

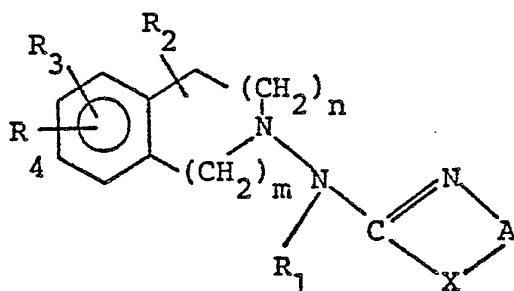


INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation³: C07D 403/12, 413/12, 417/12; A61K 31/41, 31/435, 31/495, 31/55	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 80/00840 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 1. Mai 1980 (01.05.80)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH79/00126 (22) Internationales Anmeldedatum: 2. Oktober 1979 (02.10.79) (31) Prioritätsaktenzeichen: 10587/78 12680/78 12681/78 12682/78 12683/78 12684/78 12685/78 (32) Prioritätsdaten: 12. Oktober 1978 (12.10.78) 13. Dezember 1978 (13.12.78) 13. Dezember 1978 (13.12.78) 13. Dezember 1978 (13.12.78) 13. Dezember 1978 (13.12.78) 13. Dezember 1978 (13.12.78) 13. Dezember 1978 (13.12.78) (33) Prioritätsland: CH		(71) Anmelder: SANDOZ AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel (CH). (72) Erfinder: BORMANN, Gerhard; Grosse Allee 88, CH-4142 Münchenstein (CH). BERTHOLD, Richard; Ahornstrasse 9, CH-4103 Bottmingen (CH). (81) Bestimmungsstaat: CH Veröffentlicht <i>Mit dem internationalen Recherchenbericht</i>
(54) Title: N-SUBSTITUTED CYCLIC AMINES, THEIR PREPARATION AND PHARMACEUTICALS CONTAINING THEM (54) Bezeichnung: N-SUBSTITUIERTE CYCLISCHE AMINE, IHRE HERSTELLUNG UND SIE ENTHALTENDE HEILMITTEL (57) Abstract Compounds of formula I <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> </div> <p>exhibiting vasoconstrictive properties. They can be utilised as pharmaceuticals. They are obtained by cyclisation.</p>		

(57) Zusammenfassung

Die Verbindungen der Formel I



weisen vasokonstriktorisches Eigenschaften auf. Sie können als Heilmittel verwendet werden. Man erhält sie durch Cyclisierung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

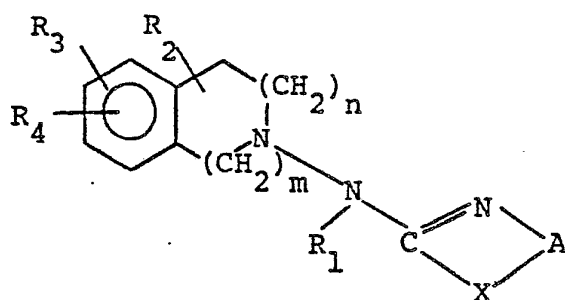
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	LU	Luxemburg
BR	Brasilien	MC	Monaco
CF	Zentrale Afrikanische Republik	MG	Madagaskar
CG	Kongo	MW	Malaŵi
CH	Schweiz	NL	Niederlande
CM	Kamerun	RO	Rumänien
DE	Deutschland, Bundesrepublik	SE	Schweden
DK	Dänemark	SN	Senegal
FR	Frankreich	SU	Sowjet Union
GA	Gabun	TD	Tschad
GB	Vereinigtes Königreich	TG	Togo
JP	Japan	US	Vereinigte Staaten von Amerika

N-SUBSTITUIERTE CYCLISCHE AMINE, IHRE HERSTELLUNG
UND SIE ENTHALTENDE HEILMITTEL.

Die Erfindung bezieht sich auf N-substituierte cyclische Amine, ihre Herstellung und sie enthaltende Heilmittel.

Die Erfindung betrifft die neuen Verbindungen der Formel I,



worin

X ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest NR_0 , worin R_0 für Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen steht, bedeutet,

- 2 -

- A für Aethylen, Trimethylen oder Tetramethylen steht, das, falls X eine Gruppe NR_0 bedeutet, gegebenenfalls monosubstituiert ist durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Phenyl mono- oder gleich oder verschieden disubstituiert durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35,
- 5
- 10 R_1 Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Alkenyl mit 3-5 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei die Doppelbindung nicht in α -Stellung zum Stickstoffatom steht, an das R_1 gebunden ist,
- R_2 für Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen steht,
- 15 R_3 und R_4 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 bedeuten und
- 20 entweder m die Zahl 0 und n die Zahl 1 oder 2 oder m und n beide die Zahl 1 bedeuten, mit der Massgabe, dass,
- falls X eine Gruppe NR_0 bedeutet,
- 25 A unsubstituiert ist,
m die Zahl 0 und
n die Zahl 1 bedeuten,
- dann R_1 nicht für Wasserstoff steht.

