in particular compounds in which,

30

if R^9 , R^{11} and R^{13} correspond to H, then one of R^{10} or R^{12} also corresponds to H, while the other is selected from:

5 Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} or SR^{14} , preferably OH, CF_2H , OCH_3 or SCH_3 ,

or,

10 if R^9 and R^{13} correspond to H and R^{11} corresponds to OH, OCH_3 , Cl or F, preferably Cl, then one of R^{10} or R^{12} also corresponds to H, while the other corresponds to OH, OCH_3 , Cl or F, preferably Cl,

15 or,

if R^9 , R^{10} , R^{12} and R^{13} correspond to H, R^{11} is selected from CF_3 , CF_2H , Cl or F, preferably F,

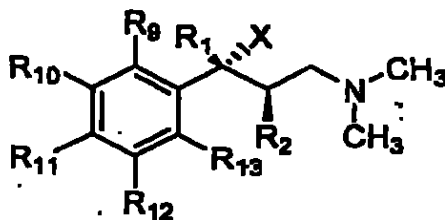
20 or,

if R^{10} , R^{11} and R^{12} correspond to H, one of R^9 or R^{13} also corresponds to H, while the other is selected from OH, OC_2H_5 or OC_3H_7 .

25

It is furthermore preferred if the medicaments according to the invention contain compounds according to the general formula I where $R^3 = H$, that are present in the form of the diastereomers with the relative configuration Ia

30

92
91

Ia

5 in particular in mixtures with a higher proportion of
10 this diastereomer compared to the other diastereomer,
or as pure diastereomer.

It is furthermore preferred if the medicaments according to
the invention contain compounds according to the general
15 formula I that are present in the form of the (+)
enantiomer, in particular in mixtures with a higher
proportion of the (+) enantiomer compared to the (-)
enantiomer of a racemic compound or as pure (+) enantiomer.

20 Generally, with the preferred use of the (+) enantiomer a
smaller proportion of (-) enantiomer compared to the (+)
enantiomer is also acceptable and may - but need not be -
contained in the medicaments according to the invention.

25 Particularly preferred are medicaments according to the
invention that contain at least one compound selected from
the following group:

- (2RS,3RS)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-
30 methylpentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-
2-methylpentan-3-ol,

- (2RS, 3RS)-3-(3,4-dichlorophenyl)-1-dimethyl-amino-2-methylpentan-3-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(3-difluoromethylphenyl)-1-dimethyl-amino-2-methylpentan-3-ol,
- 5 • (2RS, 3RS)-1-dimethylamino-2-methyl-3-(3-methyl-sulfanylphenyl)-pentan-3-ol,
- (3RS)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-4,4-dimethylpentan-3-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methylpropyl)-phenol,
- 10 • (1RS, 2RS)-3-(3-dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)-phenol,
- (+)-(1R, 2R)-3-(3-dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)-phenol,
- 15 • (+)-(1R, 2R)-3-(3-dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)-phenol,
- (-)-(1R, 2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)-phenol,
- (+)-(1R, 2R)-acetic acid-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxyphenyl)-2-methylpropyl ester,
- 20 • (1RS)-1-(1-dimethylaminomethylcyclohexyl)-1-(3-methoxyphenyl)-propan-1-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(4-chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methylpentan-3-ol,
- 25 • (+)-(2R, 3R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methylpropyl)-phenol,
- (2RS, 3RS)-4-dimethylamino-2-(3-methoxyphenyl)-3-methylbutan-2-ol, and
- (+)-(2R, 3R)-4-dimethylamino-2-(3-methoxyphenyl)-3-methylbutan-2-ol,
- 30

44
93

preferably as hydrochloride.

The invention also provides a process for treating
5 increased urinary urgency or urinary incontinence, in which
the 1-phenyl-3-dimethylaminopropane compounds according to
the invention of the general formula I are used in the form
of their racemates; enantiomers, diastereomers, in
particular mixtures of their enantiomers or diastereomers,
10 or in the form of an individual enantiomer or diastereomer;
as free base and/or in the form of physiologically
compatible salts.

The following examples serve to illustrate the invention
15 without however restricting the subject matter of the
invention.

25
94**Examples****Example 1: List of tested substances:**

- 5 The following is a list of the compounds tested as regards their effectiveness:

Name	Compd. No.
(2RS,3RS)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methylpentan-3-ol, hydrochloride	1
(+)-(2R,3R)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methylpentan-3-ol, hydrochloride	2
(2RS,3RS)-3-(3,4-dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methylpentan-3-ol, hydrochloride	3
(2RS,3RS)-3-(3-difluoromethylphenyl)-1-dimethylamino-2-methylpentan-3-ol, hydrochloride	4
(2RS,3RS)-1-dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanylphenyl)-pentan-3-ol, hydrochloride	5
(3RS)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-4,4-dimethylpentan-3-ol, hydrochloride	6
(2RS,3RS)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methylpropyl)-phenol, hydrochloride	7
(1RS,2RS)-3-(3-dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)-phenol, hydrochloride	8
(+)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)-phenol, hydrochloride	9
(+)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)-phenol, hydrochloride	10
(-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)-phenol, hydrochloride	11
(+)-(1R,2R)-acetic acid-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxyphenyl)-2-methylpropyl ester, hydrochloride	12

95

(1RS)-1-(1-dimethylaminomethylcyclohexyl)-1-(3-methoxyphenyl)-propan-1-ol, hydrochloride	13
(2RS,3RS)-3-(4-chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methylpentan-3-ol, hydrochloride	14
(-)-(2S,3S)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methylpentan-3-ol, hydrochloride	21

Example 2: Cystometry tests on conscious fresh rats

Cystometry investigations were carried out on fresh female Sprague-Dawley rats according to the method of Ishizuka et al. ((1997), Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 355: 787-793). Three days after implantation of bladder and venous catheters the animals were investigated in the conscious state while freely moving. The bladder catheter was connected to a pressure gauge and an injection pump. The animals were placed in metabolic cages that enable the volume of urine to be measured. Physiological saline solution was infused (10 ml/hour) into the emptied bladder and the bladder pressure and volume of urine were continuously recorded. After a stabilisation phase a 20-minute phase was recorded that was characterised by normal, reproducible micturition cycles. The following parameters among others were measured:

- threshold pressure TP, bladder pressure immediately before micturition,
- bladder capacity BC, residual volume after prior micturition plus volume of infused solution during the filling phase,
- intercontraction interval ICI, i.e. the time interval between consecutive micturition.

An increase in the threshold pressure (TP) indicates an important therapeutic effect in one of the medical conditions covered by the invention. Also, the intercontraction interval (ICI) is an important parameter for measuring the physiological effectiveness of a substance in the treatment of urinary incontinence, as is the bladder capacity (BC). In this connection, on account of the widely differing causes of the symptoms of these disease patterns it is not necessary to influence positively all three parameters in order for a medicament to be effective. It is therefore completely sufficient if a positive effect is demonstrated in only one of these parameters in order for the medicament to be of use in urinary incontinence or increased urinary urgency.

After recording three reproducible micturition cycles to provide a baseline value, the test substances 1 (1.0 mg/kg), 2 (0.1; 0.3 and 0.5 mg/kg), 21 (0.5 mg/kg), 7 (0.3 mg/kg), 8 (1.0 mg/kg), 9 (0.5 mg/kg) and 11 (0.5 mg/kg) in a vehicle comprising 0.9% NaCl were applied intravenously and the effect on the cystometric parameters was recorded at 90 to 120 minutes. In the effect maximum the mean value of 3 micturition cycles was determined and recorded as a percentage change compared to the baseline value (Table 1).

Compound: (Concentration)	TP Threshold Pressure	BC Bladder Capacity	ICI Inter- Contraction Interval
1 1.0 mg/kg iv (n=9)	+94%**	+31%***	+42%
2 0.1 mg/kg iv (n=5)	+28.5%**	+7.8%	+15.6%
0.3 mg/kg iv (n=8)	+122%**	+33%*	+28%*
0.5 mg/kg iv (n=9)	+77.5%**	+20.6%*	+28.6%**
21 0.5 mg/kg iv (n=8)	-1.1%	+3%	+10%
7 0.3 mg/kg iv (n=7)	+95%**	+32%*	+28%*
8 1.0 mg/kg iv (n=8)	+60%**	+7%	+14.4%
9 0.5 mg/kg iv (n=7)	+56%**	+50%**	+21%*
11 0.5 mg/kg iv (n=8)	+9%	+11%	+22.6%

Table 1: Influencing of the cystometric parameters by the test substances (change compared to the baseline value [%]); n corresponds to the number of experimental animals.

The investigated substances exhibit a positive effect on the bladder regulation and are therefore suitable for treating urinary incontinence.

10

It was found *inter alia* that, of the enantiomers of the racemic compound 1, only the (+) enantiomer (compound 2) is

98

effectively active (and thus is a particularly preferred compound of the present invention), while the (-) enantiomer (compound 21) plays only a contributory role.

5 **Example 3. Cystometry investigations in narcotised fresh rats**

The cystometric investigation was carried out on fresh female rats according to the method of Kimura et al. (Kimura et al., 1996, Int. J. Urol. 3: 218-227). The abdomen of narcotised ventilated rats is opened and the ureter is ligated. The urine is drawn off from the kidneys. A catheter is inserted into the bladder and secured in place. Saline is infused by means of an infusion pump via the catheter into the bladder until this exhibits rhythmic spontaneous activity in the form of contractions that can be recorded via a connected pressure recorder. The test substance is applied intravenously in a cumulative manner after stable starting values were reached. An effect on the bladder function is manifested by the suppression of the spontaneous contractions. The disappearance of the contractions over a period of 10 minutes serves as a parameter for their suppression.

25 With all the substances listed there was a measurable suppression of the spontaneous contractions in rats, Table 2 showing the mean value of the lowest dose from at least two experiments, in which contractions disappeared for the first time over a period of 10 minutes.

Compound No.	Lowest Dose [mg/kg]
3	23.3 (n=3)
4	1.7 (n=3)
5	2.3 (n=3)
6	16.7 (n=3)
10	0.2 (n=3)
12	30.0 (n=3)
13	20.0 (n=2)
14	20.0 (n=2)

Table 2: (n corresponds to the number of the experiments involved in the value)

5

The investigated substances exhibit a positive effect on bladder regulation and are thus suitable for treating urinary incontinence.

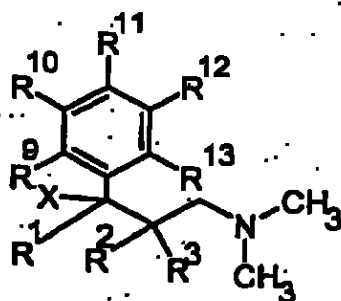
10 **Example 4: Parenteral application form**

1 g of the compound 2 is dissolved at room temperature in 1 l of water for injection purposes and is then adjusted to isotonic conditions by adding NaCl.

15

Patent Claims:

1. Use of a 1-phenyl-3-dimethylaminopropane compound according to the general formula I



wherein

X is selected from OH, F, Cl, H or OC(O)R⁷ where R⁷ is selected from C₁₋₃-alkyl that is branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted,

R¹ is selected from C₁₋₄-alkyl that is branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted,

R² and R³ are in each case selected independently of one another from H or C₁₋₄-alkyl that is branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted,

or

R² and R³ together form a saturated C₄₋₇-cycloalkyl radical that is unsubstituted or singly or multiply substituted,

5 R⁹ to R¹³ are in each case selected independently of one another from H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; C₁₋₆-alkyl that is branched or unbranched, saturated or
10 unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted; phenyl that is unsubstituted or singly or multiply substituted;

where R¹⁴ is selected from C₁₋₆-alkyl;
15 pyridyl, thienyl, thiazolyl, phenyl, benzyl or phenethyl, in each case unsubstituted or singly or multiply substituted; PO(O-C₁₋₄-alkyl)₂, CO(OC₁₋₅-alkyl), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-alkyl), CO(C₁₋₅-alkyl), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, where R¹⁵ is ortho-OCOC₁₋₃-alkyl or meta- or para-CH₂N(R¹⁶)₂ where R¹⁶ is C₁₋₄-alkyl or 4-morpholino, wherein in the
20 radicals R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ the alkyl groups may be branched or unbranched, saturated or
25 unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted;

where R¹⁷ and R¹⁸ are in each case selected independently of one another from H; C₁₋₆-alkyl that is branched or unbranched,
30 saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted; phenyl,

benzyl or phenethyl that is in each case unsubstituted or singly or multiply substituted,

5 or

R^9 and R^{10} or R^{10} and R^{11} together form an OCH_2O , OCH_2CH_2O , $OCH=CH$, $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$, $OC(CH_3)=CH$, $(CH_2)_4$ or $OCH=CHO$ ring,

10

in the form of their racemates; enantiomers, diastereomers, in particular mixtures of their enantiomers or diastereomers, or of an individual enantiomer or diastereomer; their bases and/or salts
15 of physiologically compatible acids

for the production of a medicament for treating increased urinary urgency or urinary incontinence.

20 2. Use according to claim 1, characterised in that X is selected from

OH, F, Cl, $OC(O)CH_3$ or H, preferably OH, F, $OC(O)CH_3$ or H.

25

3. Use according to one of claims 1 and 2, characterised in that R^1 is selected from

C_{1-4} -alkyl that is saturated and unsubstituted, branched or unbranched; preferably CH_3 , C_2H_5 , C_4H_9 or tert.-butyl, in particular CH_3 or C_2H_5 .
30

4. Use according to one of claims 1 to 3, characterised in that R^2 and R^3 are in each case selected independently of one another from

5 H, C_{1-4} -alkyl that is saturated and unsubstituted, branched or unbranched; preferably H, CH_3 , C_2H_5 , 1-propyl or tert.-butyl, in particular H or CH_3 , preferably $R^3 = H$,

10 or

R^2 and R^3 together form a C_{5-6} -cycloalkyl radical that is saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted, preferably
15 saturated and unsubstituted, in particular cyclohexyl.

5. Use according to one of claims 1 to 4, characterised in that R^9 to R^{13} , in which three or four of the
20 radicals R^9 to R^{13} must correspond to H, are selected independently of one another from

 H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 or C_{1-4} -alkyl that is saturated and unsubstituted, branched or
25 unbranched; OR^{14} or SR^{14} where R^{14} is selected from C_{1-3} -alkyl that is saturated and unsubstituted, branched or unbranched;

 preferably H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 or
30 SCH_3

 or R^{12} and R^{11} form a 3,4-OCH=CH ring

in particular characterised in that

5 if R^9 , R^{11} and R^{13} correspond to H, then one of R^{10}
or R^{12} also corresponds to H, while the other is
selected from:

10 Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} or SR^{14} , preferably
OH, CF_2H , OCH_3 or SCH_3 ,

or,

15 if R^9 and R^{13} correspond to H and R^{11} corresponds
to OH, OCH_3 , Cl or F, preferably Cl, then one of
 R^{10} or R^{12} also corresponds to H, while the other
corresponds to OH, OCH_3 , Cl or F, preferably Cl,

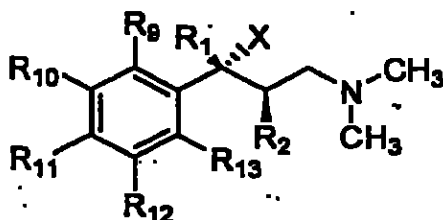
or,

20 if R^9 , R^{10} , R^{12} and R^{13} correspond to H, R^{11} is
selected from CF_3 , CF_2H , Cl or F, preferably F,

or,

25 if R^{10} , R^{11} and R^{12} correspond to H, one of R^9 or
 R^{13} also corresponds to H, while the other is
selected from OH, OC_2H_5 or OC_3H_7 .

30 6. Use according to one of claims 1 to 5, characterised
in that compounds of the formula I where $R^3 = H$ are
present in the form of the diastereomers with the
relative configuration Ia

106
105

Ia

and are used in particular in mixtures with a higher proportion of this diastereomer compared to the other diastereomer or as pure diastereomer.