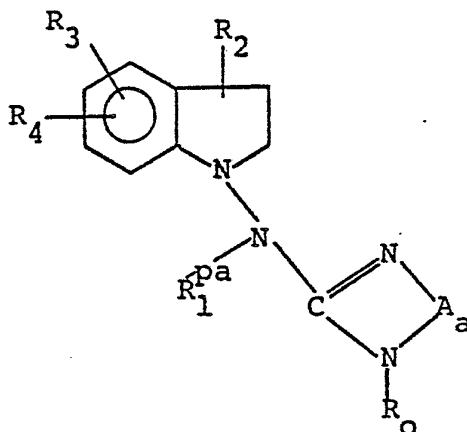


- X bedeutet vorzugsweise ein Schwefelatom oder einen Rest NR_0 , insbesondere ein Schwefelatom. A steht vorzugsweise für Äthylen. A ist vorzugsweise unsubstituiert. Falls es substituiert ist, ist es vorzugsweise durch
- 5 Alkyl substituiert. Falls es durch Phenyl substituiert ist, ist es vorzugsweise durch unsubstituiertes Phenyl substituiert. Falls Phenyl substituiert ist, ist es vorzugsweise monosubstituiert. Der Substituent steht vorzugsweise in para-Stellung.
- 10 Falls Phenyl disubstituiert ist, sind die Substituenten vorzugsweise identisch. Falls Phenyl disubstituiert ist, stehen die Substituenten vorzugsweise in meta-, para-Stellung. Falls Phenyl substituiert ist, ist es vorzugsweise durch Halogen substituiert. R_1
- 15 bedeutet vorzugsweise Wasserstoff. Falls es nicht Wasserstoff bedeutet, steht es vorzugsweise für Alkyl. Falls es für Alkyl mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen steht, ist es vorzugsweise geradkettig. R_2 bedeutet vorzugsweise Wasserstoff. R_2 kann mit irgendeinem Methylenrest des
- 20 Stickstoff enthaltenden Ringes gebunden sein. R_2 ist vorzugsweise mit einem Methylenrest gebunden, der dem Ringstickstoffatom nicht benachbart ist. R_3 und/oder R_4 bedeuten vorzugsweise Wasserstoff. Falls sie nicht Wasserstoff bedeuten, sind sie vorzugsweise an einer
- 25 Stellung am Phenylring gebunden, die dem verknüpften Stickstoff-enthaltenden Ring benachbart ist. Falls R_3 und/oder R_4 nicht Wasserstoff bedeuten, stehen sie vorzugsweise für Alkyl, Alkoxy oder Halogen, insbesondere Alkyl oder Halogen. Falls sie beide nicht für
- 30 Wasserstoff stehen, sind sie vorzugsweise identisch. m bedeutet vorzugsweise die Zahl 0. n steht vorzugsweise für die Zahl 1.

- 4 -

Alkyl und/oder Alkoxy und/oder Alkylthio enthalten vorzugsweise 1 oder 2, insbesondere 1 Kohlenstoffatom(e). Halogen bedeutet vorzugsweise Chlor oder Brom, insbesondere Chlor. Alkenyl enthält vorzugsweise 3 Kohlenstoffatome.

Eine Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus den Verbindungen der Formel Ipa,



Ipa

worin

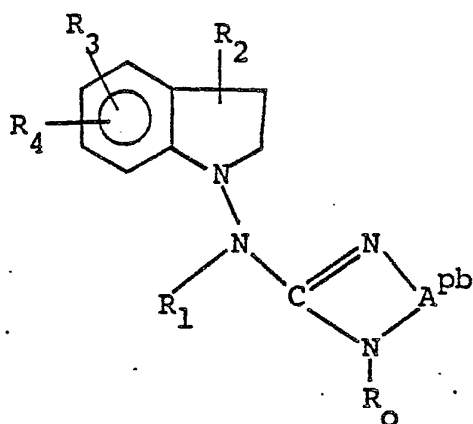
R_0 , R_2 , R_3 und R_4 obige Bedeutung besitzen,

10 A_a für Aethylen, Trimethylen oder Tetramethylen steht, und

R_1^{pa} Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Alkenyl mit 3-5 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei die Doppelbindung nicht in α -Stellung zum Stickstoffatom steht, an das der Rest R_1^{pa} gebunden ist.

Eine weitere Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus den Verbindungen der Formel Ipb,

- 5 -

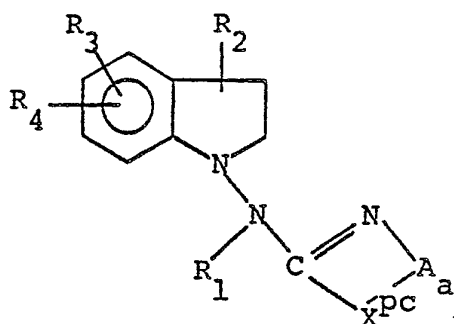


Ipb

worin

R_0 und R_1 bis R_4 obige Bedeutung besitzen und
 A^{pb} für einen durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen,
 Phenyl oder durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen,
 5 Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen
 mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 mono- oder
 gleich oder verschieden disubstituiertes Phenyl
 monosubstituierten Äthylen-, Trimethylen- oder
 Tetramethylenrest steht.

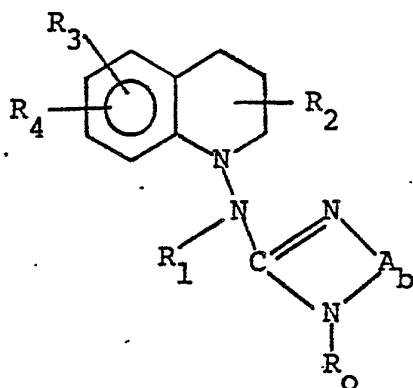
- 10 Eine weitere Gruppe von Verbindungen der Formel I
 besteht aus den Verbindungen der Formel Ipc,



Ipc

worin A^a und R_1 bis R_4 obige Bedeutung besitzen und
 X^{pc} für ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom
 steht.