7. Use according to one of claims 1 to 6, characterised in that the compounds of the formula I are employed in the form of the (+) enantiomer, in particular in mixtures with a higher proportion of the (+) enantiomer compared to the (-) enantiomer of a racemic compound, or as pure (+) enantiomer.

8. Use according to one of claims 1 to 7, characterised in that a compound selected from the following group is used:

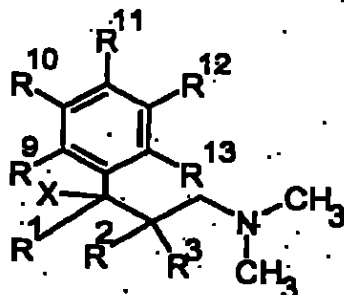
- (2RS, 3RS)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methylpentan-3-ol,
- (+)-(2R, 3R)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methylpentan-3-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(3,4-dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methylpentan-3-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(3-difluoromethylphenyl)-1-dimethylamino-2-methylpentan-3-ol,
- (2RS, 3RS)-1-dimethylamino-2-methyl-3-(3-methyl-

- sulfanyphenyl)-pentan-3-ol,
- (3RS)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-4,4-dimethylpentan-3-ol,
 - (2RS,3RS)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methylpropyl)-phenol,
 - (1RS,2RS)-3-(3-dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)-phenol,
 - (+)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)-phenol,
 - (+)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)-phenol,
 - (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)-phenol,
 - (+)-(1R,2R)-acetic acid-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxyphenyl)-2-methylpropyl ester,
 - (1RS)-1-(1-dimethylaminomethylcyclohexyl)-1-(3-methoxyphenyl)-propan-1-ol,
 - (2RS,3RS)-3-(4-chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methylpentan-3-ol,
 - (+)-(2R,3R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methylpropyl)-phenol,
 - (2RS,3RS)-4-dimethylamino-2-(3-methoxyphenyl)-3-methylbutan-2-ol, and
 - (+)-(2R,3R)-4-dimethylamino-2-(3-methoxyphenyl)-3-methylbutan-2-ol,

preferably as hydrochloride.

9. Medicament for treating increased urinary urgency or urinary incontinence, containing as active ingredient

at least one 1-phenyl-3-dimethylaminopropane compound according to the general formula I



wherein

X is selected from OH, F, Cl, H or OC(O)R⁷ where R⁷ is selected from C₁₋₃-alkyl that is branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted,

R¹ is selected from C₁₋₄-alkyl that is branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted,

R² and R³ are in each case selected independently of one another from H or C₁₋₄-alkyl that is branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted,

or

R² and R³ together form a saturated C₄₋₇-cycloalkyl radical that is unsubstituted or singly or multiply substituted,

R^9 to R^{13} are in each case selected independently of one another from H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, SOCH_3 , SOCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, COOR^{14} , NO_2 , $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$, C_{1-6} -alkyl that is branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted; phenyl that is unsubstituted or singly or multiply substituted;

where R^{14} is selected from C_{1-6} -alkyl; pyridyl, thienyl, thiazolyl, phenyl, benzyl or phenethyl, in each case unsubstituted or singly or multiply substituted; $\text{PO}(\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -alkyl) $_2$, $\text{CO}(\text{OC}_{1-5}$ -alkyl), $\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{C}_{1-3}$ -alkyl), $\text{CO}(\text{C}_{1-5}$ -alkyl), $\text{CO}-\text{CHR}^{17}-\text{NHR}^{18}$, $\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^{15}$, where R^{15} is ortho- OCOC_{1-3} -alkyl or meta- or para- $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{16})_2$ where R^{16} is C_{1-4} -alkyl or 4-morpholino, wherein in the radicals R^{14} , R^{15} and R^{16} the alkyl groups may be branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted;

where R^{17} and R^{18} are in each case selected independently of one another from H; C_{1-6} -alkyl that is branched or unbranched, saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted; phenyl, benzyl or phenethyl that is in each case unsubstituted or singly or multiply substituted,

or

5 R^9 and R^{10} or R^{10} and R^{11} together form an OCH_2O ,
 OCH_2CH_2O , $OCH=CH$, $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$, $OC(CH_3)=CH$,
 $(CH_2)_4$ or $OCH=CHO$ ring,

10 in the form of their racemates; enantiomers,
 diastereomers, in particular mixtures of their
 enantiomers or diastereomers, or of an individual
 enantiomer or diastereomer; their bases and/or salts
 of physiologically compatible acids

15 as well as optionally additives and/or auxiliary
 substances.

10. Medicament according to claim 9, characterised in that
 X is selected from

20 OH, F, Cl, $OC(O)CH_3$ or H, preferably OH, F,
 $OC(O)CH_3$ or H.

11. Medicament according to one of claims 9 and 10,
 characterised in that R^1 is selected from

25 C_{1-4} -alkyl that is saturated and unsubstituted,
 branched or unbranched; preferably CH_3 , C_2H_5 , C_4H_9 ,
 or tert.-butyl, in particular CH_3 or C_2H_5 .

30 12. Medicament according to one of claims 9 to 11,
 characterised in that R^2 and R^3 independently of one
 another are selected from

H, C₁₋₄-alkyl that is saturated and unsubstituted, branched or unbranched; preferably H, CH₃, C₂H₅, 1-propyl or tert.-butyl, in particular H or CH₃, preferably R³ = H,

or

R² and R³ together form a C₅₋₆-cycloalkyl radical that is saturated or unsaturated, unsubstituted or singly or multiply substituted, preferably saturated and unsubstituted, in particular cyclohexyl.

13. Medicament according to one of claims 9 to 12, characterised in that R⁹ to R¹³, in which three or four of the radicals R⁹ to R¹³ must correspond to H, are selected independently of one another from

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ or C₁₋₄-alkyl that is saturated and unsubstituted, branched or unbranched; OR¹⁴ or SR¹⁴ where R¹⁴ is selected from C₁₋₃-alkyl that is saturated and unsubstituted, branched or unbranched;

preferably H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ or SCH₃

or R¹² and R¹¹ form a 3,4-OCH=CH ring

in particular characterised in that

if R^9 , R^{11} and R^{13} correspond to H, then one of R^{10} or R^{12} also corresponds to H, while the other is selected from:

5 Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} or SR^{14} , preferably OH, CF_2H , OCH_3 or SCH_3 ,

or,

10 if R^9 and R^{13} correspond to H and R^{11} corresponds to OH, OCH_3 , Cl or F, preferably Cl, then one of R^{10} or R^{12} also corresponds to H, while the other corresponds to OH, OCH_3 , Cl or F, preferably Cl,

15 or,

if R^9 , R^{10} , R^{12} and R^{13} correspond to H, R^{11} is selected from CF_3 , CF_2H , Cl or F, preferably F,

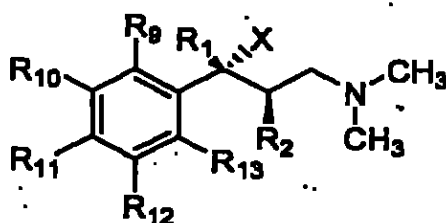
20 or,

if R^{10} , R^{11} and R^{12} correspond to H, one of R^9 or R^{13} also corresponds to H, while the other is selected from OH, OC_2H_5 or OC_3H_7 .

25

14. Medicament according to one of claims 9 to 13, characterised in that compounds of the formula I where $R^3 = H$ are contained in the form of the diastereomers with the relative configuration Ia

30



Ia

in particular in mixtures with a higher proportion of this diastereomer compared to the other diastereomer, or as pure diastereomer.

15. Medicament according to one of claims 9 to 14, characterised in that the compounds of the formula I are contained in the form of the (+) enantiomer, in particular in mixtures with a higher proportion of the (+) enantiomer compared to the (-) enantiomer of a racemic compound, or as pure (+) enantiomer.

16. Medicament according to one of claims 9 to 15, characterised in that it contains a compound selected from the following group:

- (2RS,3RS)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methylpentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-2-methylpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methylpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-difluoromethylphenyl)-1-dimethylamino-2-methylpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-dimethylamino-2-methyl-3-(3-methyl-

- sulfanyphenyl)-pentan-3-ol,
- (3RS)-1-dimethylamino-3-(3-methoxyphenyl)-4,4-dimethylpentan-3-ol,
 - (2RS,3RS)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methylpropyl)-phenol,
 - (1RS,2RS)-3-(3-dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)-phenol,
 - (+)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)-phenol,
 - (+)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethylpropyl)-phenol,
 - (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl)-phenol,
 - (+)-(1R,2R)-acetic acid-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxyphenyl)-2-methylpropyl ester,
 - (1RS)-1-(1-dimethylaminomethylcyclohexyl)-1-(3-methoxyphenyl)-propan-1-ol,
 - (2RS,3RS)-3-(4-chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methylpentan-3-ol,
 - (+)-(2R,3R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methylpropyl)-phenol,
 - (2RS,3RS)-4-dimethylamino-2-(3-methoxyphenyl)-3-methylbutan-2-ol, and
 - (+)-(2R,3R)-4-dimethylamino-2-(3-methoxyphenyl)-3-methylbutan-2-ol,

preferably as hydrochloride.

Abstract

The invention relates to the use of 1-phenyl-3-
dimethylaminopropane compounds for the production of a
5 medicament for treating increased urinary urgency or
urinary incontinence, as well as corresponding medicaments
and methods for treating increased urinary urgency or
urinary incontinence.



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 59 412.3

Anmeldetag: 30. November 2000

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Verwendung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propan-
verbindungen zur Therapie der Harninkontinenz

IPC: A 61 K 31/135

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 19. März 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

...

**Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen
(eigenes Zeichen: G 3005)**

**Verwendung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen zur
Therapie der Harninkontinenz**

5

10

Die Erfindung betrifft die Verwendung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen als freie Basen und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

15

20

25

Harninkontinenz ist der unwillkürliche Harnabgang. Dieser tritt unkontrolliert auf, wenn der Druck innerhalb der Harnblase den Druck übersteigt, der zum Schließen des Harnleiters notwendig ist. Ursachen können zum einen ein erhöhter interner Blasendruck (z. B. durch Detrusorinstabilität) mit der Folge der Dranginkontinenz und zum anderen ein erniedrigter Sphinkterdruck (z. B. nach Geburt oder chirurgischen Eingriffen) mit der Folge der Streßinkontinenz sein. Der Detrusor ist die grob gebündelte mehrschichtige Blasenwandmuskulatur, deren Kontraktion zur Harnentleerung führt, der Sphinkter der Schließmuskel der Harnröhre. Es treten Mischformen dieser Inkontinenzarten sowie die sogenannte Überflußinkontinenz (z. B. bei benigner Prostatahyperplasie) oder Reflexinkontinenz (z. B. nach Rückenmarksschädigungen) auf. Näheres dazu findet sich bei Chutka, D. S. und Takahashi, P. Y., 1998, Drugs 560: 587-595.

30

Harndrang ist der auf Harnentleerung (Miktion) abzielende Zustand vermehrter Blasenmuskelspannung bei Annäherung an die Blasenkapazität (bzw. bei deren Überschreitung). Dabei wirkt diese Anspannung als Miktionsreiz. Unter einem vermehrten Harndrang versteht man dabei insbe-

sondere das Auftreten vorzeitigen oder gehäuften manchmal sogar
schmerzhaften Harndrangs bis hin zum sog. Harnzwang. Das führt in der
Folge zu einer deutlich häufigeren Miktion. Ursachen können u.a. Harn-
blasenentzündungen und neurogene Blasenstörungen sowie auch
5 Blasentuberkulose sein. Es sind aber noch nicht alle Ursachen geklärt.

Vermehrter Harndrang wie auch Harninkontinenz werden als extrem un-
angenehm empfunden und es besteht ein deutlicher Bedarf bei von diesen
Indikationen betroffenen Personen, eine möglichst langfristige Verbes-
10 serung zu erreichen.

Üblicherweise werden vermehrter Harndrang und insbesondere Harnin-
kontinenz medikamentös mit Substanzen behandelt, die an den Reflexen
des unteren Hamtraktes beteiligt sind (Wein, A. J., 1998, Urology 51
15 (Suppl. 21): 43 – 47). Meistens sind dies Medikamente, die eine hem-
mende Wirkung auf den Detrusormuskel, der für den inneren Blasendruck
verantwortlich ist, haben. Diese Medikamente sind z. B. Parasympatholy-
tika wie Oxybutynin, Propiverin oder Tolterodin, trizyklische Antidepressiva
wie Imipramin oder Muskelrelaxantien wie Flavoxat. Andere Medikamente,
20 die insbesondere den Widerstand der Hamnröhre oder des Blasenhalses
erhöhen, zeigen Affinitäten zu α -Adrenorezeptoren wie Ephedrin, zu β -
Adrenorezeptoren wie Clenbutarol oder sind Hormone wie Östradiol. Auch
bestimmte Opioide, Diarylmethylpiperazine und -piperidine, sind für diese
Indikation in der WO 93/15062 beschrieben.

25 Bei den hier in Frage kommenden Indikationen ist zu beachten, daß es
sich im allgemeinen um sehr langfristige medikamentöse Anwendungen
handelt und sich die Betroffenen im Gegensatz zu vielen Situationen, in
denen Analgetika eingesetzt werden, einer sehr unangenehmen, aber nicht
30 unaushaltbaren Situation gegenüber sehen. Daher ist hier - noch mehr als
bei Analgetika - darauf zu achten, Nebenwirkungen zu vermeiden, will der

Betroffene nicht ein Übel gegen das andere tauschen. Auch sind bei einer dauerhaften Harninkontinenzbehandlung auch analgetische Wirkungen weitgehend unerwünscht.

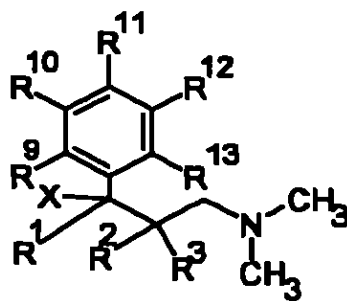
- 5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Stoffe aufzufinden, die zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz hilfreich sind und bei den wirksamen Dosen bevorzugt gleichzeitig geringere Nebenwirkungen und/oder analgetische Wirkungen zeigen als aus dem Stand der Technik bekannt.

10

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I eine hervorragende Wirkung auf die Blasenfunktion besitzen und demzufolge gut zur Behandlung entsprechender Erkrankungen geeignet sind.

15

Dementsprechend ist Erfindungsgegenstand die Verwendung einer 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindung gemäß allgemeiner Formel I



I

20

, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R⁷ mit R⁷ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,

gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

5 R^1 ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

10 R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H oder C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

15 R^2 und R^3 zusammen einen gesättigten C_{4-7} -Cycloalkylrest bilden, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

20 R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

25

mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; $PO(O-C_{1-4}-Alkyl)_2$, $CO(OC_{1-5}-Alkyl)$,

CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-Alkyl), CO(C₁₋₅-Alkyl), CO-CHR¹⁷,
NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, mit R¹⁵ ortho-OCOC₁₋₃-Alkyl oder
meta- oder para-CH₂N(R¹⁶)₂ mit R¹⁶ C₁₋₄-Alkyl oder
4-Morpholino, wobei in den Resten R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁸ die
Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder
ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert sein können;

mit R¹⁷ und R¹⁸ jeweils unabhängig voneinander
ausgewählt aus H; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl,
jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

R⁹ und R¹⁰ oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen einen OCH₂O-,
OCH₂CH₂O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH₃)O-,
OC(CH₃)=CH-, (CH₂)₄- oder OCH=CHO-Ring bilden,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere
Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines
einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder
Salze physiologisch verträglicher Säuren

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem
Harndrang bzw. Harninkontinenz.

Überraschenderweise hatte sich herausgestellt, daß die genannten
Substanzen bestimmte physiologische Parameter, die bei vermehrtem

Hamdrang bzw. Harninkontinenz von Bedeutung sind, deutlich positiv beeinflussen, so entweder den Schwellendruck, das Interkontraktionsintervall, bzw. die Verringerung der rhythmischen Blasenkontraktionen und/oder die Blasenkapazität. Jede einzelne dieser Veränderungen kann eine deutliche Erleichterung im symptomatischen Bild von betroffener Patienten bedeuten. Entsprechende Verbindungen und deren Herstellung sind aus der DE 44 26 245 A1 bekannt.

Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl-Resten gesättigte und ungesättigte, verzweigte und unverzweigte Kohlenwasserstoffe, die auch mindestens einfach substituiert sein können. Bevorzugte Alkyl-Reste sind Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl, Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, CHF_2 , CF_3 oder CH_2OH .

Weiter versteht man unter Cykloalkyl-Resten im Sinne dieser Erfindung gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe, die auch mindestens einfach substituiert sein können. Bevorzugte Cykloalkyl-Reste sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cycloalkyl unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, NH_2 , SH oder OH, wobei unter „mehrfach substituiert“ zu verstehen ist, daß die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF_3 oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Phenyl, Benzyl oder Phenethyl unter substituiert bevorzugt die Substitution mit H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁹, OCF₃, SR¹⁹, NH₂, CONH₂, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁹, NO₂; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder
5 unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert;

mit R¹⁹ ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl; verzweigt oder
unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder
10 ein- oder mehrfach substituiert; oder C₃₋₇-Cycloalkyl.

Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jeder der beanspruchten Verwendungen sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie
15 Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

Bevorzugt ist dabei die Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I worin X ausgewählt ist aus

20 OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F, OC(O)CH₃ oder H.

Weiter bevorzugt ist dabei auch die Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I worin R¹ ausgewählt ist aus

25 C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise CH₃, C₂H₅, C₄H₉ oder t-Butyl, insbesondere CH₃ oder C₂H₅.

Ebenfalls bevorzugt ist auch die Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I, worin R^2 und R^3 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, C_{1-4} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise H, CH_3 , C_2H_5 , i-Propyl oder t-Butyl, insbesondere H oder CH_3 , vorzugsweise $R^3 = H$,

oder

R^2 und R^3 zusammen einen C_{5-6} -Cycloalkylrest bilden, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, vorzugsweise gesättigt und unsubstituiert, insbesondere Cyclohexyl.

Bevorzugt ist weiter die Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I worin R^9 bis R^{13} , wobei 3 oder 4 der Reste R^9 bis R^{13} H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 oder C_{1-4} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR^{14} oder SR^{14} , mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 oder SCH_3

oder R^{12} und R^{11} einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere solche, worin,

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

5 Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH, CF_2H , OCH_3 oder SCH_3 ,

oder,

10 wenn R^9 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

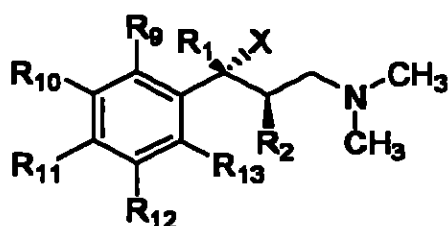
oder,

15 wenn R^9 , R^{10} , R^{12} und R^{13} H entsprechen, R^{11} ausgewählt ist aus CF_3 , CF_2H , Cl oder F, vorzugsweise F,

oder,

20 wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 .

25 Es ist auch bevorzugt, wenn Verbindungen gemäß Formel I mit $R^3 = H$ in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia



1a

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden.

Weiter ist es bevorzugt, wenn die Verbindungen der Formel I in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

Generell ist auch bei bevorzugter Verwendung des (+)-Enantiomeren ein gegenüber dem (+)-Enantiomeren geringerer Anteil an (-)-Enantiomer akzeptabel und darf – muß aber nicht – bei der erfindungsgemässen Verwendung enthalten sein.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung einer Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe:

- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-

- methy-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol,
- (3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propylester,
- (1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (2RS,3RS)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol und
- (+)-(2R,3R)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

Auch wenn die erfindungsgemässen Verwendungen lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit auch von Vorteil sein, neben Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

Die Erfindung umfaßt ebenfalls Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Hamdrang bzw. Haminkontinenz, die als Wirkstoff wenigstens eine 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindung gemäß allgemeiner Formel I

127

TRADUCCIÓN DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN ALEMÁN, HOY 28 DE MAYO DE 2.003, EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ, D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA

NOTA DEL TRADUCTOR: DE LOS DOCUMENTOS QUE SE TRADUCEN A CONTINUACIÓN FORMAN PARTE DE UN PAQUETE DE DOCUMENTOS PERTINENTES A UNA PATENTE SOLICITADA EN ALEMANIA, TODOS LOS CITADOS DOCUMENTOS ESTÁN UNIDOS MEDIANTE UN GANCHO SON CINTA.

REPÚBLICA ALEMANA

Prioridad de un documento relacionado con una solicitud de registro de una patente

Numero de archivo : 100 59 412.3

Fecha presentación : 30 DE NOVIEMBRE DE 2.000

Solicitante / Domicilio : GRÜNENTHAL GmbH, Aachen/DE

Título : USO DE COMPUETOS DEL 1-FENIL-3-DIMETILAMINOPROPANO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INCONTINENCIA URINARIA

IPC : A 61 K, 31/135

Lo anteriormente mencionado certifica que lo anexo aquí es una copia verdadera de los archivos de esta oficina de patentes.

Munich, el 19 de marzo de 2.003
Oficina de Patentes y Marcas de Alemania
Del Presidente
(Firmado)

Se retiran folios para tajetas
129 - 130
202047



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 100 59 412.3

Anmeldetag: 30. November 2000

Anmelder/Inhaber: Grünenthal GmbH, Aachen/DE

Bezeichnung: Verwendung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propan-
verbindungen zur Therapie der Harninkontinenz

IPC: A 61 K 31/135

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 19. März 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

walk.35

T32
129

Patentanmeldung der Grünenthal GmbH, D-52078 Aachen

(eigenes Zeichen: G 3005)

Verwendung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen zur

5

Therapie der Harninkontinenz

Die Erfindung betrifft die Verwendung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen als freie Basen und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

10

15

20

25

Harninkontinenz ist der unwillkürliche Harnabgang. Dieser tritt unkontrolliert auf, wenn der Druck innerhalb der Harnblase den Druck übersteigt, der zum Schließen des Harnleiters notwendig ist. Ursachen können zum einen ein erhöhter interner Blasendruck (z. B. durch Detrusorinstabilität) mit der Folge der Dranginkontinenz und zum anderen ein erniedrigter Sphinkterdruck (z. B. nach Geburt oder chirurgischen Eingriffen) mit der Folge der Streßinkontinenz sein. Der Detrusor ist die grob gebündelte mehrschichtige Blasenwandmuskulatur, deren Kontraktion zur Harnentleerung führt, der Sphinkter der Schließmuskel der Harnröhre. Es treten Mischformen dieser Inkontinenzarten sowie die sogenannte Überflußinkontinenz (z. B. bei benigner Prostatahyperplasie) oder Reflexinkontinenz (z. B. nach Rückenmarksschädigungen) auf. Näheres dazu findet sich bei Chutka, D. S. und Takahashi, P. Y., 1998, Drugs 560: 587-595.

30

Harndrang ist der auf Harnentleerung (Miktion) abzielende Zustand vermehrter Blasenmuskelspannung bei Annäherung an die Blasenkapazität (bzw. bei deren Überschreitung). Dabei wirkt diese Anspannung als Miktionsreiz. Unter einem vermehrten Harndrang versteht man dabei insbe-

sondere das Auftreten vorzeitigen oder gehäuften manchmal sogar
schmerzhaften Hamdrangs bis hin zum sog. Harnzwang. Das führt in der
Folge zu einer deutlich häufigeren Miktion. Ursachen können u.a. Ham-
blasenentzündungen und neurogene Blasenstörungen sowie auch
5 Blasentuberkulose sein. Es sind aber noch nicht alle Ursachen geklärt.

Vermehrter Hamdrang wie auch Harninkontinenz werden als extrem un-
angenehm empfunden und es besteht ein deutlicher Bedarf bei von diesen
Indikationen betroffenen Personen, eine möglichst langfristige Verbes-
10 serung zu erreichen.

Üblicherweise werden vermehrter Hamdrang und insbesondere Harnin-
kontinenz medikamentös mit Substanzen behandelt, die an den Reflexen
des unteren Hamtraktes beteiligt sind (Wein, A. J., 1998, Urology 51
15 (Suppl. 21): 43 – 47). Meistens sind dies Medikamente, die eine hem-
mende Wirkung auf den Detrusormuskel, der für den inneren Blasendruck
verantwortlich ist, haben. Diese Medikamente sind z. B. Parasympatholy-
tika wie Oxybutynin, Propiverin oder Tolterodin, trizyklische Antidepressiva
wie Imipramin oder Muskelrelaxantien wie Flavoxat. Andere Medikamente,
20 die insbesondere den Widerstand der Hamröhre oder des Blasenhalses
erhöhen, zeigen Affinitäten zu α -Adrenorezeptoren wie Ephedrin, zu β -
Adrenorezeptoren wie Clenbutarol oder sind Hormone wie Östradiol. Auch
bestimmte Opioide, Diarylmethylpiperazine und -piperidine, sind für diese
Indikation in der WO 93/15062 beschrieben.

25 Bei den hier in Frage kommenden Indikationen ist zu beachten, daß es
sich im allgemeinen um sehr langfristige medikamentöse Anwendungen
handelt und sich die Betroffenen im Gegensatz zu vielen Situationen, in
denen Analgetika eingesetzt werden, einer sehr unangenehmen, aber nicht
30 unaushaltbaren Situation gegenüber sehen. Daher ist hier - noch mehr als
bei Analgetika - darauf zu achten, Nebenwirkungen zu vermeiden, will der

Betroffene nicht ein Übel gegen das andere tauschen. Auch sind bei einer dauerhaften Haminkontinenzbehandlung auch analgetische Wirkungen weitgehend unerwünscht.

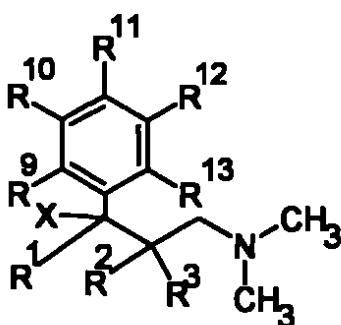
5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Stoffe aufzufinden, die zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Haminkontinenz hilfreich sind und bei den wirksamen Dosen bevorzugt gleichzeitig geringere Nebenwirkungen und/oder analgetische Wirkungen zeigen als aus dem Stand der Technik bekannt.

10

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I eine hervorragende Wirkung auf die Blasenfunktion besitzen und demzufolge gut zur Behandlung entsprechender Erkrankungen geeignet sind.

15

Dementsprechend ist Erfindungsgegenstand die Verwendung einer 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindung gemäß allgemeiner Formel I



I

20

, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R⁷ mit R⁷ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,

gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

5 R^1 ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

10 R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H oder C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

15 R^2 und R^3 zusammen einen gesättigten C_{4-7} -Cycloalkylrest bilden, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

20 R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

25 mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; $PO(O-C_{1-4}\text{-Alkyl})_2$, $CO(OC_{1-5}\text{-Alkyl})$,

5

CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-Alkyl), CO(C₁₋₅-Alkyl), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, mit R¹⁵ ortho-OCOC₁₋₃-Alkyl oder meta- oder para-CH₂N(R¹⁶)₂ mit R¹⁶ C₁₋₄-Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁸ die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

10

mit R¹⁷ und R¹⁸ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

15

oder

20

R⁹ und R¹⁰ oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen einen OCH₂O-, OCH₂CH₂O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH₃)O-, OC(CH₃)=CH-, (CH₂)₄- oder OCH=CHO-Ring bilden,

25

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren

30

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Haminkontinenz.

Überraschenderweise hatte sich herausgestellt, daß die genannten Substanzen bestimmte physiologische Parameter, die bei vermehrtem

Hamdrang bzw. Haminkontinenz von Bedeutung sind, deutlich positiv beeinflussen, so entweder den Schwellendruck, das Interkontraktionsintervall, bzw. die Verringerung der rhythmischen Blasenkontraktionen und/oder die Blasenkapazität. Jede einzelne dieser Veränderungen kann eine deutliche Erleichterung im symptomatischen Bild von betroffener Patienten bedeuten. Entsprechende Verbindungen und deren Herstellung sind aus der DE 44 26 245 A1 bekannt.

Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl-Resten gesättigte und ungesättigte, verzweigte und unverzweigte Kohlenwasserstoffe, die auch mindestens einfach substituiert sein können. Bevorzugte Alkyl-Reste sind Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl, Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, CHF_2 , CF_3 oder CH_2OH .

Weiter versteht man unter Cycloalkyl-Resten im Sinne dieser Erfindung gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe, die auch mindestens einfach substituiert sein können. Bevorzugte Cycloalkyl-Reste sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cycloalkyl unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, NH_2 , SH oder OH, wobei unter „mehrfach substituiert“ zu verstehen ist, daß die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF_3 oder an verschiedenen Stellen wie im Falle von $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Phenyl, Benzyl oder Phenethyl unter substituiert bevorzugt die Substitution mit H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁹, OCF₃, SR¹⁹, NH₂, CONH₂, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁹, NO₂; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder
 5 unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert;

mit R¹⁹ ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl; verzweigt oder
 10 unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; oder C₃₋₇-Cycloalkyl.

Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jeder der beanspruchten Verwendungen sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie
 15 Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

Bevorzugt ist dabei die Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I worin X ausgewählt ist aus

20 OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F, OC(O)CH₃ oder H.

Weiter bevorzugt ist dabei auch die Verwendung von Verbindungen
 25 gemäß Formel I worin R¹ ausgewählt ist aus

C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise CH₃, C₂H₅, C₄H₉ oder t-Butyl, insbesondere CH₃ oder C₂H₅.

30

Ebenfalls bevorzugt ist auch die Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I, worin R^2 und R^3 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, C_{1-4} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise H, CH_3 , C_2H_5 , i-Propyl oder t-Butyl, insbesondere H oder CH_3 , vorzugsweise $R^3 = H$,

oder

R^2 und R^3 zusammen einen C_{5-6} -Cycloalkylrest bilden, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, vorzugsweise gesättigt und unsubstituiert, insbesondere Cyclohexyl.

Bevorzugt ist weiter die Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I worin R^9 bis R^{13} , wobei 3 oder 4 der Reste R^9 bis R^{13} H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 oder C_{1-4} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR^{14} oder SR^{14} , mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 oder SCH_3

oder R^{12} und R^{11} einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere solche, worin,

wenn R^8 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

5

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH, CF_2H , OCH_3 oder SCH_3 ,

oder,

10

wenn R^8 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

oder,

15

wenn R^8 , R^{10} , R^{12} und R^{13} H entsprechen, R^{11} ausgewählt ist aus CF_3 , CF_2H , Cl oder F, vorzugsweise F,

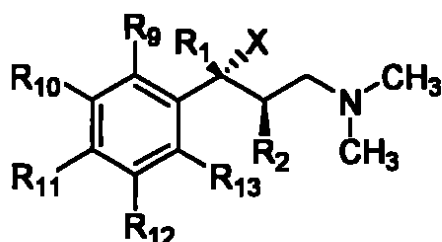
oder,

20

wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^8 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 .

25

Es ist auch bevorzugt, wenn Verbindungen gemäß Formel I mit $R^3 = H$ in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia



Ia

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden.