Eine weitere Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus den Verbindungen der Formel Ipd,



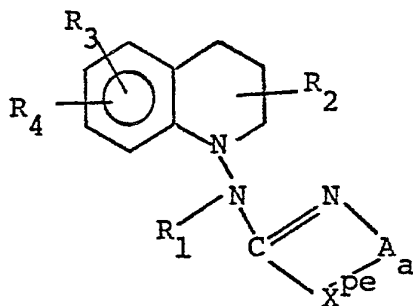
Ipd

worin

R_0 und R_1 bis R_4 obige Bedeutung besitzen und

- 5 A_b für einen gegebenenfalls durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Phenyl mono- oder gleich oder verschieden disubstituiert durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen mit einer Ordnungszahl von
- 10 9 bis 35 monosubstituierten Aethylen-, Trimethylen- oder Tetramethylenrest.

Eine weitere Gruppe von Verbindungen der Formel I besteht aus den Verbindungen der Formel Ipe,

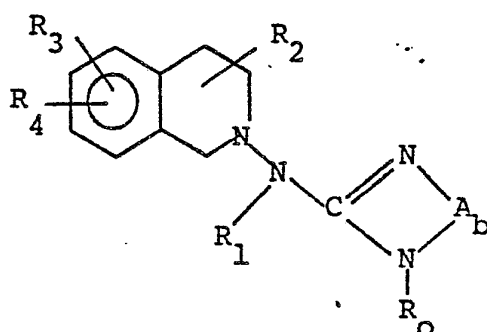


Ipe

worin

A_a und R_1 bis R_4 obige Bedeutung besitzen und
 X^{pe} für ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht.

Eine weitere Gruppe von Verbindungen der Formel I
 besteht aus den Verbindungen der Formel Ipf,

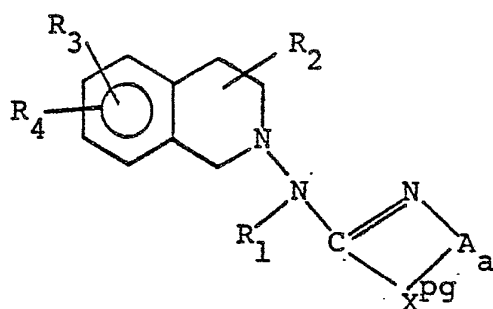


Ipf

worin

A_b , R_o und R_1 bis R_4 obige Bedeutung besitzen.

Eine weitere Gruppe von Verbindungen der Formel I
 besteht aus den Verbindungen der Formel Ipg,



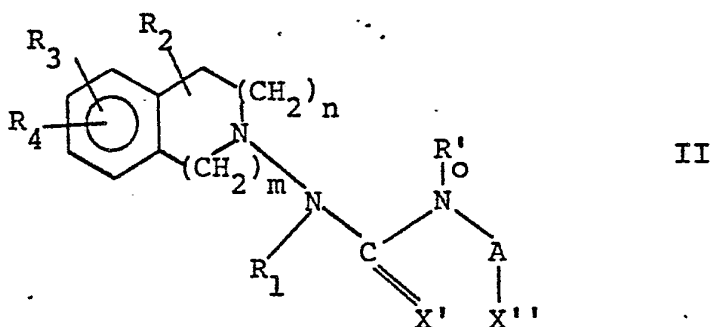
Ipg

worin

A_a und R_1 bis R_4 obige Bedeutung besitzen und

X^{pg} für ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht.

5 Erfindungsgemäss gelangt man zu den Verbindungen der Formel I, indem man entsprechende Verbindungen der Formel II,



worin

A , R_1 bis R_4 , m und n obige Bedeutung besitzen und

entweder X' für ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht,

10 X'' eine Abgangsgruppe und

R'_O Wasserstoff bedeuten,

oder X' zusammen mit einem Wasserstoffatom für eine Abgangsgruppe steht,

X'' eine Gruppe NR'_O bedeutet und

- 9 -

eines von R'_O und R'_O Wasserstoff und das
andere Wasserstoff
oder Alkyl mit 1-4
Kohlenstoffatomen
bedeuten,

5

mit der Massgabe, dass,
falls X'' eine Gruppe NR'_O bedeutet,

A unsubstituiert ist,
m für die Zahl 0 und
10 n für die Zahl 1 stehen,

dann R_1 nicht Wasserstoff bedeutet,
cyclisiert.

Die erfindungsgemässe Umsetzung kann analog zu be-
kannten Methoden zur Cyclisierung von analogen Amino-
15 Derivaten durchgeführt werden.

Falls X' zusammen mit einem Wasserstoffatom für eine
Abgangsgruppe steht, wird die Umsetzung vorzugsweise
in einem inerten Lösungsmittel, wie Methanol oder
Aethanol, durchgeführt oder, falls die verwendete
20 Verbindung der Formel VI (siehe hierunter) bei Reak-
tionstemperatur flüssig ist, gegebenenfalls in Ab-
wesenheit eines zusätzlichen Lösungsmittels. Man setzt
vorzugsweise in Gegenwart einer Mineralsäure wie
Chlorwasserstoff- oder Jodwasserstoffsäure um. Die
25 Temperatur kann von etwa Zimmertemperatur bis etwa 150°C
variieren, sie beträgt vorzugsweise mindestens 50°C,
z.B. arbeitet man bei Rückflusstemperatur des Reaktions-
gemisches.