Weiter ist es bevorzugt, wenn die Verbindungen der Formel I in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

Generell ist auch bei bevorzugter Verwendung des (+)-Enantiomeren ein gegenüber dem (+)-Enantiomeren geringerer Anteil an (-)-Enantiomer akzeptabel und darf – muß aber nicht – bei der erfindungsgemässen Verwendung enthalten sein.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung einer Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe:

- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-

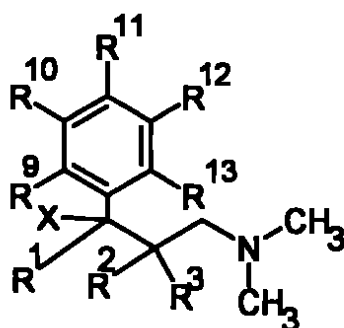
- methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol,
 - (3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol,
 - (2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
 - (1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
 - (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
 - (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
 - (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,
 - (+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propylester,
 - (1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol,
 - (2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
 - (+)-(2R,3R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
 - (2RS,3RS)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol und
 - (+)-(2R,3R)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

Auch wenn die erfindungsgemässen Verwendungen lediglich geringe

- 5 Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit auch von Vorteil sein, neben Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

- 10 Die Erfindung umfaßt ebenfalls Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, die als Wirkstoff wenigstens eine 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindung gemäß allgemeiner Formel I



I

, worin

5

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R^7 mit R^7 ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

10

R^1 ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

15

R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H oder C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

20

oder

R^2 und R^3 zusammen einen gesättigten C_{4-7} -Cycloalkylrest bilden, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind
 aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 ,
 SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN,
 $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder
 unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein-
 oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert;

mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl,
 Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils
 unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;
 $PO(O-C_{1-4}\text{-Alkyl})_2$, $CO(OC_{1-5}\text{-Alkyl})$,
 $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}\text{-Alkyl})$, $CO(C_{1-5}\text{-Alkyl})$, $CO-CHR^{17}-$
 NHR^{18} , $CO-C_6H_4-R^{15}$, mit R^{15} ortho- $OCOC_{1-3}\text{-Alkyl}$ oder
 meta- oder para- $CH_2N(R^{16})_2$ mit R^{16} C_{1-4} -Alkyl oder
 4-Morpholino, wobei in den Resten R^{14} , R^{15} und R^{18} die
 Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder
 ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
 substituiert sein können;

mit R^{17} und R^{18} jeweils unabhängig voneinander
 ausgewählt aus H; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
 gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder
 mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl,
 jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen OCH_2O- ,
 OCH_2CH_2O- , $OCH=CH-$, $CH=CHO-$, $CH=C(CH_3)O-$,
 $OC(CH_3)=CH-$, $(CH_2)_4-$ oder $OCH=CHO$ -Ring bilden,

5 in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren

10 sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe enthalten.

Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jeder der beanspruchten Verwendungen sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie
 15 Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

Geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe im Sinne dieser Erfindung sind alle dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannten Stoffe zur Er-
 20 reichung galenischer Formulierungen. Die Auswahl dieser Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder lokal appliziert werden soll. Für die orale Applika-
 25 tion eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Kautabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften oder Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Eine weitere Möglichkeit sind Suppositorien für die Anwendung im Rektum. Die Anwen-
 30 dung in einem Depot in gelöster Form, einer Trägerfolie oder einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind Beispiele für geeignete perkutane Applikationsformen. Bei-

spiele für Hilfs- und Zusatzmitteln für die oralen Applikationsformen sind Sprengmittel, Gleitmittel, Binder, Füllmittel, Formtrennmittel, gegebenenfalls Lösungsmittel, Geschmacksstoffe, Zucker, insbesondere Trägermittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe, Antioxidantien etc. Für Suppositorien können u.a. Wachse bzw. Fettsäureester und für parenterale Applikationsmittel Trägerstoffe, Konservierungsmittel, Suspensionshilfsmittel etc. verwendet werden. Die an Patienten zu verabreichenden Wirkstoffmengen variieren in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart und dem Schweregrad der Erkrankung. Aus oral, rektal oder perkutan anwendbaren Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen verzögert freigesetzt werden. Bei der erfindungsgemäßen Indikation sind entsprechende Retard-Formulierungen, insbesondere in Form eines „Once-daily“-Präparats, das nur einmal am Tag eingenommen werden muß, besonders bevorzugt.

Weiter bevorzugt sind Arzneimittel, die wenigstens 0,05 bis 90,0 % des Wirkstoffes enthalten, insbesondere niedrige wirksame Dosierungen, um Neben- oder analgetische Wirkungen zu vermeiden. Üblicherweise werden 0,1 bis 5000 mg/kg, insbesondere 1 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 2 bis 250 mg/kg Körpergewicht wenigstens einer Verbindung der Formel I appliziert. Ebenso bevorzugt und üblich ist aber auch die Applikation von 0,01 – 5 mg/kg, vorzugsweise 0,03 bis 2 mg/kg, insbesondere 0,05 bis 1 mg/kg Körpergewicht.

Hilfsstoffe können beispielsweise sein: Wasser, Ethanol, 2-Propanol, Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glucose, Fructose, Lactose, Saccharose, Dextrose, Melasse, Stärke, modifizierte Stärke, Gelatine, Sorbitol, Inositol, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetat, Schellack, Cetylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Paraffine, Wachse, natürliche und synthetische Gummis, Akaziengummi, Alginate,

Dextran, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Stearinsäure,
Magnesiumstearat, Zinkstearat, Glycerylstearat, Natriumlaurylsulfat, ge-
nießbare Öle, Sesamöl, Kokusnußöl, Erdnußöl, Sojabohnenöl, Lecithin,
Natriumlactat, Polyoxyethylen- und -propylen-fettsäureester,
5 Sorbitanfettsäureester, Sorbinsäure, Benzoesäure, Citronensäure,
Ascorbinsäure, Tanninsäure, Natriumchlorid, Kaliumchlorid,
Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumoxid, Zinkoxid,
Siliciumdioxid, Titanoxid, Titandioxid, Magnesiumsulfat, Zinksulfat,
Calciumsulfat, Pottasche, Calciumphosphat, Dicalciumphosphat,
10 Kaliumbromid, Kaliumiodid, Talkum, Kaolin, Pectin, Crospovidon, Agar und
Bentonit.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharma-
zeutischen Zusammensetzungen erfolgt mit Hilfe von im Stand der Technik
15 der pharmazeutischen Formulierung wohlbekannten Mitteln, Vorrich-
tungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's
Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing
Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93,
beschrieben sind.

20 So kann z.B. für eine feste Formulierung, wie eine Tablette, der Wirkstoff
des Arzneimittels, d.h. eine Verbindung der allgemeinen Struktur I oder
eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, mit einem
pharmazeutischen Träger, z.B. herkömmlichen Tabletteninhaltsstoffen, wie
25 Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbitol, Talkum, Magnesiumstearat,
Dicalciumphosphat oder pharmazeutisch akzeptable Gummis, und pharma-
zeutischen Verdünnungsmitteln, wie z.B. Wasser, granuliert werden, um
eine feste Zusammensetzung zu bilden, die eine erfindungsgemäße
Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in
30 homogener Verteilung enthält. Unter einer homogenen Verteilung wird hier
verstanden, daß der Wirkstoff gleichmäßig über die gesamte

Zusammensetzung verteilt ist, so daß diese ohne weiteres in gleich wirksame Einheitsdosis-Formen, wie Tabletten, Pillen oder Kapseln, unterteilt werden kann. Die feste Zusammensetzung wird anschließend in Einheitsdosis-Formen unterteilt. Die Tabletten oder Pillen des 5 erfindungsgemäßen Arzneimittels bzw. der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch überzogen oder auf andere Weise komponentiert werden, um eine Dosisform mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen. Geeignete Beschichtungsmittel sind u.a. polymere Säuren und Mischungen von polymeren Säuren mit Materialien wie z.B. Schellack, 10 Cetylalkohol und/oder Celluloseacetat.

Auch wenn die erfindungsgemäßen Arzneimittel lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit von Vorteil sein, neben den Verbindungen 15 gemäß allgemeiner Formel I auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

Bevorzugt sind Arzneimittel, in denen Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I verwendet werden, worin X ausgewählt ist aus

20 OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F, OC(O)CH₃ oder H.

Ebenfalls bevorzugt sind Arzneimittel, in denen Verbindungen gemäß 25 allgemeiner Formel I verwendet werden, worin R¹ ausgewählt ist aus

C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise CH₃, C₂H₅, C₄H₉ oder t-Butyl, insbesondere CH₃ oder C₂H₅.

Weiter bevorzugt sind Arzneimittel, in denen Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I verwendet werden, worin R^2 und R^3 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

5 H, C_{1-4} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise H, CH_3 , C_2H_5 , i-Propyl oder t-Butyl, insbesondere H oder CH_3 , vorzugsweise $R^3 = H$,

oder

10 R^2 und R^3 zusammen einen C_{5-8} -Cycloalkylrest bilden, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, vorzugsweise gesättigt und unsubstituiert, insbesondere Cyclohexyl.

15

Es ist weiter bevorzugt, wenn in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I verwendet werden, worin R^9 bis R^{13} , wobei 3 oder 4 der Reste R^9 bis R^{13} H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20

H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 oder C_{1-4} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR^{14} oder SR^{14} , mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

25

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 oder SCH_3 ,

oder R^{12} und R^{11} einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden,

30

insbesondere Verbindungen, worin,

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

5 Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH, CF_2H , OCH_3 oder SCH_3 ,

oder,

10 wenn R^9 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

15 oder,

wenn R^9 , R^{10} , R^{12} und R^{13} H entsprechen, R^{11} ausgewählt ist aus CF_3 , CF_2H , Cl oder F, vorzugsweise F,

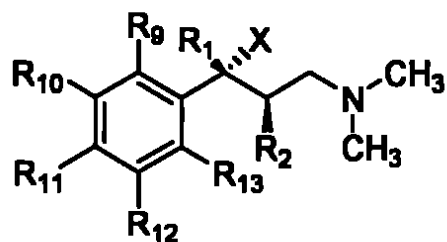
20 oder,

wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 .

25

Es ist weiter bevorzugt, wenn in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I mit $R^3 = H$ enthalten sind, die in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia

30



Ia

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer.

Es ist weiter bevorzugt, wenn in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I enthalten sind, die in Form des (+)-Enantiomeren vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer.

Generell ist auch bei bevorzugter Verwendung des (+)-Enantiomeren ein gegenüber dem (-)-Enantiomeren geringerer Anteil an (-)-Enantiomer akzeptabel und darf – muß aber nicht – bei den erfindungsgemäßen Arzneimitteln enthalten sein.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe enthalten:

- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol,

- (3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propylester,
- (1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (2RS,3RS)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol und
- (+)-(2R,3R)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Hamdrang bzw. Harninkontinenz, bei dem die erfindungsgemäßen 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen gemäß allgemeiner Formel I in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze verwendet werden.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne daß der Gegenstand der Erfindung darauf beschränkt wäre.

150

Beispiele

Beispiel 1: Liste der getesteten Substanzen:

5

Es folgt eine Liste der auf ihre Wirksamkeit getesteten Verbindungen:

Name	Verbdg. Nr.
(2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid	1
(+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid	2
(2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid	3
(2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid	4
(2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol, Hydrochlorid	5
(3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid	6
(2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol, Hydrochlorid	7
(1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol, Hydrochlorid	8
(+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol, Hydrochlorid	9
(+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol, Hydrochlorid	10
(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phe-nol, Hydrochlorid	11
(+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propylester, Hydrochlorid	12
(1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol, Hydrochlorid	13
(2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid	14
(-)-(2S,3S)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid	21

Beispiel 2: Testsystem Cystometrie an der wachen naiven Ratte

Es wurden cystometrische Untersuchungen an naiven, weiblichen Sprague-Dawley-Ratten nach der Methode von Ishizuka et. al. ((1997),
5 Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 355: 787 – 793) durchgeführt. Drei Tage nach Implantation von Blasen- und venösen Kathetern wurden die Tiere im wachen Zustand, frei beweglich untersucht. Der Blasenkathe-
ter wurde an einem Druckaufnehmer und eine Injektionspumpe ange-
schlossen. Die Tiere wurden in Stoffwechselkäfige gesetzt, die die
10 Messung des Harnvolumens ermöglichten. Physiologische Kochsalzlösung wurde in die entleerte Blase infundiert (10 ml/Std.) und Blasendruck und
Miktionsvolumen kontinuierlich aufgezeichnet. Nach einer Stabilisie-
rungsphase wurde eine 20minütige Phase aufgezeichnet, die durch nor-
male, reproduzierbare Miktionszyklen gekennzeichnet war. Es wurden
15 unter anderem die folgenden Parameter bestimmt:

- Schwellendruck (threshold pressure TP, Blasendruck unmittelbar vor Miktion),
- Blasenkapazität (bladder capacity BC, Restvolumen nach
20 vorhergehender Miktion plus Volumen der infundierten Lösung während der Füllungsphase),
- Interkontraktionsintervall (inter-contraction interval (ICI), das
Zeitintervall zwischen den Miktionen).

25 Eine Erhöhung des Schwellendrucks (TP) zeigt eine wichtige
therapeutische Wirkung bei einer der erfindungsgemässen Indikationen
an. Auch das Interkontraktionsintervall (ICI) ist ein wichtiger Parameter zur
Messung der physiologischen Wirksamkeit eines Stoffes in der
Behandlung der Harninkontinenz, ebenso wie die Blasenkapazität (BC).
30 Dabei ist es für eine Wirksamkeit aufgrund der sehr heterogenen Ursachen
für die Symptomatik dieser Erkrankungsbilder nicht nötig, alle drei

Parameter positiv zu beeinflussen. Es genügt daher völlig, wenn nur in einem dieser Parameter eine positive Wirkung festzustellen ist, um in der Harninkontinenz oder vermehrtem Harndrang einsetzbar zu sein.

- 5 Nach der Aufzeichnung von drei reproduzierbaren Miktionszyklen als Vorwert, wurden die Testsubstanzen 1 (1,0 mg/kg), 2 (0,1; 0,3 und 0,5 mg/kg), 21 (0,5 mg/kg), 7 (0,3 mg/kg), 8 (1,0 mg/kg), 9 (0,5 mg/kg) und 11 (0,5 mg/kg); im Vehikel = 0,9 % NaCl i.v. appliziert und die Wirkung auf die cystometrischen Parameter 90 bis 120 Minuten aufgezeichnet. Im
- 10 Wirkmaximum wurde der Mittelwert von 3 Miktionszyklen bestimmt und als prozentuale Veränderung gegenüber dem Vorwert dargestellt (Tabelle 1).

Verbindung: (Konzentration)	TP threshold pressure	BC bladder capacity	ICI inter- contraction interval
1 1,0 mg/kg iv (n=9)	+94 % **	+31 % ***	+42 %
2 0,1 mg/kg iv (n=5)	+28,5 % **	+7,8 %	+15,6 %
0,3 mg/kg iv (n=8)	+122 %**	+33 %*	+28 %*
0,5 mg/kg iv (n=9)	+77,5 %**	+20,6 %*	+28,6 %**
21 0,5 mg/kg iv (n=8)	-1,1 %	+3 %	+10 %
7 0,3 mg/kg iv (n=7)	+95 %**	+32 %*	+28 %*
8 1,0 mg/kg iv (n=8)	+60 %**	+7 %	+14,4 %
9 0,5 mg/kg iv (n=7)	+56 %**	+50 %**	+21 %*
11 0,5 mg/kg iv (n=8)	+9 %	+11 %	+22,6

Tabelle 1: Beeinflussung der cystometrischen Parameter durch die Testsubstanzen (Veränderung zum Vorwert [%]); n entspricht der Anzahl der Versuchstiere.

Die untersuchten Substanzen zeigen eine positive Wirkung auf die Blasenregulation und sind somit geeignet zur Behandlung der Harninkontinenz.

Unter anderem zeigt sich, daß von den Enantiomeren der racemischen Verbindung 1 nur das (+)- Enantiomere (Verbindung 2) effektiv wirksam ist

(und damit eine besonders bevorzugte Verbindung dieser Erfindung ist), während das (-)-Enantiomere (Verbindung 21) nicht zur Wirkung beisteuert.

5 **Beispiel 3. Testsystem Cystometrie an der narkotisierten naiven Ratte**

Die cystometrische Untersuchung an naiven weiblichen Ratten wurde nach der Methode von Kimura et al. (Kimura et al., 1996, Int. J. Urol. 3:218-227) durchgeführt. An narkotisierten, ventilierten Ratten wird das Abdomen
10 eröffnet und die Harnleiter abgebunden. Der Harn wird von den Nieren abgeleitet. Ein Katheter wird in die Blase eingeführt und fixiert. Über diesen wird Saline mittels Infusionspumpe in die Blase infundiert, bis diese rhythmische Spontanaktivität in Form von Kontraktionen zeigt, welche über einen angeschlossenen Druckaufnehmer aufgenommen werden können.
15 Die Testsubstanz wird nach Erreichen stabiler Ausgangswerte in kumulativer Weise i.v. appliziert. Eine Beeinflussung der Blasenfunktion äußert sich über die Unterdrückung der Spontankontraktionen. Dabei gilt als Parameter für die Unterdrückung das Ausbleiben der Kontraktionen über einen Zeitraum von 10 min.

20 Bei allen hier aufgelisteten Substanzen war eine Unterdrückung der Spontankontraktionen in den Ratten meßbar, wobei Tabelle 2 den Mittelwert der niedrigsten Dosis aus mindestens 2 Versuchen angibt, bei der erstmals Kontraktionen über einen Zeitraum von 10 min ausbleiben.

Verbdg.-Nr.	Niedrigste Dosis (mg/kg)
3	23,3 (n=3)
4	1,7 (n=3)
5	2,3 (n=3)
6	16,7 (n=3)
10	0,2 (n = 3)
12	30,0 (n=3)
13	20,0 (n=2)
14	20,0 (n=2)

Tabelle 2; (n entspricht der Anzahl der in den Wert eingegangenen Versuche)

5 Die untersuchten Substanzen zeigen eine positive Wirkung auf die Blasenregulation und sind somit geeignet zur Behandlung der Harninkontinenz.

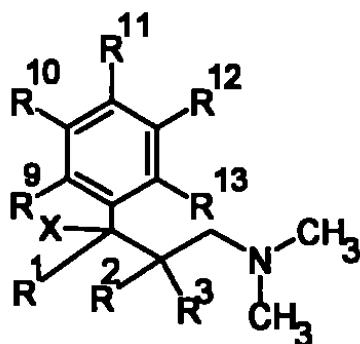
10 **Beispiel 4: Parenterale Applikationsform**

1 g der Verbindung 2 wird in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von NaCl auf isotone Bedingungen eingestellt.

15

Patentansprüche:

1. Verwendung einer 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindung
gemäß allgemeiner Formel I



I

, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R⁷ mit R⁷ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

R¹ ausgewählt ist aus C₁₋₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

R² und R³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H oder C₁₋₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

R^2 und R^3 zusammen einen gesättigten C_{4-7} -Cycloalkylrest bilden, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; $PO(O-C_{1-4}-Alkyl)_2$, $CO(OC_{1-5}-Alkyl)$, $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}-Alkyl)$, $CO(C_{1-5}-Alkyl)$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, mit R^{15} ortho- $OCOC_{1-3}-Alkyl$ oder meta- oder para- $CH_2N(R^{16})_2$ mit R^{16} C_{1-4} -Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R^{14} , R^{15} und R^{18} die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

mit R^{17} und R^{18} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder

mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl,
jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

5

R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen OCH_2O- ,
 OCH_2CH_2O- , $OCH=CH-$, $CH=CHO-$, $CH=C(CH_3)O-$,
 $OC(CH_3)=CH-$, $(CH_2)_4-$ oder $OCH=CHO$ -Ring bilden,

10

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere
Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines
einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder
Salze physiologisch verträglicher Säuren

15

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem
Harndrang bzw. Harninkontinenz.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X
ausgewählt ist aus

20

OH, F, Cl, $OC(O)CH_3$ oder H, vorzugsweise OH, F, $OC(O)CH_3$
oder H.

3. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch
gekennzeichnet, daß R^1 ausgewählt ist aus

25

C_{1-4} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder
unverzweigt; vorzugsweise CH_3 , C_2H_5 , C_4H_9 oder t-Butyl,
insbesondere CH_3 oder C_2H_5 .

30

4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 und R^3 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

5 H, C_{1-4} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise H, CH_3 , C_2H_5 , i-Propyl oder t-Butyl, insbesondere H oder CH_3 , vorzugsweise $R^3 = H$,

oder

10

R^2 und R^3 zusammen einen C_{5-6} -Cycloalkylrest bilden, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, vorzugsweise gesättigt und unsubstituiert, insbesondere Cyclohexyl.

15

5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß R^9 bis R^{13} , wobei 3 oder 4 der Reste R^9 bis R^{13} H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

20

H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 oder C_{1-4} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR^{14} oder SR^{14} , mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

25

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 oder SCH_3

oder R^{12} und R^{11} einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

30

insbesondere dadurch gekennzeichnet, daß,

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

5 Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH, CF_2H , OCH_3 oder SCH_3

oder,

10 wenn R^9 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

15 oder,

wenn R^9 , R^{10} , R^{12} und R^{13} H entsprechen, R^{11} ausgewählt ist aus CF_3 , CF_2H , Cl oder F, vorzugsweise F,

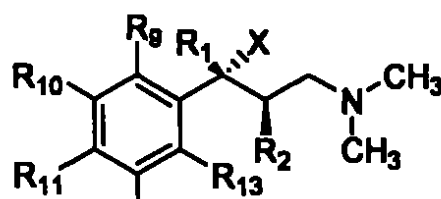
20 oder,

wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 .

25

6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I mit $R^3 = H$ in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia

30



1a

5 vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden.

7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch
gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I in Form des (+)-
10 Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.

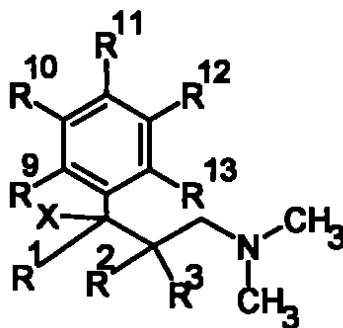
15 8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe verwendet wird:

- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol,
- (3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-

- phe-nol,
- (+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propylester,
 - (1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol,
 - (2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
 - (+)-(2R,3R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
 - (2RS,3RS)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol und
 - (+)-(2R,3R)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

9. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Hamdrang bzw. Haminkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindung gemäß allgemeiner Formel I



I

10 , worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R⁷ mit R⁷ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

15

R^1 ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

5 R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H oder C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

10 oder

R^2 und R^3 zusammen einen gesättigten C_{4-7} -Cycloalkylrest bilden, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

15 R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

20

mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

25 $PO(O-C_{1-4}-Alkyl)_2$, $CO(OC_{1-5}-Alkyl)$, $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}-Alkyl)$, $CO(C_{1-5}-Alkyl)$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, mit R^{15} ortho- $OCOC_{1-3}-Alkyl$ oder

meta- oder para-CH₂N(R¹⁶)₂ mit R¹⁶ C₁₋₄-Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

mit R¹⁷ und R¹⁸ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

R⁹ und R¹⁰ oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen einen OCH₂O-, OCH₂CH₂O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH₃)O-, OC(CH₃)=CH-, (CH₂)₄- oder OCH=CHO-Ring bilden,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren

sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.

10. Arzneimittel gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F, OC(O)CH₃ oder H.

11. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 ausgewählt ist aus

5 C_{1-4} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise CH_3 , C_2H_5 , C_4H_9 oder t-Butyl, insbesondere CH_3 oder C_2H_5 .

- 10 12. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß R^2 und R^3 unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15 H, C_{1-4} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise H, CH_3 , C_2H_5 , i-Propyl oder t-Butyl, insbesondere H oder CH_3 , vorzugsweise $R^3 = H$,

oder

20 R^2 und R^3 zusammen einen C_{5-8} -Cycloalkylrest bilden, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, vorzugsweise gesättigt und unsubstituiert, insbesondere Cyclohexyl.

- 25 13. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß R^9 bis R^{13} , wobei 3 oder 4 der Reste R^9 bis R^{13} H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

30 H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 oder C_{1-4} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR^{14} oder SR^{14} , mit

R^{14} ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 oder SCH_3

5

oder R^{12} und R^{11} einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere dadurch gekennzeichnet, daß,

10

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH, CF_2H , OCH_3 oder SCH_3

15

oder,

wenn R^9 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht

20

oder,

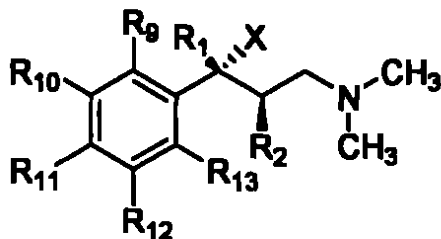
wenn R^9 , R^{10} , R^{12} und R^{13} H entsprechen, R^{11} ausgewählt ist aus CF_3 , CF_2H , Cl oder F, vorzugsweise F,

25

oder,

wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 .

- 5 14. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I mit $R^3 = H$ in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia



Ia

10 enthalten sind, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer.

15

15. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 9 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I in Form des (+)-Enantiomeren enthalten sind, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer.

20

16. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 9 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe enthalten ist:

25

- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol,
- (3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propylester,
- (1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (2RS,3RS)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol und
- (+)-(2R,3R)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-
propanverbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung
5 von vermehrtem Hamdrang bzw. Haminkontinenz sowie entsprechende
Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Hamdrang
bzw. Haminkontinenz.

10

USO DE COMPUESTOS DEL 1-FENIL-3-DIMETILAMINOPROPANO PARA EL TRATAMIENTO DE LA INCONTINENCIA URINARIA

La presente invención se relaciona con el uso de compuestos del 1-fenil-3-dimetilaminopropano como bases libres y/o en la forma de sales fisiológicamente compatibles para la producción de un medicamento para tratar el impulso aumentado de orinar o incontinencia urinaria, así como medicamentos y métodos correspondientes para tratar el impulso aumentado de orinar o incontinencia urinaria.

La incontinencia urinaria es el paso involuntario de la orina. Se presenta en una forma incontrolada si la presión dentro de la vejiga es mayor que la presión necesaria para cerrar la uretra. Entre las causas pueden estar, por una parte, una mayor presión interna en la vejiga (por ejemplo, debida a inestabilidad del detrusor) que causa incontinencia por urgencia, y por otra parte una presión reducida del esfínter (por ejemplo, después del nacimiento o de una intervención quirúrgica) ocasionando incontinencia por estrés. El detrusor es el conjunto de fibras gruesas que forman la pared muscular multiestratificada de la vejiga, cuya contracción conduce al vaciamiento de la orina, y el esfínter es el músculo constrictor de la uretra. Se presentan formas mixtas de estas clases de incontinencia, al igual que la llamada incontinencia por derrame (por ejemplo, en el caso de la hiperplasia prostática benigna) o la incontinencia refleja (por ejemplo, después de un daño en la médula espinal). Se pueden encontrar más detalles en Chutka, D.S. y Takahashi, P.Y., 1998, Drugs 560: 587-595.

La urgencia urinaria es el estado de tono muscular aumentado de la vejiga, que termina por vaciar la orina (micción) cuando la vejiga está casi llena (o cuando se rebasa su capacidad). Este tono muscular actúa como estímulo para pasar orina. Por impulso aumentado de orinar se entiende, a este respecto en particular, la ocurrencia prematura de urgencia de orinar más frecuente y a veces hasta dolorosa, hasta la llamada disurea. Esto lleva, en consecuencia, a una frecuencia

bastante aumentada de micción. Entre las causas pueden estar la inflamación de la vejiga y las perturbaciones neurogénicas de la vejiga, así como también la tuberculosis de la vejiga. Sin embargo, no se han aclarado todas las causas.

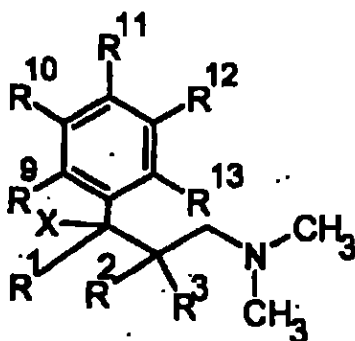
- 5 El deseo aumentado de orinar y también la incontinencia urinaria se consideran como extremadamente desagradables, y en consecuencia existe una clara necesidad de lograr la mayor mejora posible a largo plazo en pacientes afectados por esas condiciones médicas.
- 10 El deseo aumentado de orinar y en particular la incontinencia urinaria se tratan normalmente con sustancias que actúan sobre los reflejos del tracto urinario inferior (Wein, A.J., 1998, Urology 51 (Supl. 21): 43-47). En general, son medicamentos que tienen un efecto inhibitor sobre el músculo detrusor, que es el responsable de la presión interna de la vejiga. Entre esos medicamentos están,
- 15 por ejemplo, los parasimpato líticos como la oxibutinina, propiverina o tolterodina, los antidepresivos tricíclicos como la imipramina o los relajantes musculares como el flavoxato. Otros medicamentos que aumentan en particular la resistencia de la uretra o cervix de la vejiga tienen afinidades hacia los K-adrenorreceptores, como la efedrina, hacia los 2-adrenorreceptores como el clenbutarol, o son hormonas
- 20 como el estradiol. También, ciertos opioides, diaril-metil-piperazinas y diaril-metil-piperidinas se han descrito para esta aplicación médica en WO 93/15062.

- En las condiciones médicas que interesan aquí se debe hacer notar que en general implican el uso de medicamentos a largo plazo y que, en contraste con
- 25 muchos casos en los que se usan analgésicos, los pacientes están sometidos a una incomodidad muy desagradable, aunque no intolerable. En consecuencia, en este caso, aun más que con los analgésicos, se debe tener cuidado para evitar los efectos secundarios si el paciente no desea cambiar de incomodidad. Además, en el tratamiento a largo plazo de la incontinencia urinaria, también son muy
- 30 indeseables los analgésicos.

En consecuencia, el objeto de la presente invención fue encontrar sustancias que sean útiles en el tratamiento del deseo aumentado de orinar o incontinencia urinaria, y que en las dosis efectivas de preferencia también muestren menores efectos secundarios y/o efectos analgésicos que los que se conocen en las técnicas anteriores.

Se ha encontrado, de manera sorprendente, que los compuestos con la fórmula general I tienen un notable efecto sobre la función de la vejiga, en consecuencia son adecuados para tratar las condiciones médicas correspondientes.

En consecuencia, la presente invención es acerca del uso de un compuesto del 1-fenil-3-dimetilaminopropano con la fórmula general I



en la que

X se selecciona entre OH, F, Cl, H u OC(O)R^7 , donde R^7 se selecciona entre alquilo C_{1-3} que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-4} , que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o

más veces,

R^2 y R^3 son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H o alquilo C_{1-4} que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien

R^2 y R^3 forman juntos un grupo cicloalquilo C_{4-7} saturado, que puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces,

R^9 a R^{13} son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$, alquilo C_{1-6} que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o varias veces; fenilo que puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces;

donde R^{14} se selecciona entre alquilo C_{1-6} ; piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $PO(O\text{-alquilo } C_{1-4})_2$, $CO(O\text{-alquilo } C_{1-5})$, $CONH-C_6H_4(\text{alquilo } C_{1-3})$, $CO(\text{alquilo } C_{1-5})$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, donde R^{15} es orto-OCO-alquilo C_{1-3} o meta- o para- $CH_2N(R^{16})_2$, donde R^{16} es alquilo C_{1-4} , o bien

4-morfolino, donde los radicales R^{14} , R^{15} y R^{16} son grupos alquilo que pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos una o varias veces;

donde R^{17} y R^{18} son independientes entre sí y se seleccionan

cada uno entre H; alquilo C₁₋₆ que puede ser saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

5

o bien

R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R¹¹ forman juntos un anillo de OCH₂O, OCH₂CH₂O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH₃)O, OC(CH₃)=CH, (CH₂)₄ u OCH=CHO,

10

en forma de sus racematos; enantiómeros, diastereómeros en mezclas determinadas de sus enantiómeros o diastereómeros, o de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales de ácidos fisiológicamente admisibles

15

para la producción de un medicamento para tratar el deseo aumentado de orinar o la incontinencia urinaria.

20 En forma sorprendente se ha encontrado que las sustancias antes mencionadas tienen una influencia positiva definida sobre ciertos parámetros fisiológicos que son de importancia en el deseo aumentado de orinar o la incontinencia urinaria, y en consecuencia tienen una influencia positiva ya sea sobre la presión umbral, el intervalo entre contracciones o en la reducción de las contracciones rítmicas de la vejiga y/o la capacidad de la vejiga. Cada uno de estos cambios puede significar una mejora importante en el cuadro sintomático de los pacientes afectados. Los compuestos correspondientes y su producción se conocen en la DE 44 26 245 A1.