Falls X' ein Sauerstoffatom bedeutet, arbeitet man vorzugsweise im Wasser, falls X' ein Schwefelatom bedeutet, vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel wie Aether. Die Temperatur kann von etwa Zimmertemperatur bis etwa 100°C variieren, falls X' für ein Schwefelatom steht, arbeitet man vorzugsweise bei Zimmertemperatur.

Falls X' zusammen mit einem Wasserstoffatom für eine Abgangsgruppe steht, bedeutet X' z.B. eine Gruppe NR_a , worin R_a für Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methyl, oder Wasserstoff steht.

Falls X'' eine Abgangsgruppe bedeutet, steht es z.B. für Halogen oder eine Gruppe $\text{R}_b\text{-SO}_2\text{-O-}$, worin R_b Phenyl, Tylol oder Niederalkyl bedeutet, insbesondere für Chlor oder Brom.

Die Verbindungen der Formel I können analog zu bekannten Methoden aus dem Reaktionsgemisch isoliert und gereinigt werden.

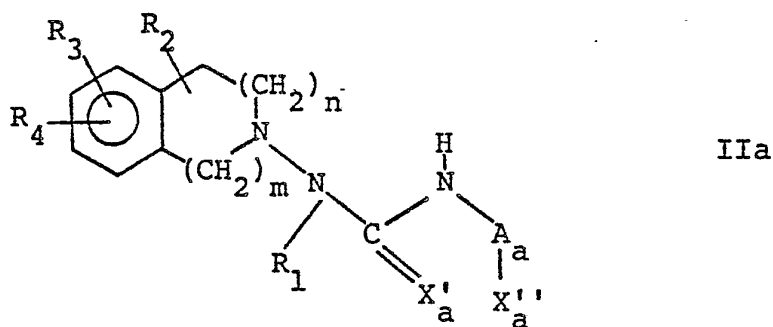
Die Verbindungen der Formel I können in freier Form als Base oder in Säureadditionssalzform vorliegen. Aus den Verbindungen in freier Form lassen sich in bekannter Weise Säureadditionssalze, z.B. das Hydrochlorid oder Hydrogenfumarat oder -maleinat, gewinnen und umgekehrt.

Die Verbindungen der Formel I können auch in tautomerer Form vorliegen, d.h. in der Form, bei der die Doppel-

bindung mit dem anderen Stickstoffatom oder mit dem Rest X gebunden ist, insoweit dieses andere Stickstoffatom oder dieser Rest X nicht vollsubstituiert ist. Solche tautomeren Formen fallen ebenfalls unter den
 5 Umfang der Formel I.

Die Ausgangsprodukte können analog zu bekannten Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel IIa,



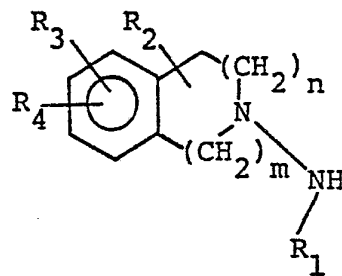
worin

10 R_1 bis R_4 , A_a , m und n obige Bedeutung besitzen,
 X'_a für ein Sauerstoffatom oder ein Schwefelatom steht und

X''_a eine Abgangsgruppe bedeutet,

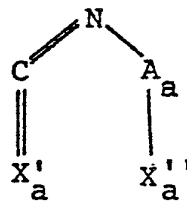
erhält man z.B. durch Umsetzung von entsprechenden
 15 Verbindungen der Formel III,

- 12 -



III

mit entsprechenden Verbindungen der Formel IV,

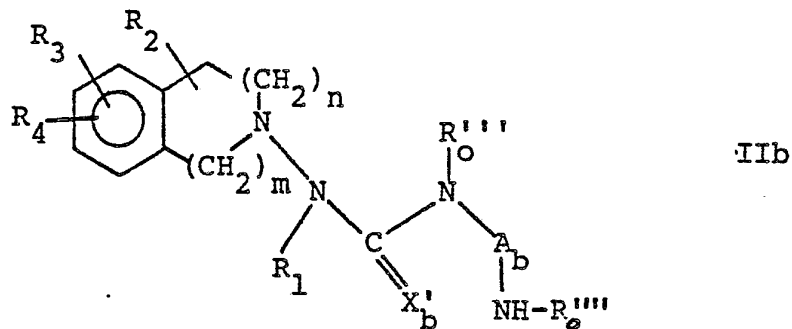


IV

vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Aether, z.B. bei einer Temperatur von etwa 0° bis etwa 50°C, vorzugsweise bei Zimmertemperatur.

- 5 X'_a ist identisch mit X'' , falls letztere Gruppe eine Abgangsgruppe bedeutet. Verbindungen der Formel III, in denen R_1 nicht Wasserstoff bedeutet, erhält man z.B. durch N-Substitution von entsprechenden Verbindungen der Formel III, in denen R_1 Wasserstoff bedeutet.

- 10 Verbindungen der Formel IIb,



worin

A_b , R_1 bis R_4 , m und n obige Bedeutung besitzen,

X'_b zusammen mit einem Wasserstoffatom eine Abgangsgruppe bedeutet und

- 5 eines von R'_o''' und R''''_o Wasserstoff und das andere Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

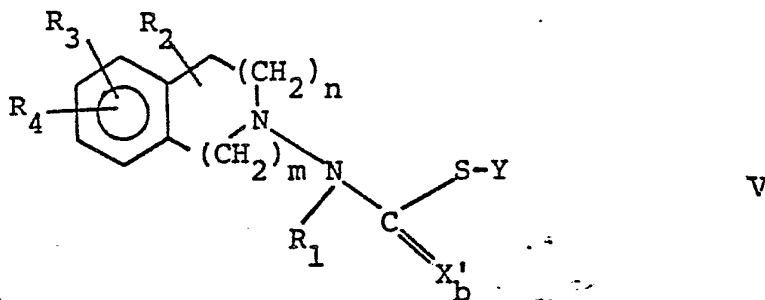
mit der Massgabe, dass,

- 10 falls A_b unsubstituiert ist,
 m die Zahl 0 und
 n die Zahl 1 bedeuten,

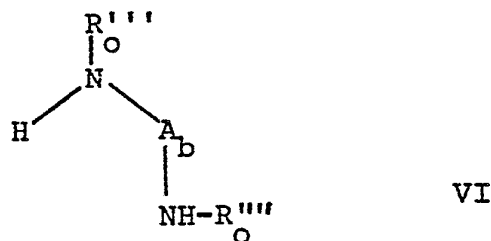
dann R_1 nicht für Wasserstoff steht,

erhält man z.B. durch Umsetzung von entsprechenden Verbindungen der Formel V,





worin der Rest S-Y eine Abgangsgruppe bedeutet,
wobei S für ein Schwefelatom steht, mit entsprechen-
den Verbindungen der Formel VI,

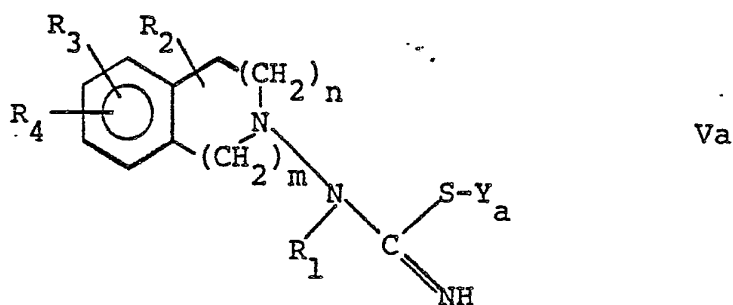


5 Der Rest X'_b ist identisch zum Rest X' , falls letzterer
zusammen mit einem Wasserstoffatom für eine Abgangs-
gruppe steht. Y bedeutet z.B. Alkyl mit 1-4 Kohlen-
stoffatomen, vorzugsweise Methyl.

10 Die Reaktionsbedingungen zur Herstellung von Verbin-
dungen der Formel IIa, insbesondere falls X'_a für ein
Schwefelatom steht, und von Verbindungen der Formel
IIb, können so ausgewählt werden, dass sie identisch
sind zu den Reaktionsbedingungen für die erfindungs-
gemässe Cyclisierung.

Die Verbindungen der Formel III bzw. V werden dann mit den Verbindungen der Formel IV bzw. VI direkt zu den entsprechenden Verbindungen der Formel I umgesetzt, ohne intermediäre Isolierung der entsprechenden Verbindungen der Formel IIa bzw. IIb.

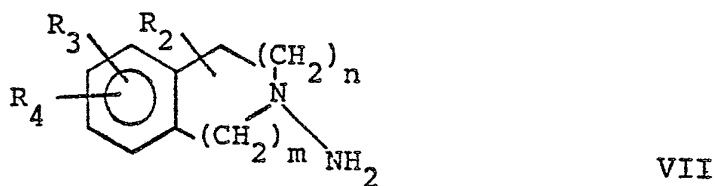
Die Verbindungen der Formel Va,



worin

R_1 bis R_4 , m und n obige Bedeutung besitzen und Y_a Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

erhält man z.B. ausgehend von den entsprechenden Verbindungen der Formel VII



durch allfällige Monosubstitution des primären Amino-

restes mit einem geeigneten Rest R_1 zur Herstellung der entsprechenden Verbindungen, in denen R_1 nicht für Wasserstoff steht, anschliessende Umsetzung des Amins mit Benzoylisothiocyanat, anschliessende Verseifung des so erhaltenen Produktes und anschliessende S-Alkylierung des so erhaltenen Thioharnstoffes.

Obige Erläuterungen betreffend Tautomerie gelten mutatis mutandis auch für die oben beschriebenen Ausgangsprodukte und solche Tautomere sind daher von den obigen Formeln ebenfalls umfasst.

Soweit die Herstellung der benötigten Ausgangsmaterialien nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder nach an sich bekannten Verfahren bzw. analog zu den hier beschriebenen oder analog zu an sich bekannten Verfahren herstellbar.

In den nachfolgenden Beispielen erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden, ohne Korrekturen.

Beispiel 1: N-(4,5-Dihydrothiazol-2-yl)-2,3-dihydro-
1H-indol-1-amin

Unter leichter Kühlung tropft man in eine Lösung von
15 g 1-Amino-2,3-dihydro-1H-indol in 60 ml Aether
5 18,6 g 2-Bromäthylisothioxyanat verdünnt mit 50 ml
Aether. Die Temperatur steigt von etwa 15° bis auf 21°
an. Rühren wird noch 2 Stunden fortgesetzt, wobei der
zunächst schmierige Niederschlag allmählich kristallin
wird. Das Kristallisat saugt man ab und nimmt in
10 Wasser auf. Die wässrige Lösung wird mit 10%-iger
Natriumhydroxidlösung alkalisch gemacht und mit
Methylenchlorid extrahiert. Beim Eindampfen der über
Magnesiumsulfat getrockneten Methylenchloridlösung
erhält man die Titelverbindung (Smp. 177-178° - aus
15 Methylenchlorid/Petroläther; Smp. des Hydrogenmaleinats
149-150° - aus Methanol/Essigester).

Beispiel 2: 1-[N-(2-Imidazolin-2-yl)methylamino]-4-
methyldindolin

10 g 1-(4-Methyldindolin-1-yl)-1,2-dimethylisothioharn-
20 stoffhydrojodid werden in 50 ml Aethanol gelöst und
nach Zugabe von 5,6 ml Aethylendiamin 10 Stunden unter
Rühren zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung verdampft
man zur Trockne und schüttelt den Eindampfrückstand
zwischen Essigester und 1N Natriumhydroxidlösung aus.
25 Beim Eindampfen der über Magnesiumsulfat getrockneten
Essigesterlösung erhält man die Titelverbindung (Smp.
des Hydrochlorids 259-260° - aus Methanol/Aether).



Das Ausgangsmaterial erhält man wie folgt:

Das durch Umsetzung von 1-Amino-4-methylindolin mit Chlorameisensäureäthylester erhaltene Urethan wird mit LiAlH_4 in Dioxan zum 4-Methyl-1-methylaminoindolin reduziert (Smp. des Hydrochlorids $154-155^\circ$ - aus Methanol/Aether). Hieraus erhält man mit Benzoyl-isothiocyanat in siedendem Tetrahydrofuran und anschließender Verseifung mit verdünnter Natriumhydroxidlösung unter Rückfluss während 30 Minuten den 1-(4-Methylindolin-1-yl)-1-methylthioharnstoff (Smp. $152-153^\circ$ - aus Methanol). Dieser Thioharnstoff wird durch Kochen während 1 Stunde mit Methyljodid in das 1-(4-Methylindolin-1-yl)-1,2-dimethylisothioharnstoffhydrojodid (Smp. $193-195^\circ$ - aus Methanol/Aether) überführt.

Beispiel 3: N-(4,5-Dihydrooxazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-amin

Den wie hierunter beschrieben erhaltenen 1-(2-Chlor-äthyl)-3-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)harnstoff schlämmt man in 30 Teilen Wasser auf und erhitzt 30 Minuten zum Sieden. Die wässrige Lösung wird mit konz. Ammoniaklösung alkalisch gemacht und mit Essigester extrahiert. Beim Eindampfen der über Magnesiumsulfat getrockneten Essigesterlösung erhält man die Titelverbindung (Smp. des Hydrogenmaleinats $125-127^\circ$ - Methanol/Essigester).

Das Ausgangsprodukt erhält man wie folgt:

- In eine Lösung von 2,5 g 1-Amino-2,3-dihydro-1H-indol in 15 ml Aether tropft man unter Rühren im Laufe von 10 Minuten 1,95 g 2-Chloräthylisocyanat verdünnt mit 15 ml Aether. Die Temperatur steigt bis etwa 35°. Rühren wird noch 2 Stunden fortgesetzt, wobei Kristallisation erfolgt. Das Kristallisat saugt man ab und erhält den 1-(2-Chloräthyl)-3-(2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)-harnstoff (Smp. 103-104° - aus Aether).
- Auf analoge Weise erhält man folgende Verbindungen der Formel I:



Bsp.Nr.	Analog zu Bsp.Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	m	n	A	X	Smp.
4	2	H	H	4-Me	H	O	1	Methyläthylen	NH	hml 123-124°
5	2	H	H	H	H	O	1	(3,4-Dichlor- phenyl)äthylen	NH	hfu 181-183°
6	2	H	H	5-Cl	H	O	1	Phenyläthylen	NH	hfu 209-210°
7	2	H	H	H	H	O	2	Aethylen	NH	hml 140-142°
8	3	H	H	H	H	O	2	Aethylen	O	b 146-147°
9	2	H	H	H	H	1	1	Aethylen	NH	hml 134-135°

b = in freier Form als Base
 hfu = in Hydrogenfumaratform
 hml = in Hydrogenmaleatform



Die Verbindungen der Formel I in freier Form oder in Form von Salzen zeichnen sich durch interessante pharmakodynamische Eigenschaften aus. Sie können als Heilmittel verwendet werden.

- 5 Sie besitzen vasokonstriktorische Eigenschaften. Aufgrund dieser Wirkung können die Verbindungen als Vasokonstriktoren, z.B. zur Prophylaxe und Behandlung von vaskulären Kopfschmerzen, wie Migräne, oder von orthostatischen Störungen, wie der orthostatischen Hypotonie und ihren Symptomen, wie dem Schwindel, Anwendung finden.

- 15 Die zu verwendenden Dosen variieren naturgemäss je nach Art der Substanz, der Verabreichung und des zu behandelnden Zustandes. Im allgemeinen werden jedoch befriedigende Resultate mit einer täglichen Dosis von etwa 0,0025 bis etwa 1 mg erhalten; diese Dosis kann nötigenfalls in mehreren, beispielsweise in 2 bis 4 Anteilen oder auch als Retardform verabreicht werden. Geeignete Dosierungsformen für beispielsweise orale Applikationen enthalten im allgemeinen etwa 0,0005 bis 0,5 mg neben festen oder flüssigen Trägersubstanzen oder Verdünnungsmitteln.

Bevorzugt ist die Verbindung des Beispiels 1.

- 25 Die Erfindung betrifft auch Heilmittel, die eine Verbindung der Formel I in freier Form oder in Form eines physiologisch verträglichen Säureadditionssalzes enthalten. Diese Heilmittel, beispielsweise eine Lösung



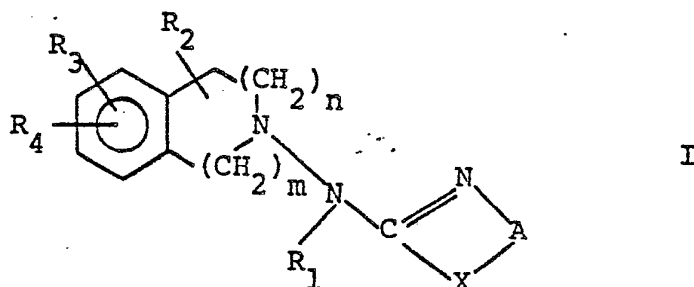
- 22 -

oder eine Tablette, können nach bekannten Methoden, unter Verwendung der üblichen Hilfs- und Trägerstoffe, hergestellt werden. Als Heilmittel können die Verbindungen der Formel I bzw. ihre physiologisch verträglichen Salze allein oder in geeigneten Arzneiformen verabreicht werden.



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung der neuen N-substituierten cyclischen Amine der Formel I,

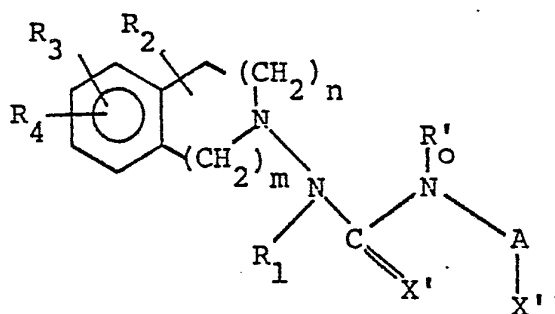


worin

- 5 X ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest NR_0 , worin R_0 für Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen steht, bedeutet,
- 10 A für Aethylen, Trimethylen oder Tetramethylen steht, das, falls X eine Gruppe NR_0 bedeutet, gegebenenfalls monosubstituiert ist durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Phenyl mono- oder gleich oder verschieden disubstituiert durch Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen mit einer Ordnungszahl von
- 15 9 bis 35,

- 24 -

- R_1 Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Alkenyl mit 3-5 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei die Doppelbindung nicht in α -Stellung zum Stickstoffatom steht, an das R_1 gebunden ist,
- 5 R_2 für Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen steht,
- R_3 und R_4 unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35
- 10 bedeuten und
- entweder m die Zahl 0 und n die Zahl 1 oder 2 oder m und n beide die Zahl 1 bedeuten, mit der Massgabe, dass,
- 15 falls X eine Gruppe NR_0 bedeutet, A unsubstituiert ist, m die Zahl 0 und n die Zahl 1 bedeuten,
- dann R_1 nicht für Wasserstoff steht,
- 20 und ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende Verbindungen der Formel II,



II

worin

A, R₁ bis R₄, m und n obige Bedeutung besitzen und

entweder X' für ein Sauerstoffatom oder ein Schwefel-
atom steht,

5 X'' eine Abgangsgruppe und

R'_O Wasserstoff bedeuten,

oder X' zusammen mit einem Wasserstoffatom für
eine Abgangsgruppe steht,

X'' eine Gruppe NR'_O bedeutet und

10 eines von R'_O und R'_O Wasserstoff und das andere
Wasserstoff oder Alkyl
mit 1-4 Kohlenstoffatomen
bedeuten,

mit der Massgabe, dass,

15 falls X'' eine Gruppe NR'_O bedeutet,

A unsubstituiert ist,

m für die Zahl 0 und

n für die Zahl 1 stehen,

dann R₁ nicht Wasserstoff bedeutet,

20 cyclisiert,

und die so erhaltenen Verbindungen der Formel I in
freier Form als Base oder in Säureadditionssalzform
gewinnt.

2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von
25 N-(4,5-Dihydrothiazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-
amin, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende
Verbindungen der Formel II, in denen R'_O, R₁, R₂, R₃
und R₄ Wasserstoff bedeuten, m für die Zahl 0 und n



- 26 -

für die Zahl 1 stehen, X' ein Schwefelatom und X'' eine Abgangsgruppe bedeuten, cyclisiert.



3. Die neuen N-substituierten cyclischen Amine der Formel I, worin X, A, R₁ bis R₄, m und n die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, und ihre Säureadditionssalze.

4. Das N-(4,5-Dihydrothiazol-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indol-1-amin und seine Säureadditionssalze.

5. Heilmittel, dadurch gekennzeichnet, dass sie Verbindungen der Formel I bzw. ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze enthalten.



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 79/00126

I. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)³

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder sowohl nach der nationalen Klassifikation als auch nach der IPC
Int.Cl.3: C 07 D 403/12; C 07 D 413/12; C 07 D 417/12; ..
A 61 K 31/41; A 61 K 31/435; A 61 K 31/495; A 61 K 31/55

II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff⁴

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int.Cl. ³	C 07 D 403/12; C 07 D 413/12; C 07 D 417/12; A 61 K 31/41; A 61 K 31/435; A 61 K 31/495; A 61 K 31/55

Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen⁵

III. ALS BEDEUTSAM ANZUSEHENDE VERÖFFENTLICHUNGEN¹⁴


Art +	Kennzeichnung der Veröffentlichung, 16 mit Angabe, soweit erforderlich, der in Betracht kommenden Teile 17	Betr. Anspruch Nr. 18
	US, A, 3632602, veröffentlicht am 4. Januar 1972, siehe Spalte 2, Zeilen 1-10, Max Wilhelm --	1,3,5
	US, A, 3328416, veröffentlicht am 27. Juni 1967, siehe Spalte 1-2, Max Wilhelm. --	1-5
A	FR, A, 4541M, veröffentlicht am 5. Dezember 1966, G.D. Searle --	
A	US, A, 3511851, veröffentlicht am 12. Mai 1970, G. Levitt et al. --	
P	GB, A, 2007660, veröffentlicht am 23. Mai 1979, Rhone Poulenc -----	

+ Besondere Arten von angegebenen Veröffentlichungen: 15

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert
- "E" frühere Veröffentlichung, die erst am oder nach dem Anmeldedatum erschienen ist
- "L" Veröffentlichung, die aus anderen als den bei den übrigen Arten genannten Gründen angegeben ist
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

- “P” Veröffentlichung, die vor dem Anmeldedatum, aber am oder nach dem beanspruchten Prioritätsdatum erschienen ist
- “T” Spätere Veröffentlichung, die am oder nach dem Anmeldedatum erschienen ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben wurde
- “X” Veröffentlichung von besonderer Bedeutung

IV. BESCHEINIGUNG

Datum des tatsächlichen Abschlusses der internationalen Recherche ² 19. Dezember 1979	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts ² 3 JAN. 1980
Internationale Recherchenbehörde ¹ EUROPÄISCHES PATENTAMT	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten ⁴⁰ G.L.M. Kruydenberg 

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CH79/00126

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ³ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl. ³ C 07 D 403/12; C 07 D 413/12; C 07 D 417/12; A 61 K 31/41; A 61 K 31/435; A 61 K 31/495; A 61 K 31/55																				
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">Minimum Documentation Searched ⁴</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 20%;">Classification System</th> <th style="width: 80%;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">Int.Cl.³</td> <td>C 07 D 403/12; C 07 D 413/12; C 07 D 417/12; A 61 K 31/41; A 61 K 31/435; A 61 K 31/495; A 61 K 31/55</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; margin-top: 5px;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁵</div>			Classification System	Classification Symbols	Int.Cl. ³	C 07 D 403/12; C 07 D 413/12; C 07 D 417/12; A 61 K 31/41; A 61 K 31/435; A 61 K 31/495; A 61 K 31/55														
Classification System	Classification Symbols																			
Int.Cl. ³	C 07 D 403/12; C 07 D 413/12; C 07 D 417/12; A 61 K 31/41; A 61 K 31/435; A 61 K 31/495; A 61 K 31/55																			
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 10%;">Category *</th> <th style="width: 60%;">Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷</th> <th style="width: 30%;">Relevant to Claim No. ¹⁸</th> </tr> <tr> <td></td> <td>US, A, 3632602, published on 4 January 1972, see column 2, lines 1-10, Max Wilhelm -----</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1,3,5</td> </tr> <tr> <td></td> <td>US, A, 3328416, published on 27 June 1967, see column 1-2, Max Wilhelm -----</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">1-5</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>FR, A, 4541M, published on 5 December 1966, G.D. Searle -----</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>US, A, 3511851, published on 12 May 1970, G.Levitt et al. -----</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">P</td> <td>GB, A, 2007660, published on 23 May 1979, Rhone Poulenc -----</td> <td></td> </tr> </table>			Category *	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸		US, A, 3632602, published on 4 January 1972, see column 2, lines 1-10, Max Wilhelm -----	1,3,5		US, A, 3328416, published on 27 June 1967, see column 1-2, Max Wilhelm -----	1-5	A	FR, A, 4541M, published on 5 December 1966, G.D. Searle -----		A	US, A, 3511851, published on 12 May 1970, G.Levitt et al. -----		P	GB, A, 2007660, published on 23 May 1979, Rhone Poulenc -----	
Category *	Citation of Document, ¹⁶ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸																		
	US, A, 3632602, published on 4 January 1972, see column 2, lines 1-10, Max Wilhelm -----	1,3,5																		
	US, A, 3328416, published on 27 June 1967, see column 1-2, Max Wilhelm -----	1-5																		
A	FR, A, 4541M, published on 5 December 1966, G.D. Searle -----																			
A	US, A, 3511851, published on 12 May 1970, G.Levitt et al. -----																			
P	GB, A, 2007660, published on 23 May 1979, Rhone Poulenc -----																			
<div style="font-size: small;"> <p>* Special categories of cited documents: ¹⁵</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>"A" document defining the general state of the art</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document cited for special reason other than those referred to in the other categories</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"P" document published prior to the international filing date but on or after the priority date claimed</p> <p>"T" later document published on or after the international filing date or priority date and not in conflict with the application, but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance</p> </div> </div> </div>																				
IV. CERTIFICATION <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search ² 19 December 1979 (19.12.79) </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report ² 3 January 1980 (03.01.80) </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> International Searching Authority ¹ EUROPEAN PATENT OFFICE </td> <td style="width: 50%; padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer ²⁰ </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search ² 19 December 1979 (19.12.79)	Date of Mailing of this International Search Report ² 3 January 1980 (03.01.80)	International Searching Authority ¹ EUROPEAN PATENT OFFICE	Signature of Authorized Officer ²⁰														
Date of the Actual Completion of the International Search ² 19 December 1979 (19.12.79)	Date of Mailing of this International Search Report ² 3 January 1980 (03.01.80)																			
International Searching Authority ¹ EUROPEAN PATENT OFFICE	Signature of Authorized Officer ²⁰																			