25

Dentro del contexto de la presente invención se entiende por grupos alquilo los hidrocarburos saturados y no saturados, ramificados y no ramificados, que también pueden ser sustituidos al menos una vez. Los grupos alquilo preferidos

30

son metilo, etilo, vinilo (etenilo), propilo, alilo (2-propenilo), 1-propinilo, metiletilo, n-butilo, sec.-butilo, ter-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo, CHF₂, CF₃ o CH₂OH.

5

Además, en el contexto de esta invención, por grupos cicloalquilo se debe entender hidrocarburos cíclicos que también pueden estar sustituidos al menos una vez. Los grupos cicloalquilo preferidos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

10

En relación con alquilo y cicloalquilo, por el término sustituido, en el contexto de esta invención, se debe entender la sustitución de un átomo de hidrógeno por F, Cl, Br, I, NH₂, SH u OH, y por "sustituido varias veces" se debe entender que la sustitución se efectúa tanto en distintos como en los mismos átomos, con sustituyentes iguales o distintos; por ejemplo tres veces en el mismo átomo de C como en el caso de CF₃, o en posiciones distintas como en el caso de -CH(OH)-CH=CH=CHCl₂.

15

En relación con fenilo, bencilo o fenetilo, por el término sustituido se debe entender de preferencia la sustitución con H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁹, OCF₃, SR¹⁹, NH₂, CONH₂, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁹, NO₂; alquilo C₁₋₈ que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo no sustituido;

20

25

donde R¹⁹ se selecciona entre alquilo C₁₋₈ que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces, o cicloalquilo C₃₋₇.

30

Por sales adecuadas se debe entender en la presente invención y en cada uno de los usos reivindicados, las sales del ingrediente respectivo con ácidos inorgánicos u orgánicos y/o un sustituto de la azúcar, como por ejemplo sacarina, ciclamato o

acesulfam. Sin embargo, se prefiere en especial el clorhidrato.

En este respecto, se prefiere usar compuestos de acuerdo con la fórmula I en donde X se seleccione entre

5

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, de preferencia OH, F, OC(O)CH₃ o H.

Además, también se prefiere usar compuestos de acuerdo con la fórmula I, en los que R¹ se seleccione entre

10

alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; de preferencia CH₃, C₂H₅, C₄H₉ o ter-butilo, en particular CH₃ o C₂H₅.

15 También se prefiere usar compuestos de acuerdo con la fórmula I en donde R² y R³ se seleccionen cada uno en forma independiente entre

20

H, alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; de preferencia H, CH₃, C₂H₅, isopropilo o ter-butilo, en especial H o CH₃, y de preferencia R³ = H,

o bien

25

R² y R³ forman juntos un grupo cicloalquilo C₅₋₆ que puede ser saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces, de preferencia saturado y no sustituido, y en particular ciclohexilo.

Además se prefiere usar compuestos de acuerdo con la fórmula I en donde R⁹ a R¹³, en los que tres de los cuatro grupos R⁹ a R¹³ deben ser H, se seleccionan en

30 forma independiente entre sí, entre

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ o alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR¹⁴ o SR¹⁴ donde R¹⁴ se selecciona entre alquilo C₁₋₃ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado;

5

de preferencia H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ o SCH₃

o bien, R¹² y R¹¹ forman un anillo de 3,4-OCH=CH,

10

en particular aquellos en donde

si R⁹, R¹¹ y R¹³ representan H, entonces uno de R¹⁰ o R¹² también representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

15

Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ o SR¹⁴, de preferencia OH, CF₂H, OCH₃ o SCH₃,

o bien,

20

si R⁹ y R¹³ representan H y R¹¹ representa OH, OCH₃, Cl o F, de preferencia Cl, entonces uno de R¹⁰ o R¹² también representa H, mientras que el otro representa OH, OCH₃, Cl o F, de preferencia Cl,

o bien,

25

si R⁹, R¹⁰, R¹² y R¹³ representan H, R¹¹ se selecciona entre CF₃, CF₂H, Cl o F, de preferencia F,

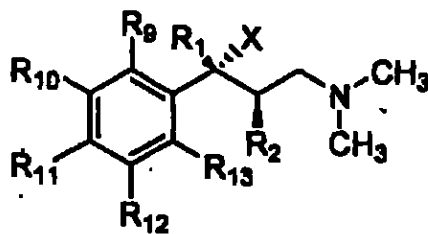
o bien

30

si R¹⁰, R¹¹ y R¹² representan H, uno de R⁹ o R¹³ también representa

H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC₂H₅ u OC₃H₇.

También se prefiere que los compuestos de acuerdo con la fórmula 1, cuando R³ = H, estén presentes en forma de diastereómeros con la configuración relativa la



1a

y se usan en particular en mezclas con una mayor proporción de este diastereómero, en comparación del otro diastereómero, o como el diastereómero puro.

Además se prefiere que los compuestos de la fórmula I se usen en la forma del enantiómero (+), en particular en mezclas con una mayor proporción del enantiómero (+) en comparación con el enantiómero (-) de un compuesto racémico, o como enantiómero (+) puro.

En general, con el uso preferido del enantiómero (+), también es aceptable una menor proporción del enantiómero (-) en comparación con el enantiómero (+) y puede, pero no necesita, intervenir en el uso de acuerdo con la invención.

Se prefiere especialmente usar un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo:

- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,

- (2RS,3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(3-difluorometil-fenil)-1-dimetil-amino-2-metilpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-2-metil-3-(3-metil-sulfanilfenil)-pentan-3-ol,
- 5 • (3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-4,4-dimetilpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)-fenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
- 10 • (-)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
- éster del ácido (+)-(1R,2R)-3-dimetilamino-1-etil-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropil-acético,
- (1RS)-1-(1-dimetilamino-metilciclohexil)-1-(3-metoxifenil)-propan-1-ol,
- (2RS,3RS)-3-(4-clorofenil)-1-dimetilamino-2-metil-pentan-3-ol,
- 15 • (+)-(2R,3R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)-fenol,
- (2RS,3RS)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol, y
- (+)-(2R,3R)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol,

de preferencia como clorhidrato.

20

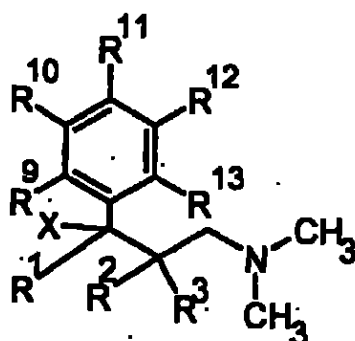
También, si los usos de acuerdo con esta invención sólo producen pocos efectos secundarios, podrá ser adecuado, por ejemplo, para evitar ciertos tipos de dependencia del uso, usar también compuestos antagonistas de morfina, en particular naloxona, naltrexona y/o levallorphan, junto con los compuestos de

25 acuerdo con la fórmula general I.

La invención también abarca medicamentos para tratar el impulso aumentado de orinar o incontinencia urinaria que contengan como ingrediente activo al menos un compuesto del 1-fenil-3-dimetilaminopropano de acuerdo con la fórmula general I

30

5



I

en la que

10

X se selecciona entre OH, F, Cl, H u OC(O)R^7 , donde R^7 se selecciona entre alquilo C_{1-3} que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

15

R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-4} , que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

20

R^2 y R^3 son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H o alquilo C_{1-4} que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien

25

R^2 y R^3 forman juntos un grupo cicloalquilo C_{4-7} saturado, que puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces,

30

R^9 a R^{13} son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, SOCH_3 , SOCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, COOR^{14} , NO_2 .

CONR¹⁷R¹⁸; alquilo C₁₋₆ que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o varias veces; fenilo que puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces;

5 donde R¹⁴ se selecciona entre alquilo C₁₋₆; piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; PO(O-alquilo C₁₋₄)₂, CO(O-alquilo C₁₋₅), CONH-C₆H₄-(alquilo C₁₋₃), CO(alquilo C₁₋₅), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁶, CO-C₆H₄-R¹⁵, donde R¹⁵ es orto-OCO-alquilo C₁₋₃ o meta- o para-CH₂N(R¹⁶)₂, donde R¹⁶ es alquilo C₁₋₄, o bien 4-morfolino, donde los radicales R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ son grupos alquilo que pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos una o varias veces;

10

15 donde R¹⁷ y R¹⁸ son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H; alquilo C₁₋₆ que puede ser saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

20 o bien

25 R⁹ y R¹⁰, o R¹⁰ y R¹¹ forman juntos un anillo de OCH₂O, OCH₂CH₂O, OCH=CH, CH=CHO, CH=C(CH₃)O, OC(CH₃)=CH, (CH₂)₄ u OCH=CHO,

30 en forma de sus racematos; enantiómeros, diastereómeros, en particular mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros, o en forma de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales de ácidos fisiológicamente admisibles

así como opcionalmente aditivos y/o sustancias auxiliares.

Las sales adecuadas, en el contexto de la presente invención y de cada uno de los usos reivindicados son sales del ingrediente activo respectivo con ácidos
5 inorgánicos u orgánicos y/o un sustituto de azúcar, como sacarina, ciclamato o acesulfam. Sin embargo, se prefiere en especial el clorhidrato.

Los aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados, dentro del contexto de la presente invención, son todas las sustancias conocidas para las personas diestras
10 en el arte, de la técnica anterior, para obtener la preparación de formulaciones galénicas. La elección de esas sustancias auxiliares, al igual que las cantidades que se deben usar de las mismas dependen de si el medicamento se debe administrar oralmente, intravenosamente, intraperitonealmente, subcutáneamente, intramuscularmente, intranasalmente, bucalmente o tópicamente. Para la
15 aplicación oral son adecuadas las preparaciones en forma de tabletas, tabletas masticables, píldoras recubiertas con azúcar, cápsulas, granulados, gotas, zumos o jarabes, mientras que para las aplicaciones parenterales, tópicas e inhalativas son adecuadas las soluciones, suspensiones, preparaciones secas fácilmente reconstituibles, así como las nebulizaciones. Otra forma posible de aplicación son
20 los supositorios, para uso rectal. Son ejemplos de formas de aplicación percutánea los usos en una forma de depósito, en forma disuelta, en una película portadora o en un emplastro, opcionalmente agregando agentes que promuevan la penetración de la piel. Como ejemplos de sustancias auxiliares y aditivos están los dispersantes, lubricantes, aglomerantes, carga, desmoldeadores, solventes
25 opcionales, intensificadores de sabor, azúcares, en particular excipientes, diluyentes, colorantes, antioxidantes, etc. Para los supositorios se pueden usar, entre otros, ceras o ésteres de ácidos grasos, y para la aplicación parenteral los agentes que se pueden usar son excipientes, preservativos, auxiliares de suspensión, etc. Las cantidades del ingrediente activo que se deben administrar al
30 paciente varían dependiendo del peso del paciente, del tipo de aplicación y de la gravedad de la condición médica. Los compuestos de acuerdo con la invención se

pueden emplear en una forma de acción retardada, en preparaciones para uso oral, rectal o percutáneo. Las formulaciones retardadas correspondientes, en especial en la forma de una preparación de "una vez al día" que sólo se deba tomar una vez al día, se prefieren en especial para usarse en los cuadros médicos cubiertos por la invención.

También se prefieren los medicamentos que contengan desde 0.05 hasta 90.0% del ingrediente activo, en particular bajas dosis efectivas para evitar efectos secundarios o efectos analgésicos. Normalmente se administran de 0.1 a 5000 mg/kg, en particular de 1 a 500 mg/kg y de preferencia de 2 a 250 mg/kg. Sin embargo, también se prefiere y se acostumbra la administración de 0.01 a 5 mg/kg, de preferencia de 0.03 a 2 mg/kg y en particular de 0.05 a 1 mg/kg de peso corporal.

Las sustancias auxiliares pueden incluir las siguientes, por ejemplo: agua, etanol, 2-propanol, glicerina, etilen-glicol, propilen-glicol, polietilen-glicol, polipropilen-glicol, glucosa, fructosa, lactosa, sacarosa, dextrosa, melaza, almidón, almidón modificado, gelatinas, sorbitol, inositol, manitol, celulosa microcristalina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, acetato de celulosa, goma laca, alcohol cetílico, polivinil pirrolidona, parafinas, ceras, gomas naturales y sintéticas, goma arábica, alginatos, dextrana, ácidos grasos saturados y no saturados, ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, aceites comestibles, aceite de ajonjolí, aceite de coco, aceite de cacahuete, aceite de soya, lecitina, lactato de sodio, ésteres de ácidos grasos y polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de polioxipropileno, ésteres de ácidos grasos con sorbitol, ácido sórbico, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido tánico, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, óxido de zinc, dióxido de silicio, óxido de titanio, dióxido de titanio, sulfato de magnesio, sulfato de zinc, sulfato de calcio, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, bromuro de potasio, yoduro de potasio, talco, caolín, pectina, crospovidón, agar y bentonita.

Los medicamentos y composiciones farmacéuticas de acuerdo con esta invención se producen usando agentes, equipos, métodos y procesos bien conocidos en la técnica actual de las formulaciones farmacéuticas, como los que se describen, por ejemplo, en "Remington Pharmaceutical Sciences", A.R. Gennaro, editor, 17ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), en particular la parte 8, capítulos 76 a 93.

Así, por ejemplo, para una formulación sólida como una tableta, se puede granular el ingrediente activo del medicamento, es decir, un compuesto con la estructura general I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con un vehículo farmacéutico, por ejemplo los ingredientes convencionales de las tabletas como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas farmacéuticamente admisibles, y diluyentes farmacéuticos, como por ejemplo agua, para formar una composición sólida que contenga un compuesto de acuerdo con la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en distribución homogénea. Aquí se entiende por distribución homogénea que el ingrediente activo esté distribuido uniformemente en toda la composición, de modo que esta última se pueda subdividir sin dificultad en formas de dosis unitarias igualmente efectivas, como tabletas, píldoras o cápsulas. A continuación la composición sólida se divide en formas de dosis unitarias. Las tabletas o píldoras de acuerdo con la invención también se puede recubrir o componer en otra forma, para preparar una forma de dosis con una acción de liberación retardada. Entre los agentes cubrientes adecuados están, entre otros, ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales como por ejemplo goma laca, alcohol cetílico y/o acetato de celulosa.

También, si los medicamentos de acuerdo con la invención sólo muestran pocos efectos secundarios convendrá, por ejemplo, para evitar las formas específicas de dependencia, usar antagonistas de morfina, en particular naloxona, naltrexona y/o levallorphan, además de los compuestos de acuerdo con la fórmula general I.

Se prefiere usar medicamentos en los cuales se usen compuestos de acuerdo con la fórmula general I en donde X se seleccione entre

- 5 OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, de preferencia OH, F, OC(O)CH₃ o H.

También se prefieren los medicamentos en donde se usan los compuestos de acuerdo con la fórmula general I, en los que R¹ se seleccione entre

- 10 alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; de preferencia CH₃, C₂H₅, C₄H₉ o ter-butilo, en particular CH₃ o C₂H₅.

- 15 Además se prefieren los medicamentos en los cuales se usan compuestos de acuerdo con la fórmula general I en donde R² y R³ se seleccionen cada uno en forma independiente entre

- 20 H, alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; de preferencia H, CH₃, C₂H₅, isopropilo o ter-butilo, en especial H o CH₃, y de preferencia R³ = H,

o bien

- 25 R² y R³ forman juntos un grupo cicloalquilo C₅₋₈ que puede ser saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces, de preferencia saturado y no sustituido, y en particular ciclohexilo.

- 30 Además se prefiere usar los medicamentos de acuerdo con la invención que contengan compuestos de acuerdo con la fórmula general I en donde R⁹ a R¹³, en los que tres de los cuatro grupos R⁹ a R¹³ deben ser H, se seleccionan en forma independiente entre sí, entre

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ o alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR¹⁴ o SR¹⁴ donde R¹⁴ se selecciona entre alquilo C₁₋₃ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado;

de preferencia H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ o SCH₃

o bien, R¹² y R¹¹ forman un anillo de 3,4-OCH=CH,

en particular aquellos en donde

si R⁹, R¹¹ y R¹³ representan H, entonces uno de R¹⁰ o R¹² también representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ o SR¹⁴, de preferencia OH, CF₂H, OCH₃ o SCH₃,

o bien,

si R⁹ y R¹³ representan H y R¹¹ representa OH, OCH₃, Cl o F, de preferencia Cl, entonces uno de R¹⁰ o R¹² también representa H, mientras que el otro representa OH, OCH₃, Cl o F, de preferencia Cl,

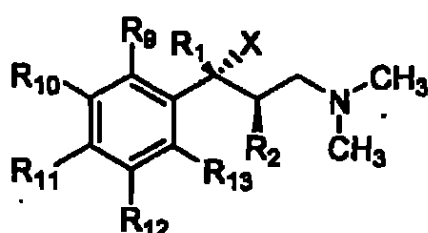
o bien,

si R⁹, R¹⁰, R¹² y R¹³ representan H, R¹¹ se selecciona entre CF₃, CF₂H, Cl o F, de preferencia F,

o bien

si R^{10} , R^{11} y R^{12} representan H, uno de R^9 o R^{13} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC_2H_5 u OC_3H_7 .

Además se prefiere que los medicamentos de acuerdo con la invención contengan compuestos de acuerdo con la fórmula general 1, cuando $R^3 = H$, estén presentes en forma de diastereómeros con la configuración relativa la



1a

en particular en mezclas con una mayor proporción de este diastereómero, en comparación del otro diastereómero, o como el diastereómero puro.

Además se prefiere que los medicamentos de acuerdo con la invención contengan compuestos de la fórmula general I, que estén presentes en forma del enantiómero (+), en particular en mezclas con una mayor proporción del enantiómero (+) en comparación con el enantiómero (-) de un compuesto racémico, o como enantiómero (+) puro.

En general, con el uso preferido del enantiómero (+), también es aceptable una menor proporción del enantiómero (-) en comparación con el enantiómero (+) y puede, pero no necesita, intervenir en el uso de acuerdo con la invención.

Se prefieren especialmente los medicamentos de acuerdo con la invención que contengan al menos un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo:

- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,

- ((+)-(2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
 ((2RS,3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol,
 ((2RS,3RS)-3-(3-difluorometil-fenil)-1-dimetil-amino-2-metilpentan-3-ol
 ((2RS,3RS)-1-dimetilamino-2-metil-3-(3-metil-sulfanilfenil)-pentan-3-ol
 5 ((3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-4,4-dimetilpentan-3-ol,
 ((2RS,3RS)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)-fenol,
 ((1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
 ((+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
 ((+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
 10 ((()-1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
 (éster del ácido (+)-(1R,2R)-3-dimetilamino-1-etil-1-(3-metoxifenil)-2-
 metilpropil-acético,
 ((1RS)-1-(1-dimetilamino-metilciclohexil)-1-(3-metoxifenil)-propan-1-ol,
 ((2RS,3RS)-3-(4-clorofenil)-1-dimetilamino-2-metil-pentan-3-ol,
 15 ((+)-(2R,3R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)-fenol,
 ((2RS,3RS)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol, y
 ((+)-(2R,3R)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol,

de preferencia como clorhidrato.

20

La invención también se refiere a un proceso para tratar el deseo aumentado de orinar o incontinencia, en el cual se usen los compuestos de 1-fenil-3-dimetilaminopropano de acuerdo con la invención, con la fórmula general I, en forma de sus racematos, enantiómeros, diasterómeros, en mezclas determinadas de sus enantiómeros o
 25 diastereómeros, o en forma de un enantiómero o diastereómero individual, como base libre y/o en forma de sus sales fisiológicamente compatibles.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención, sin embargo, sin restringir los objetivos de la invención.

30 Ejemplos

Ejemplo 1: Lista de las sustancias investigadas

La siguiente es una lista de los compuestos que fueron investigados en cuanto a su eficacia:

Nombre	Comp. #
(2RS,3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol, clorhidrato	1
(+)-(2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol, clorhidrato	2
(2RS,3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol, clorhidrato	3
(2RS,3RS)-3-(3-difluorometil-fenil)-1-dimetil-amino-2-metilpentan-3-ol, clorhidrato	4
(2RS,3RS)-1-dimetilamino-2-metil-3-(3-metil-sulfanilfenil)-pentan-3-ol, clorhidrato	5
(3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-4,4-dimetilpentan-3-ol, clorhidrato	6
(2RS,3RS)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)-fenol, clorhidrato	7
(1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol, clorhidrato	8
(+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol, clorhidrato	9
(+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol, clorhidrato	10
(O)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol, clorhidrato	11
éster del ácido (+)-(1R,2R)-3-dimetilamino-1-etil-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropil-acético, clorhidrato	12
(1RS)-1-(1-dimetilamino-metilciclohexil)-1-(3-metoxifenil)-propan-1-ol, clorhidrato	13

(2RS,3RS)-3-(4-clorofenil)-1-dimetilamino-2-metil-pentan-3-ol, clorhidrato	14
(-)-(2S,3S)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metil-pentan-3-ol, clorhidrato	21

Ejemplo 2: Pruebas de cistometría en ratas nullparas conscientes

Se efectuaron investigaciones cistométricas en ratas hembras nullparas Sprague-Dawley de acuerdo con el método de Ishizuka et al. ((1997), Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 355: 787-793). Tres días después de la implantación de catéteres en la vejiga y en las venas, se investigaron los animales en estado consciente, teniendo sus movimientos libres. El catéter de la vejiga se conectó con un manómetro y una bomba de inyección. Los animales se colocaron en jaulas de metabolismo que permiten medir el volumen de la orina. Se infundió solución fisiológica de sal (10 ml/hora) en la vejiga vaciada, y se registraron continuamente la presión y el volumen de la orina. Después de una fase de estabilización de 20 minutos, se registró que los ciclos de micción fueran normales y reproducibles. Entre otros, se midieron los siguientes parámetros:

- Presión umbral, TP, la presión en la vejiga inmediatamente antes de la micción.
- Capacidad de la vejiga, BC, el volumen residual después de la micción anterior, más el volumen de la solución infundida durante la fase de llenado.
- Intervalo entre contracciones, ICI, es decir, el tiempo entre micciones sucesivas.

Un aumento de la presión umbral (TP) indica un efecto terapéutico importante en una de las condiciones médicas cubiertas por la invención. También, el intervalo entre contracciones (ICI) es un parámetro importante para medir la eficacia fisiológica de una sustancia en el tratamiento de la incontinencia urinaria, así como la capacidad de la vejiga (BC). A este respecto y debido a las causas tan distintas

de los síntomas de estos cuadros de enfermedad, no es necesario que los tres parámetros tengan influencia positiva para afirmar que un medicamento sea efectivo. En consecuencia, es totalmente suficiente que sólo se demuestre un efecto positivo en uno de esos parámetros para que el medicamento se pueda usar en la incontinencia urinaria o en el impulso aumentado de orinar.

Después de registrar tres ciclos de micción para obtener un valor de referencia, se aplicaron en forma intravenosa las sustancias de prueba 1 (1.0 mg/kg), 2 (0.1, 0.3 y 0.5 mg/kg), 21 (0.5 mg/kg), 7 (0.3 mg/kg), 8 (1.0 mg/kg), 9 (0.5 mg/kg) y 11 (0.5 mg/kg) en un vehículo formado por NaCl al 0.9%, y se registró el efecto sobre los parámetros cistométricos entre los 90 y 120 minutos. Se determinó como efecto máximo el valor promedio de 3 ciclos de micción y se registró como cambio porcentual en comparación con el valor de referencia (tabla 1).

Compuesto: (Concentración)	TP Presión umbral	BC Capacidad de la vejiga	ICI Intervalo entre contracciones
1 1.0 mg/kg iv (n = 9)	+94%**	+31%**	+42%**
2 1.0 mg/kg iv (n = 5) 0.3 mg/kg iv (n = 8) 0.5 mg/kg iv (n = 9)	+28.5%** +122%** +77.5%**	+7.8% +33%* +20.6%*	+15.6% +28%* +28.6%**
21 0.5 mg/kg iv (n = 8)	-1.1%	+3%	+10%

de los síntomas de estos cuadros de enfermedad, no es necesario que los tres parámetros tengan influencia positiva para afirmar que un medicamento sea efectivo. En consecuencia, es totalmente suficiente que sólo se demuestre un efecto positivo en uno de esos parámetros para que el medicamento se pueda usar en la incontinencia urinaria o en el impulso aumentado de orinar.

Después de registrar tres ciclos de micción para obtener un valor de referencia, se aplicaron en forma intravenosa las sustancias de prueba 1 (1.0 mg/kg), 2 (0.1, 0.3 y 0.5 mg/kg), 21 (0.5 mg/kg), 7 (0.3 mg/kg), 8 (1.0 mg/kg), 9 (0.5 mg/kg) y 11 (0.5 mg/kg) en un vehículo formado por NaCl al 0.9%, y se registró el efecto sobre los parámetros cistométricos entre los 90 y 120 minutos. Se determinó como efecto máximo el valor promedio de 3 ciclos de micción y se registró como cambio porcentual en comparación con el valor de referencia (tabla 1).

Compuesto: (Concentración)	TP Presión umbral	BC Capacidad de la vejiga	ICI Intervalo entre contracciones
1 1.0 mg/kg iv (n = 9)	+94%**	+31%**	+42%**
2 1.0 mg/kg iv (n = 5)	+28.5%**	+7.8%	+15.6%
0.3 mg/kg iv (n = 8)	+122%**	+33%*	+28%*
0.5 mg/kg iv (n = 9)	+77.5%**	+20.6%*	+28.6%**
21 0.5 mg/kg iv (n = 8)	-1.1%	+3%	+10%

7 0.3 mg/kg iv (n = 7)	+95%**	+32%*	+28%*
8 1.0 mg/kg iv (n = 8)	+60%**	+7%	+14.4%
9 0.5 mg/kg iv (n = 7)	+56%**	+50%**	+21%*
11 0.5 mg/kg iv (n = 8)	+9%	+11%	+22.6%

Tabla 1: Influencia de los parámetros cistométricos según las sustancias investigadas (cambio en comparación con el valor de referencia, [%]); n es la cantidad de animales en el experimento.

5 Las sustancias investigadas exhiben un efecto positivo sobre la regulación de la vejiga, y en consecuencia son adecuadas para tratar la incontinencia urinaria.

Se encontró, entre otras cosas, que de los enantiómeros del compuesto racémico 1, sólo el enantiómero (+) (compuesto 2) tiene actividad eficaz (y en consecuencia es un compuesto especialmente preferido de la presente invención, mientras que el enantiómero (–) (compuesto 21) sólo desempeña un papel secundario.

Ejemplo 3. Investigaciones cistométricas en ratas nulíparas narcotizadas

15 Se hizo la investigación cistométrica en ratas hembras nulíparas de acuerdo con el método de Kimura et al. (Kimura et al., 1996, Intl. J. Urol. 3: 218-227). Se abrió el abdomen de ratas narcotizadas ventiladas y se ligó el uréter. La orina se extrae de los riñones. Se inserta un catéter en la vejiga y se asegura en su lugar. Se infunde solución salina mediante una bomba de infusión, a través del catéter, a la vejiga,

hasta que muestra actividad espontánea rítmica en forma de contracciones, que se pueden registrar mediante un registrador de presión conectado. La sustancia de prueba se aplica por vía intravenosa en una forma acumulativa y después de alcanzar valores iniciales estables. Un efecto sobre la función de la vejiga se manifiesta por la supresión de las contracciones espontáneas. La desaparición de las contracciones en un período de 10 minutos sirve como parámetro de su supresión.

Con todas las sustancias de la lista se obtuvo una supresión medible de las contracciones espontáneas en las ratas; la tabla 2 muestra el valor promedio de la dosis mínima, con al menos dos experimentos, en los que las contracciones desaparecieron por primera vez durante más de 10 minutos.

Compuesto No.	Dosis mínima [mg/kg]
3	23.3 (n = 3)
4	1.7 (n = 3)
5	2.3 (n = 3)
6	16.7 (n = 3)
10	0.2 (n = 3)
12	30.0 (n = 3)
13	20.0 (n = 2)
14	20.0 (n = 2)

Tabla 2: n corresponde a la cantidad de los experimentos que intervienen en el valor.

Las sustancias investigadas muestran un efecto positivo sobre la regulación de la vejiga y por consiguiente son adecuadas para tratar la incontinencia urinaria.

Ejemplo 4: Forma de aplicación parenteral

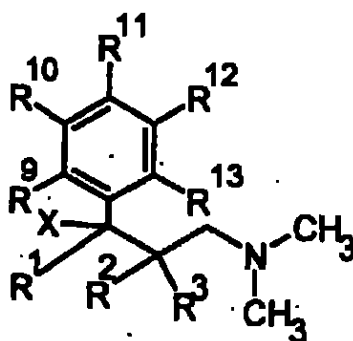
1 g del compuesto 2 se disuelve a temperatura ambiente en 1 l de agua inyectable y a continuación se ajusta a condiciones isotónicas agregando NaCl.

REIVINDICACIONES DE LA PATENTE:

1. Uso de un compuesto del 1-fenil-3-dimetilaminopropano con la fórmula general I

5

10



I

en la que

15

X se selecciona entre OH, F, Cl, H u OC(O)R^7 , donde R^7 se selecciona entre alquilo C_{1-3} que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

20

R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-4} , que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

25

R^2 y R^3 son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H o alquilo C_{1-4} que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien

30

R^2 y R^3 forman juntos un grupo cicloalquilo C_{4-7} saturado, que puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces,

R^9 a R^{13} son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$; alquilo C_{1-6} que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o varias veces; fenilo que puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces;

donde R^{14} se selecciona entre alquilo C_{1-6} ; piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $PO(O\text{-alquilo } C_{1-4})_2$, $CO(O\text{-alquilo } C_{1-5})$, $CONH-C_6H_4\text{-}(alquilo C_{1-3})$, $CO(alquilo C_{1-5})$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, donde R^{15} es orto-OCO-alquilo C_{1-3} o meta- o para- $CH_2N(R^{16})_2$, donde R^{16} es alquilo C_{1-4} , o 4-morfolino, donde los radicales R^{14} , R^{15} y R^{16} son grupos alquilo que pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos una o varias veces;

donde R^{17} y R^{18} son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H; alquilo C_{1-6} que puede ser saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien

R^9 y R^{10} , o R^{10} y R^{11} forman juntos un anillo de OCH_2O , OCH_2CH_2O , $OCH=CH$, $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$, $OC(CH_3)=CH$, $(CH_2)_4$ u $OCH=CHO$,

en forma de sus racematos; enantiómeros, diastereómeros en mezclas

determinadas de sus enantiómeros o diastereómeros, o de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales de ácidos fisiológicamente admisibles

5 para la producción de un medicamento para tratar el deseo aumentado de orinar o la incontinencia urinaria.

2. Empleo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque X se selecciona entre

10

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, de preferencia OH, F, OC(O)CH₃ o H.

3. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque R¹ se selecciona entre

15

alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; de preferencia CH₃, C₂H₅, C₄H₉ o ter-butilo, en particular CH₃ o C₂H₅.

20 4. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R² y R³ se seleccionen cada uno en forma independiente entre

25

H, alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; de preferencia H, CH₃, C₂H₅, isopropilo o ter-butilo, en especial H o CH₃, y de preferencia R³ = H,

o bien

30

R² y R³ forman juntos un grupo cicloalquilo C₅₋₆ que puede ser saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces, de preferencia saturado y no sustituido, y en particular ciclohexilo.

5. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^9 a R^{13} , en donde tres de los cuatro grupos R^9 a R^{13} deben ser H, se seleccionan en forma independiente entre sí, entre

5

H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 o alquilo C_{1-4} que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR^{14} o SR^{14} donde R^{14} se selecciona entre alquilo C_{1-3} que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado;

10

de preferencia H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 o SCH_3

o bien, R^{12} y R^{11} forman un anillo de 3,4- $OCH=CH$,

15

en particular aquellos en donde

si R^9 , R^{11} y R^{13} representan H, entonces uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

20

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} o SR^{14} , de preferencia OH, CF_2H , OCH_3 o SCH_3 ,

o bien,

25

si R^9 y R^{13} representan H y R^{11} representa OH, OCH_3 , Cl o F, de preferencia Cl, entonces uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro representa OH, OCH_3 , Cl o F, de preferencia Cl,

o bien,

30

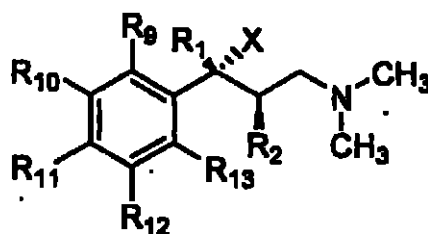
si R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} representan H, R^{11} se selecciona entre CF_3 ,

CF₂H, Cl o F, de preferencia F,

o bien

5 si R¹⁰, R¹¹ y R¹² representan H, uno de R⁹ o R¹³ también representa H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC₂H₅ u OC₃H₇.

6. 10 Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque los compuestos de acuerdo con la fórmula I, cuando R³ = H, estén presentes en forma de diastereómeros con la configuración relativa la



15

Ia

20 y se usen en particular en mezclas con una mayor proporción de este diastereómero, en comparación del otro diastereómero, o como el diastereómero puro.

7. 25 Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque los compuestos de la fórmula I se usen en la forma del enantiómero (+), en particular en mezclas con una mayor proporción del enantiómero (+) en comparación con el enantiómero (-) de un compuesto racémico, o como enantiómero (+) puro.

8. 30 Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se usa un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo:

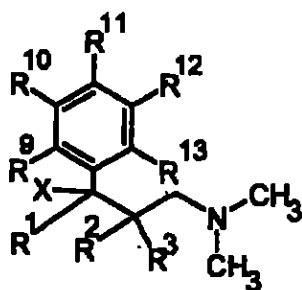
- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,

- (+)-(2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-2-metil-3-(3-metil-sulfanilfenil)-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-difluorometil-fenil)-1-dimetil-amino-2-metilpentan-3-ol,
- (3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-4,4-dimetilpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)-fenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
- ((+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
- ((()-1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
- (éster del ácido (+)-(1R,2R)-3-dimetilamino-1-etil-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropil-acético,
- ((1RS)-1-(1-dimetilamino-metilciclohexil)-1-(3-metoxifenil)-propan-1-ol,
- ((2RS,3RS)-3-(4-clorofenil)-1-dimetilamino-2-metil-pentan-3-ol,
- ((+)-(2R,3R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)-fenol,
- ((2RS,3RS)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol,
- y
- ((+)-(2R,3R)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol,

de preferencia como clorhidrato.

- 25 9. Medicamento para tratar el impulso aumentado de orinar o incontinencia urinaria que contenga como ingrediente activo al menos un compuesto del 1-fenil-3-dimetilaminopropano de acuerdo con la fórmula general I

<



5

en la que

10

X se selecciona entre OH, F, Cl, H u OC(O)R7, donde R7 se selecciona entre alquilo C1-3 que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

15

R1 se selecciona entre alquilo C1-4, que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

20

R2 y R3 son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H o alquilo C1-4 que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien

25

R2 y R3 forman juntos un grupo cicloalquilo C4-7 saturado, que puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces,

30

R9 a R13 son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR₁₄, OCF₃, SR₁₄, NR₁₇R₁₈, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR₁₄, NO₂, CONR₁₇R₁₈; alquilo C1-6 que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o varias veces;

fenilo que puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces;

donde R^{14} se selecciona entre alquilo C_{1-6} ; piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $PO(O\text{-alquilo } C_{1-4})_2$, $CO(O\text{-alquilo } C_{1-5})$, $CONH-C_6H_4(\text{alquilo } C_{1-3})$, $CO(\text{alquilo } C_{1-5})$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, donde R^{15} es orto-OCO-alquilo C_{1-3} o meta- o para- $CH_2N(R^{16})_2$, donde R^{16} es alquilo C_{1-4} , o bien 4-morfolino, donde los radicales R^{14} , R^{15} y R^{16} son grupos alquilo que pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos una o varias veces;

donde R^{17} y R^{18} son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H; alquilo C_{1-6} que puede ser saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien

R^9 y R^{10} , o R^{10} y R^{11} forman juntos un anillo de OCH_2O , OCH_2CH_2O , $OCH=CH$, $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$, $OC(CH_3)=CH$, $(CH_2)_4$ u $OCH=CHO$,

en forma de sus racematos; enantiómeros, diastereómeros, en particular mezclas de sus enantiómeros o diastereómeros, o en forma de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales de ácidos fisiológicamente admisibles

así como opcionalmente aditivos y/o sustancias auxiliares.

10. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado porque X se seleccione entre

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, de preferencia OH, F, OC(O)CH₃ o H.

5

11. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 y 10, caracterizado porque R¹ se seleccione entre

10

alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; de preferencia CH₃, C₂H₅, C₄H₉ o ter-butilo, en particular CH₃ o C₂H₅.

12. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado porque R² y R³ se seleccionen cada uno en forma independiente entre

15

H, alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; de preferencia H, CH₃, C₂H₅, isopropilo o ter-butilo, en especial H o CH₃, y de preferencia R³ = H,

20

o bien

R² y R³ forman juntos un grupo cicloalquilo C₅₋₆ que puede ser saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces, de preferencia saturado y no sustituido, y en particular ciclohexilo.

25

13. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado porque de R⁹ a R¹³, en donde tres de los cuatro grupos R⁹ a R¹³ deben ser H, se seleccionan en forma independiente entre sí, entre

30

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ o alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no

sustituido, ramificado o no ramificado; OR^{14} o SR^{14} donde R^{14} se selecciona entre alquilo C_{1-3} que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado;

5 de preferencia H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 o SCH_3

o bien, R^{12} y R^{11} forman un anillo de 3,4- $OCH=CH$,

en particular aquellos en donde

10

si R^9 , R^{11} y R^{13} representan H, entonces uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

15

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} o SR^{14} , de preferencia OH, CF_2H , OCH_3 o SCH_3 ,

o bien,

20

si R^9 y R^{13} representan H y R^{11} representa OH, OCH_3 , Cl o F, de preferencia Cl, entonces uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro representa OH, OCH_3 , Cl o F, de preferencia Cl,

o bien,

25

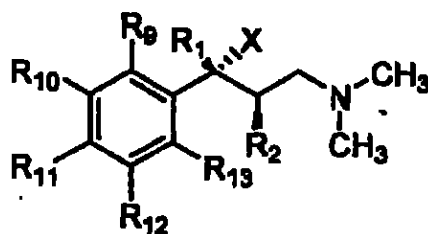
si R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} representan H, R^{11} se selecciona entre CF_3 , CF_2H , Cl o F, de preferencia F,

o bien

30

si R^{10} , R^{11} y R^{12} representan H, uno de R^9 o R^{13} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC_2H_5 u OC_3H_7 .

14. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 13, caracterizado porque los compuestos de acuerdo con la fórmula general 1, cuando $R^3 = H$, estén presentes en forma de diastereómeros con la configuración relativa la



Ia

- en particular en mezclas con una mayor proporción de este diastereómero, en comparación del otro diastereómero, o como el diastereómero puro.
15. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 14, caracterizado porque los compuestos de la fórmula general I, estén presentes en forma del enantiómero (+), en particular en mezclas con una mayor proporción del enantiómero (+) en comparación con el enantiómero (-) de un compuesto racémico, o como enantiómero (+) puro.
16. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 15, caracterizado porque contiene un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo:
- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
 - (+)-(2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
 - (2RS,3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol,
 - (2RS,3RS)-3-(3-difluorometil-fenil)-1-dimetil-amino-2-metilpentan-3-ol

Resumen

La invención se relaciona con el uso de compuestos de 1-fenil-3-dimetilaminopropano para
5 la producción de un medicamento para el tratamiento del impulso aumentado de orinar o
incontinencia urinaria, así como los medicamentos y métodos correspondientes para tratar
el impulso aumentado de orinar o la incontinencia urinaria.

Reivindicaciones corregidas

06.03.03

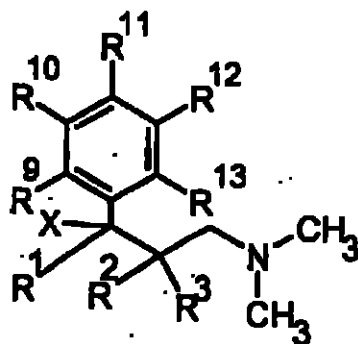
Reivindicaciones de la patente:

5

1. Uso de un compuesto del 1-fenil-3-dimetilaminopropano con la fórmula general I

□

10



15

I

en la que

20

X se selecciona entre OH, F, Cl, H u OC(O)R7, donde R7 se selecciona entre alquilo C₁₋₃ que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

25

R¹ se selecciona entre alquilo C₁₋₄, que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

R² y R³ son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H o alquilo C₁₋₄ que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces,

30

o bien

R^2 y R^3 forman juntos un grupo cicloalquilo C_{4-7} saturado, que puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces,

R^9 a R^{13} son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$; alquilo C_{1-6} que puede ser ramificado o no ramificado, saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o varias veces; fenilo que puede ser no sustituido o sustituido una o varias veces;

donde R^{14} se selecciona entre alquilo C_{1-6} ; piridilo, tienilo, tiazolilo, fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces; $PO(O\text{-alquilo } C_{1-4})_2$, $CO(O\text{-alquilo } C_{1-5})$, $CONH-C_6H_4\text{-(alquilo } C_{1-3})$, $CO(\text{alquilo } C_{1-5})$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, donde R^{15} es orto-OCO-alquilo C_{1-3} o meta- o para- $CH_2N(R^{16})_2$, donde R^{16} es alquilo C_{1-4} , o 4-morfolino, donde los radicales R^{14} , R^{15} y R^{16} son grupos alquilo que pueden ser ramificados o no ramificados, saturados o no saturados, no sustituidos o sustituidos una o varias veces;

donde R^{17} y R^{18} son independientes entre sí y se seleccionan cada uno entre H; alquilo C_{1-6} que puede ser saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces; fenilo, bencilo o fenetilo, cada uno no sustituido o sustituido una o más veces,

o bien

R^9 y R^{10} , o R^{10} y R^{11} forman juntos un anillo de OCH_2O , OCH_2CH_2O , $OCH=CH$, $CH=CHO$, $CH=C(CH_3)O$, $OC(CH_3)=CH$, $(CH_2)_4$ u $OCH=CHO$,

en forma de sus racematos; enantiómeros, diastereómeros en mezclas determinadas de sus enantiómeros o diastereómeros, o de un enantiómero o diastereómero individual; sus bases y/o sales de ácidos fisiológicamente admisibles

para la producción de un medicamento para tratar el deseo aumentado de orinar o la incontinencia urinaria.

- 10 2. Empleo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque X se selecciona entre

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ o H, de preferencia OH, F, OC(O)CH₃ o H.

- 15 3. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque R¹ se selecciona entre

alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; de preferencia CH₃, C₂H₅, C₄H₉ o ter-butilo, en particular CH₃ o C₂H₅.

4. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R² y R³ se seleccionen cada uno en forma independiente entre

H, alquilo C₁₋₄ que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; de preferencia H, CH₃, C₂H₅, isopropilo o ter-butilo, en especial H o CH₃, y de preferencia R³ = H,

o bien

R² y R³ forman juntos un grupo cicloalquilo C₅₋₆ que puede ser

saturado o no saturado, no sustituido o sustituido una o más veces, de preferencia saturado y no sustituido, y en particular ciclohexilo.

5. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R^9 a R^{13} , en donde tres de los cuatro grupos R^9 a R^{13} deben ser H, se seleccionan en forma independiente entre sí, entre

H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 o alquilo C_{1-4} que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado; OR^{14} o SR^{14} donde R^{14} se selecciona entre alquilo C_{1-3} que sea saturado y no sustituido, ramificado o no ramificado;

de preferencia H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 o SCH_3

o bien, R^{12} y R^{11} forman un anillo de 3,4-OCH=CH,

en particular caracterizado porque

si R^9 , R^{11} y R^{13} representan H, entonces uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre:

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} o SR^{14} , de preferencia OH, CF_2H , OCH_3 o SCH_3 ,

o bien,

si R^9 y R^{13} representan H y R^{11} representa OH, OCH_3 , Cl o F, de preferencia Cl, entonces uno de R^{10} o R^{12} también representa H, mientras que el otro representa OH, OCH_3 , Cl o F, de preferencia Cl,

o bien,

si R^9 , R^{10} , R^{12} y R^{13} representan H, R^{11} se selecciona entre CF_3 , CF_2H , Cl o F, de preferencia F,

5

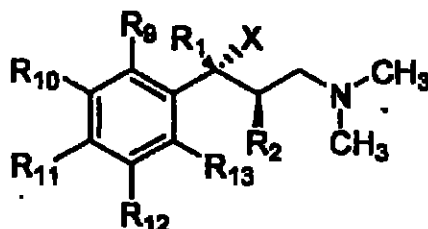
o bien

si R^{10} , R^{11} y R^{12} representan H, uno de R^9 o R^{13} también representa H, mientras que el otro se selecciona entre OH, OC_2H_5 u OC_3H_7 .

10

6. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque en los compuestos de acuerdo con la fórmula I, cuando $R^3 = H$, estén presentes en forma de diastereómeros con la configuración relativa la

15



Ia

20

y se usen en particular en mezclas con una mayor proporción de este diastereómero, en comparación del otro diastereómero, o como el diastereómero puro.

25

7. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque los compuestos de la fórmula I se usen en la forma del enantiómero (+), en particular en mezclas con una mayor proporción del enantiómero (+) en comparación con el enantiómero (-) de un compuesto racémico, o como enantiómero (+) puro.

30

8. Uso de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque

se usa un compuesto seleccionado entre el siguiente grupo:

- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-2-metilpentan-3-ol,
- 5 • (2RS,3RS)-3-(3,4-diclorofenil)-1-dimetilamino-2-metilpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-difluorometil-fenil)-1-dimetil-amino-2-metilpentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-dimetilamino-2-metil-3-(3-metil-sulfanilfenil)-pentan-3-ol,
- (3RS)-1-dimetilamino-3-(3-metoxifenil)-4,4-dimetilpentan-3-ol,
- 10 • (2RS,3RS)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)-fenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
- ((+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
- ((+)-(1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-hidroxi-1,2-dimetilpropil)-fenol,
- ((()-1R,2R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-2-metil-propil)-fenol,
- 15 • (éster del ácido (+)-(1R,2R)-3-dimetilamino-1-etil-1-(3-metoxifenil)-2-metilpropil-acético,
- ((1RS)-1-(1-dimetilamino-metilciclohexil)-1-(3-metoxifenil)-propan-1-ol,
- ((2RS,3RS)-3-(4-clorofenil)-1-dimetilamino-2-metil-pentan-3-ol,
- 20 • ((+)-(2R,3R)-3-(3-dimetilamino-1-etil-1-hidroxi-2-metilpropil)-fenol,
- ((2RS,3RS)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol,
- y
- ((+)-(2R,3R)-4-dimetilamino-2-(3-metoxifenil)-3-metilbutan-2-ol,

25

de preferencia como clorhidrato.

SECRETARÍA DE ECONOMÍA
DIRECCIÓN GENERAL DE PATENTES Y MARCAS
FECHA: 08/05/2014
HORA: 11:00 AM
LUGAR: MEXICO D.F.
DEPENDENCIA: 2029 DIVISION DE NUESTROS SERVICIOS

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- 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.	()	()

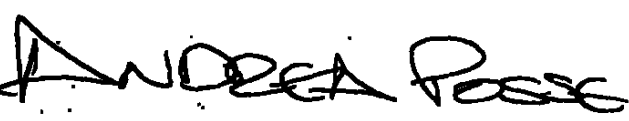
COMPLETA	()	INCOMPLETA	()
----------	-----	------------	-----

	USUARIO	RADICADOR
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	()
----------	-----	------------	-----

	USUARIO	RADICADOR
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: 

Fecha: