



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 285/24
C 07 D 417/04
A 61 K 31/54



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

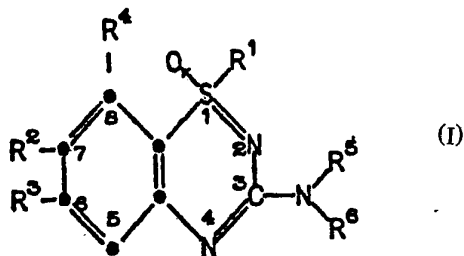
(11)

638 507

(21) Gesuchsnummer:	3416/78	(73) Inhaber:	Eli Lilly and Company, Indianapolis/IN (US)
(22) Anmeldungsdatum:	30.03.1978		
(30) Priorität(en):	31.03.1977 US 783125	(72) Erfinder:	Robert Delane Dillard, Zionsville/IN (US) Donald Eugene Pavey, Bargsville/IN (US)
(24) Patent erteilt:	30.09.1983		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	30.09.1983	(74) Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich

(54) In 1-Stellung substituierte 3-Amino-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxide.

(57) Neue, in 1-Stellung substituierte 3-Amino-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxide weisen die folgende Formel auf



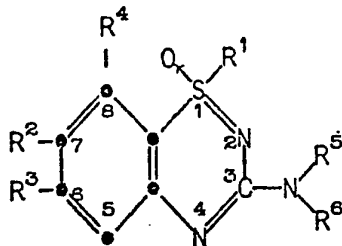
worin die Substituenten die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben. Die Verbindungen können auch als Säureadditionssalze vorliegen.

Die neuen Verbindungen werden durch Aminolyse von in 1-Stellung substituierten 3-Halogen-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxiden mit entsprechenden primären und sekundären Aminen erhalten.

Arzneimittel, die zur Senkung des Blutdruckes verwendet werden, enthalten als Wirkstoffkomponente eine neue Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon.

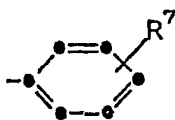
PATENTANSPRÜCHE

1. In 1-Stellung substituierte 3-Amino-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxide der Formel



worin bedeuten:

R¹ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder die Gruppe



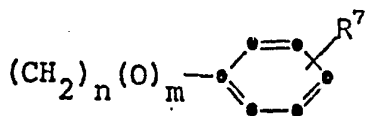
worin R⁷ Wasserstoff, Chlor, Brom, Fluor, eine Methyl-, Ethyl-, Methoxy-, Ethoxy- oder Trifluormethylgruppe bedeutet,

R² und R³ jeweils für sich allein eine Methoxy- oder Ethoxygruppe oder zusammen eine Methylendioxygruppe,

R⁴ Wasserstoff oder eine Methoxygruppe,

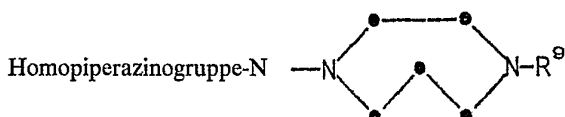
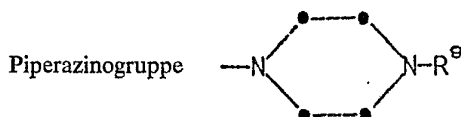
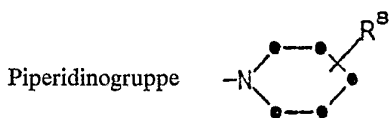
R⁵ für sich allein Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,

R⁶ für sich allein eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder die Gruppe



worin n den Wert 1 oder 2 und m den Wert 0 oder 1 hat, oder

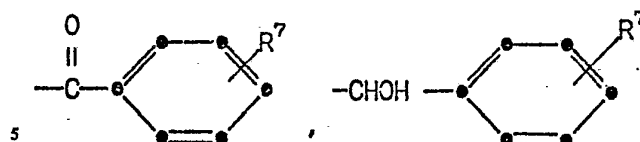
R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine



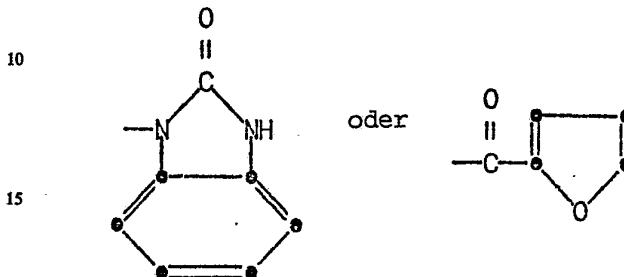
oder eine

4-Hydroxy-4-phenylpiperidinogruppe, worin R⁸ Wasserstoff oder eine in 3- oder 4-Stellung des Piperidinrings stehende Hydroxyl-, niedere Alkanoyloxy-, niedere Alkoxy- oder niedere Hydroxyalkylgruppe oder eine Gruppe der Formel

2

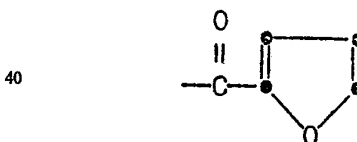
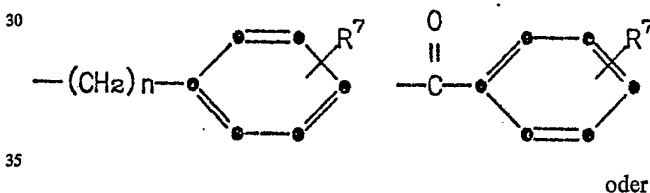


(I)



und

20 R₉ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel



bedeuten,
und ihre Säureadditionssalze.

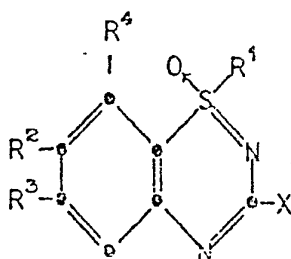
2. Als Verbindungen nach Anspruch 1 6,7-Dimethoxy-1-methyl-3-(methylamino)-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid, 6,7-Dimethoxy-3-(isopropylamino)-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid, 3-(n-Butylamino)-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid, 3-Anilino-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid, 3-(Benzylamino)-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid, 6,7-Dimethoxy-1-methyl-3-(phenethylamino)-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid, 3-[β-(o-Anisylloxy)-ethylamino]-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid, 3-(Dimethylamino)-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid, 3-(Diethylamino)-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid, 3-(Di-n-propylamino)-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid, 6,7-Dimethoxy-1-methyl-3-piperidino-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid, 6,7-Dimethoxy-1-methyl-3-(4-phenyl-1-piperidiny)-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,

6,7-Dimethoxy-2-[4-(alpha-hydroxybenzyl)-1-piperidino]-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,
 3-[4-(1,3-Dihydro-2-oxo-1-benzimidazolyl)-1-piperidinyl]-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,
 6,7-Dimethoxy-1-methyl-3-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,
 6,7-Dimethoxy-1-methyl-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,
 3-(4-Benzyl-1-piperazinyl)-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,
 3-(4-Benzoyl-1-piperazinyl)-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,
 6,7-Dimethoxy-3-[4-(2-furoyl)-1-piperazinyl]-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,
 6,7-Dimethoxy-3-[4-(2-furoyl)-1-homopiperazinyl]-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,
 6,7-Dimethoxy-3-(3-hydroxy-1-piperidinyl)-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,
 6,7-Dimethoxy-3-(4-hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyl)-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,
 3-(4-Benzoyl-1-piperidinyl)-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,
 6,7-Dimethoxy-3-(3-hydroxy-1-piperidinyl)-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,
 3-(4-Acetoxy-1-piperidinyl)-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,
 6,7-Dimethoxy-3-[4-(2-furoyl)-1-piperazinyl]-1-phenyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,
 6,7-Dimethoxy-1-ethyl-3-[4-(2-furoyl)-1-piperazinyl]-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,
 6,7-Dimethoxy-3-[4-(2-furoyl)-1-piperazinyl]-1-isopropyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,
 6,7-Diethoxy-3-diethylamino-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,
 6,7-Diethoxy-3-[4-(2-furoyl)-1-piperazinyl]-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,
 3-Diethylamino-1-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,
 3-[4-(2-Furoyl)-1-piperazinyl]-1-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid oder
 3-[4-(2-Furoyl)-piperazinyl]-1-methyl-6,7,8-trimethoxy-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid und ihre Säureadditionssalze.

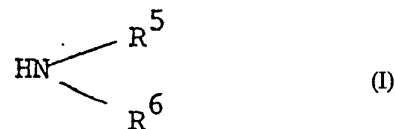
3. Die Hydrochloride der Verbindungen der Formel I als Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 2.

4. Pharmazeutische Zubereitungen zur Erniedrigung des Blutdruckes bei Säugern mit erhöhtem Blutdruck, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoffkomponente mindestens eine neue Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz enthalten.

5. Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I und deren Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass in 1-Stellung substituierte 3-Halogen-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxide der Formel



worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben und X Chlor oder Brom bedeutet, mit



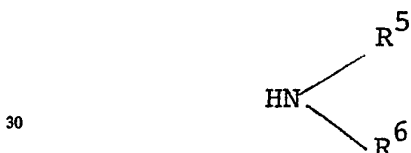
worin R_5 und R_6 die oben angegebenen Bedeutungen haben, in einem Reaktionsgemisch einer Aminolyse unterworfen und die Produkte in Form der freien Amine oder in Form ihrer Säureadditionssalze gewonnen werden.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass ein 3-Halogen-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid der Formel II, worin X für Cl steht, mit



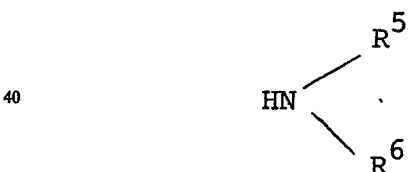
in einem Reaktionsgemisch der Aminolyse unterworfen wird.

7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass ein 3-Halogen-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid der Formel II, worin X für Br steht, mit



in einem Reaktionsgemisch der Aminolyse unterworfen wird.

8. Verfahren nach Anspruch 5 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass das 3-Halogen-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid der Formel II in Acetonitril mit



gelöst und zum Sieden unter Rückfluss erwärmt wird.

9. Verfahren nach Anspruch 5, 6 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Aminolyse des 3-Halogen-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxids der Formel II, worin X für Cl steht, in Lösung in Acetonitril in etwa 20 Stunden beim Sieden unter Rückfluss durchgeführt wird, flüchtige Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt werden und der Rückstand in Methylenchlorid gelöst, mit konzentrierter wässriger Kaliumcarbonatlösung gewaschen und dann im Vakuum getrocknet wird.

Die Erfindung bezieht sich auf neue in 1-Stellung substituierte 3-Amino-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxide, auf ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie auf hypotensive Mittel, die mindestens eine neue Verbindung als Wirkstoffkomponente enthalten.

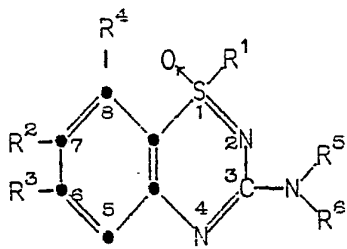
1,2,4-Benzthiadiazin-1-oxide sind bekannte Verbindungen. So finden sich beispielsweise in US-PS 3 936 977 1-Phenyl (oder -substituiertes Phenyl)-1,2,4-benzthiadiazin-3(4H)-one mit einem Substituenten an dem C-3-Stickstoff und möglichen Substituenten am Phenylring des Benzthiadiazins, z.B. Alkoxy. Von diesen Verbindungen ist angegeben, dass

sie auf das Zentralnervensystem wirkende Depressoren und Diuretica sind. In der US-PS 3 957 769 finden sich 1-Phenyl(oder-substituiertes Phenyl)-3-amino (oder-alkylamino oder-dialkylamino)-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxide die am Phenylring des Benzthiadiazins durch Alkoxygruppen und andere Gruppen substituiert sein können. Auch von diesen Verbindungen ist angegeben, dass sie auf das Zentralnervensystem wirkende Depressoren und Diuretica sind. Im einzelnen genannt sind 7-Methoxy-3-methylamino-1-phenyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid und 6-Methoxy-3-methylamino-1-phenyl-7-sulfamyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid. In US-PS 3 933 805 finden sich 1-Phenyl (oder-substituiertes Phenyl)-3-dialkylaminomethyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxide, die im Phenylring des Benzthiadiazinmolekülteils methoxysubstituiert sein können. Von diesen Verbindungen ist angegeben, dass sie Mittel gegen Hypertension sind. Stoss und Satzinger (Chem. Ber., Bd. 109, S. 2097, 1976) haben 1-Phenyl- oder 1-Methyl-3-amino-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid mit einem Methyl- oder Chlorsubstituenten im Benzolring des Benzthiadiazinringsystems hergestellt. Eine in der 3-Stellung des Benzthiadiazinrings stehende Iminogruppe ist in den Tabellen 1 und 2 dieser Veröffentlichung veranschaulicht. Cohnen und Mahnke (Chem. Ber., Bd. 105, S. 757, 1972 haben auf Seite 758, Verbindung 7jA, 1-Phenyl-3-methylaminomethyl-7-chlor-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid angegeben. Die dort beschriebene Verbindung wird als Zwischenprodukt für die Herstellung von libriumartigen Arzneimitteln verwendet.

In 1-Stellung substituierte 3-Amino-6,7-(dimethoxy, diethoxy oder methylenedioxy)-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxide sind in der Literatur weder allgemein noch im einzelnen erwähnt.

Aufgabe der Erfindung ist die Schaffung neuer in 1-Stellung substituierte 3-Amino-6,7-(dimethoxy, diethoxy oder methylenedioxy)-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxide, die sich als hypotensive Mittel eignen. Ihre Aktivität ist der von verwandten Monomethoxyverbindungen überlegen, und sie stellen eine wertvolle Bereicherung des Arzneimittelschatzes dar.

Gegenstand der Erfindung sind in 1-Stellung substituierte 3-Amino-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxide der Formel:



worin bedeuten:

R¹ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder die Gruppe



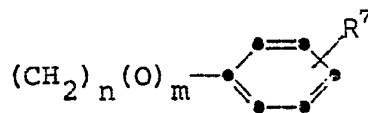
worin R⁷ Wasserstoff, Chlor, Brom, Fluor, eine Methyl-, Ethyl-, Methoxy-, Ethoxy- oder Trifluormethylgruppe bedeutet,

R² und R³ jeweils für sich allein eine Methoxy- oder Ethoxygruppe oder zusammen eine Methylenedioxygruppe,

R⁴ Wasserstoff oder eine Methoxygruppe,

R⁵ für sich allein Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen,

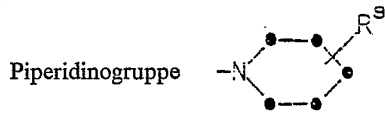
R⁶ für sich allein eine Alkylgruppe mit 1 bis Kohlenstoffatomen oder die Gruppe



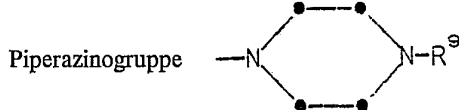
5 worin n den Wert 1 oder 2 und m den Wert 0 oder 1 hat, oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind, eine

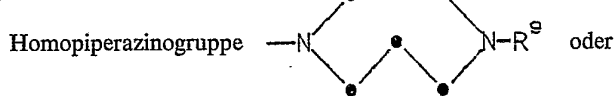
10



15



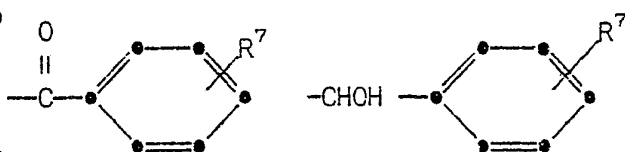
20



25

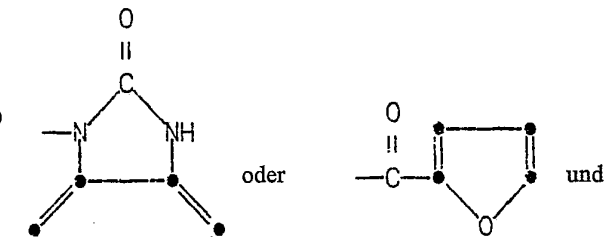
4-Hydroxy-4-phenylpiperidinogruppe, worin R⁸ Wasserstoff oder eine in 3- oder 4-Stellung des Piperidinrings stehende Hydroxyl-, niedere Alkanoyloxy-, niedere Alkoxy- oder niedere Hydroxyalkylgruppe oder eine Gruppe der Formel

30



35

40



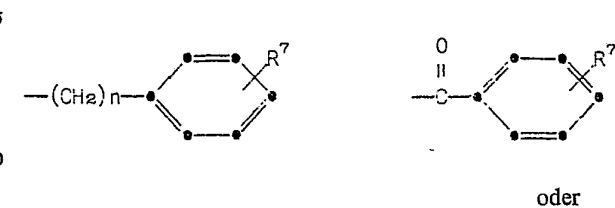
45

R⁹ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel

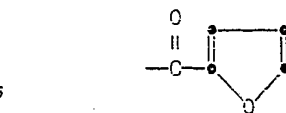
50



55



60

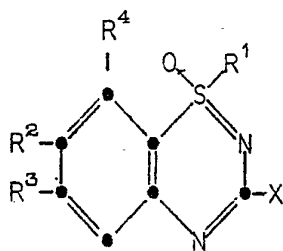


65

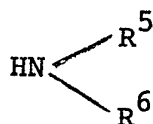
bedeuten und ihre Säureadditionssalze.

Die Erfindung bezieht sich ferner auf pharmazeutische Zubereitungen zur Erniedrigung des Blutdrucks von Säugern, die an zu hohem Blutdruck leiden und einer Behandlung bedürfen, aus einem inerten Träger und einer Verbindung der Formel I oder einem ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze als Wirkstoff.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der neuen in 1-Stellung substituierten 3-Amino-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxide der Formel I und ihrer Säureadditionssalze, das dadurch gekennzeichnet ist, dass in 1-Stellung substituierte 3-Halogen-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid der Formel



worin R¹, R², R³ und R⁴ die oben angegebenen Bedeutungen haben und X Chlor oder Brom bedeutet mit



worin R⁵ und R⁶ die oben angegebenen Bedeutungen haben, in einem Reaktionsgemisch einer Aminolyse unterworfen und die Produkte in Form eines freien Amins oder eines Salzes gewonnen werden.

In der obigen Formel sind R¹ und R², wenn sie Alkylgruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, Methyl, Ethyl, Isopropyl oder Propyl. Wenn R⁵ oder R⁶ Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, können sie die gleichen Gruppen, die oben für R¹ aufgeführt wurden oder n-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl, n-Amyl oder Isoamyl sein. Wenn R⁸ eine niedere Alkanoyloxygruppe bedeutet, dann kann es sich dabei um Acetoxy, Propionoxy oder Butyroxyl handeln. Die Bezeichnung «niedere Alkoxygruppe», wie sie hierin gebraucht wird, umfasst bevorzugt Methoxy, Ethoxy und Propoxy, und zu den niederen Hydroxalkylgruppen gehören insbesondere Hydroxymethyl, alpha-Hydroxyethyl, beta-Hydroxyethyl und beta-Hydroxypropyl.

Eine bevorzugte Gruppe der erfindungsgemässen Verbindungen umfasst solche, in deren Formel R¹ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise eine Methylgruppe, R⁴ Wasserstoff, R² und R³ Methoxygruppen bedeuten und R⁵ und R⁶ die oben angegebenen Bedeutungen haben.

Zu den erfindungsgemässen Säureadditionssalzen gehören die Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Bromwasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, salpetrige Säure und Phosphorsäure, sowie die Salze von nichttoxischen organischen Säuren, wie aliphatischen Mono- und Dicarbonsäuren, phenylsubstituierten Alkansäuren, Hydroxyalkan- und -alkandisäuren, aromatischen Säuren und aliphatischen und aromatischen Sulfonsäuren. Zu solchen Salzen gehören somit die Sulfate, Pyrosulfate, Bisulfate, Sulfite, Bisulfite, Nitrate, Phosphate, Monohydrogenphosphate, Dihydrogenphosphate, Metaphosphate, Pyrophosphate, Chloride, Bromide, Iodide, Fluoride, Acetate, Propionate, Decanoate, Caprylate, Acrylate, Formiate, Isobutyrate, Caprate, Heptanoate, Propiolate, Oxa-

late, Malonate, Succinate, Suberate, Sebacate, Fumarate, Maleate, Mandelsäuresalze, Butin-1,4-dioate, Hexin-1,6-dioate, Benzoate, Chlorbenzoate, Methylbenzoate, Dinitrobenzoate, Hydroxybenzoate, Methoxybenzoate, Phthalate, Terephthalate, Benzolsulfonate, Toluolsulfonate, Chlorbenzolsulfonate, Xylolsulfonate, Phenylacetate, Phenylpropionate, Phenylbutyrate, Citrate, Lactate, beta-Hydroxybutyrate, Glykollate, Malate, Tartrate, Methansulfonate, Propansulfonate, Naphthalin-1-sulfonate und Naphthalin-2-sulfonate.

Zu beispielhaften erfindungsgemässen Basen gehören die folgenden:

1-Ethyl-6,7-diethoxy-3-isoamylamino-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,

1-Isopropyl-6,7-diethoxy-8-methoxy-3-(2-brombenzyl)-amino-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,

1-p-Methoxyphenyl-6,7-methylenedioxy-3-p-methoxyphenylbenzylamino-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,

1-m-Tolyl-6,7,8-trimethoxy-3-[2-(o-anisyl)-ethyl]-amino-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,

1-(2-Fluorphenyl)-6,7-methylenedioxy-3-[4-(p-anisyl)-piperazino]-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,

1-(m-Tolyl)-6,7-diethoxy-3-(4-propionoxypiperidino)-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,

1-(p-Chlorphenyl)-6,7-dimethoxy-3-[4-(alpha-hydroxy-p-chlorbenzyl)-piperidino]-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,

1-(p-Ethoxyphenyl)-6,7-dimethoxy-3-[4-(p-brombenzoyl)-piperidino]-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,

1-(m-Fluorphenyl)-6,7-dimethoxy-3-(4-n-propoxypiperidino)-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,

1-(4-Bromphenyl)-6,7-diethoxy-3-[4-(alpha-hydroxybenzyl)-piperidino]-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,

1-(4-Trifluormethylphenyl)-6,7-methylenedioxy-4-(4-hydroxymethylpiperidino)-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,

1-(4-Ethylphenyl)-5,6,7-trimethoxy-3-[4-(beta-hydroxyethyl)-piperidino]-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,

1-(2-Trifluormethylphenyl)-6,7-diethoxy-3-[4-(alpha-hydroxypropyl)-piperidino]-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,

1-Ethyl-6,7-diethoxy-3-(4-ethoxy-piperidino)-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,

1-Methyl-6,7-dimethoxy-3-[4-(beta-hydroxy-alpha-methyl-ethyl)-piperidino]-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,

6,7-Dimethoxy-3-[4-furoyl-hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl]-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,

6,7-Dimethoxy-1-methyl-3-(1-piperazinyl)-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid,

6,7-Dimethoxy-3-[4-(2-hydroxybenzyl)-1-piperidinyl]-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind entweder als solche oder in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze wertvolle Mittel zur Erniedrigung des Blutdrucks. Sie haben diese nützliche Eigenschaft bei Laboratoriumsprüfungen an normotensiven und spontan hypertensiven Säugern gezeigt und können deshalb zur Erniedrigung des Blutdrucks von Säugern mit erhöhten Blutdrücken verwendet werden. Die Erfindung betrifft deshalb auch Arzneimittel, die eine hypotensive Dosis einer Verbindung der oben angegebenen Formel I zur Erniedrigung des Blutdrucks von Säugern mit erhöhten Blutdrücken, die einer Behandlung bedürfen, enthalten. Im Rahmen der Erfindung besonders wertvolle hypotensive Mittel sind solche, die zu der oben angegebenen bevorzugten Gruppe von Verbindungen gehören. Die pharmazeutisch annehmbaren Salze dieser Verbindungen eignen sich selbstverständlich in gleichem Masse zur Behandlung von Hypertensionen.

Bei der Verwendung der erfindungsgemässen Stoffe ist es im allgemeinen bevorzugt, Zubereitungen einzusetzen, die den Wirkstoff und einen oder mehrere Hilfstoffe enthalten, der bzw. die für die jeweilige Art der Verabreichung am

besten geeignet ist bzw. sind. Zubereitungen für die orale Verabreichung können fest, z.B. Kapseln, Tabletten, Pillen, Puder, oder flüssig sein, wie Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe, Elixiere und dergleichen. Im Fall von festen Zubereitungen gehören zu den geeigneten Hilfsstoffen inerte Substanzen wie Saccharose, Lactose und Stärke. Im Fall der flüssigen Zubereitungen gehören zu den geeigneten Hilfsstoffen Wasser, Mineralöl und dergleichen. Für wässrige Lösungen werden zweckmässigerweise Säureadditionssalze eingesetzt. Feste und flüssige Zubereitungen können Gleitmittel, Netzmittel, Emulgier- und Suspendiermittel, Konservierungsstoffe und süssende oder aromagebende Stoffe enthalten.

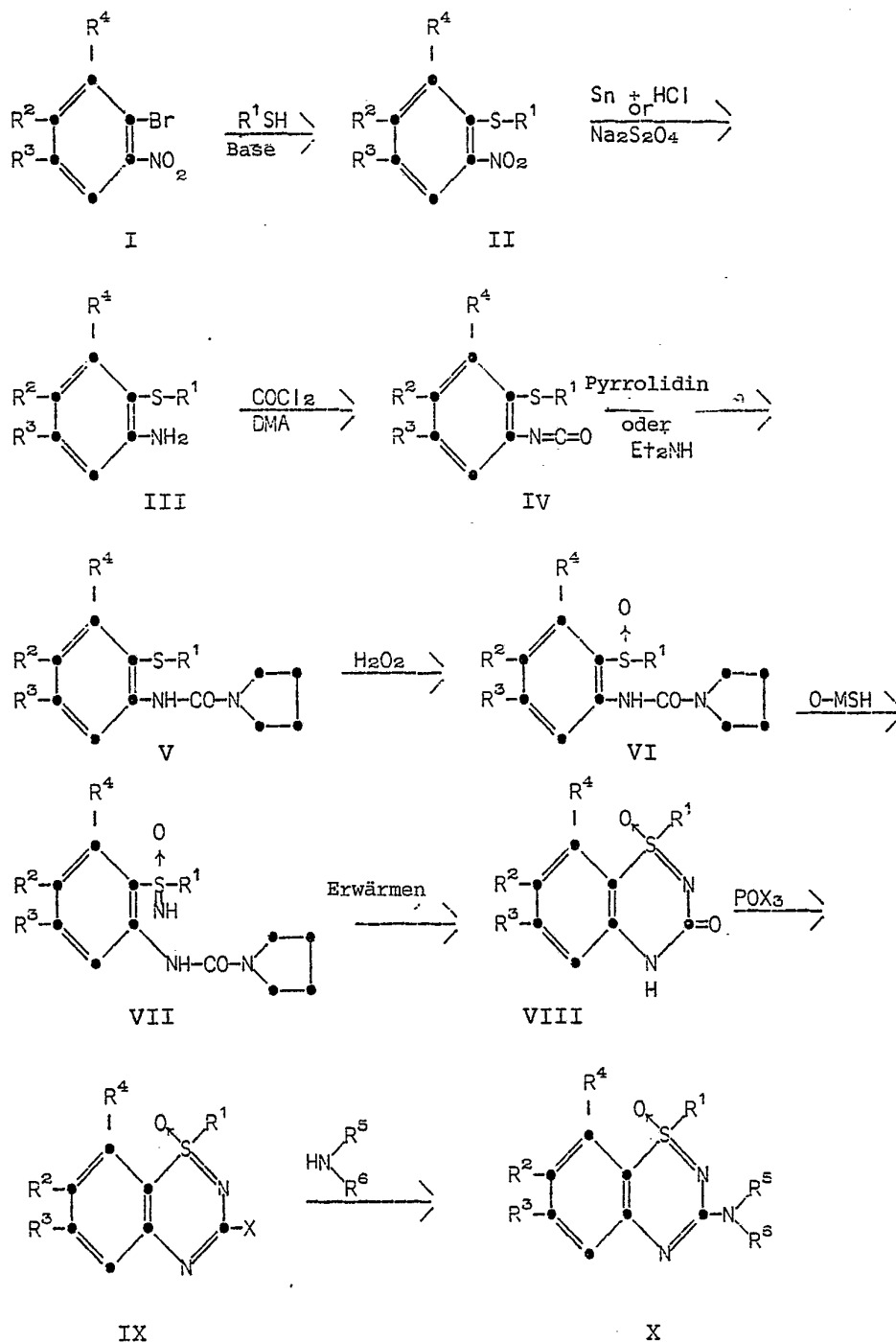
Zur parenteralen Verabreichung können die erfindungs-

gemässen Verbindungen zu sterilen injizierbaren Flüssigkeiten verarbeitet werden.

Beispielsweise wird ein mit einer nichttoxischen Säure gebildetes pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz in einer isotonischen Salzlösung für i.v.- oder andere Injektionsarten verwendet. Die orale Verabreichung ist im allgemeinen bevorzugt. Eine brauchbare Zubereitung für die orale Anwendung ist ein pharmazeutisches Präparat in Dosierungseinheitsform, das je Dosierungseinheit eine wirksame nichttoxische Menge von etwa 0,01 bis 100 mg einer oder mehrerer der erfindungsgemässen Verbindungen enthält.

Die erfindungsgemässen Verbindungen werden nach folgendem Reaktionsschema hergestellt (in diesem Reaktionsschema ist auch die Herstellung der im erfindungsgemässen Verfahren eingesetzten Ausgangsverbindungen enthalten):

Reaktionsschema



In diesem haben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und R^6 die oben angegebenen Bedeutungen und X steht für Chlor oder Brom.

Bei der Durchführung der in dem obigen Reaktionsschema veranschaulichten Arbeitsweise kann ein substituiertes o-Bromnitrobenzol (I) mit einem Mercaptan R^1SH zu dem entsprechenden o-Alkyl (oder Phenyl)-mercaptanonitrobenzol (II) umgesetzt werden. Die Reduktion der Nitrogruppe, z.B. mit Zinn in Salzsäure, oder einem anderen geeigneten Reduktionsmittel führt gewöhnlich zu dem o-Alkyl- (oder Aryl)-mercaptoanilin (III). Die Anilingrouppe dieser Verbindung kann mit Phosgen in Gegenwart von Dimethylanilin (DMA) umgesetzt werden, wodurch das entsprechende Isocyanat (IV) erhalten wird, das bei der Umsetzung mit einem sekundären Amin, wie Pyrrolidin oder Diethylamin, einen substituierten Harnstoff (V) ergeben kann. Dieser Harnstoff wird z.B. mit Peroxid zu dem Sulfoxid (VI) oxidiert, das mit o-Mesitylsulfonylhydroxylamin in der Regel das substituierte Sulfoximin (VII) bildet. Die letztgenannte Verbindung erfährt gewöhnlich unter Erwärmen Ringschluss zu dem 3-Oxobenzthiadiazin-1-oxid (VIII), das bei der Behandlung mit einem Chlorierungs- oder Bromierungsmittel, wie Phosphoroxchlorid oder Phosphoroxbromid das substituierte 3-Chlor- (oder Brom)benzthiadiazin-1-oxid ergeben kann. Das labile Chlor oder Brom dieses Derivats reagiert erfindungsgemäss ohne weiteres mit sekundären oder primären Aminen der Formel $NH-R^5R^6$ unter Bildung der erfindungsgemässen Verbindungen (X). Die Aminolyse wird bevorzugt in Acetonitril, niederen Alkoholen, chlorierten Kohlenwasserstoffen, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyethan oder anderen derartigen Lösungsmitteln, insbesondere bei einer Temperatur von 20 bis 120°C, vorzugsweise im Acetonitril beim Sieden unter Rückfluss, durchgeführt.

Verbindungen mit einem in 1-Stellung substituierten 1,2,4-Benzthiadiazin-1-oxid-Ringsystem, und zwar sowohl die erfindungsgemässen Verbindungen als auch die Zwischenprodukte für ihre Herstellung enthalten ein Asymmetriezentrum. Dieses Asymmetriezentrum ist das tetraedrale Schwefelatom, das an vier verschiedene Gruppen gebunden ist, zu denen die Oxidgruppe gehört. Auch die als Zwischenprodukte auftretenden Sulfoximidverbindungen enthalten ein tetraedrales asymmetrisches Schwefelatom und sind deshalb chiral. Die Spaltung solcher chiraler Moleküle in optisch aktive Enantiomere kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden.

Die in dem obigen Reaktionsschema wiedergegebenen Strukturen VII bis X stehen für beide Enantiomere, die sich aufgrund des darin enthaltenen chiralen Schwefelatoms ergeben. Es ist nicht bekannt, ob nur eines oder beide dieser Enantiomere für die ausgerägte hypotensive Wirksamkeit, die in Tabelle I angegeben ist, verantwortlich ist bzw. sind. Ein Razemat, das eines oder mehrere wirksame Enantiomere enthält, ist gleichfalls als hypotensives Mittel gut geeignet.

Durch die folgenden Beispiele wird die Erfindung weiter erläutert.

Präparat 1

Herstellung von 3-Brom-4-nitroveratrol

100 g 4-Bromveratrol werden tropfenweise unter Rühren zu 750 ml Salpetersäure (sp.-Gew. 1,42) in 40 Minuten gegeben. Die Temperatur wird durch Aussenkühlung bei -8 bis $-4^\circ C$ gehalten, wobei ein Eis/Ethanol-Bad verwendet wird. Nach vollständiger Zugabe wird das Rühren noch 10 Minuten unter Kühlen fortgesetzt. Das bei dieser Umsetzung gebildete 3-Brom-4-nitroveratrol fällt nach Verdünnen des Reaktionsgemisches mit 2500 ml Wasser aus. Der Niederschlag wird abfiltriert, und der Filtrerrückstand wird mit

Wasser gewaschen. Durch Umkristallisieren des Filtrerrückstands aus etwa 2,5 Liter Ethanol wird das 3-Brom-4-nitroveratrol als hellgelbes Produkt erhalten, das bei 120 bis 122°C schmilzt. Ausbeute = 83,4 g.

Analyse:

berechnet:	C 36,67	H 3,08	N 5,34
gefunden:	C 36,44	H 3,05	N 5,97

Präparat 2

Herstellung von 3-Methylthio-4-nitroveratrol

Eine Mischung aus 21 g Kaliumcarbonat, 25 g Methanthiol und 30 ml Ethanol wird in einem Eis-Wasser-Bad gekühlt. Nach Zugabe von 33,5 g 3-Brom-4-nitroveratrol wird das Reaktionsgemisch 1 Stunde unter Aussenkühlung gerührt und dann auf Zimmertemperatur erwärmen gelassen, wobei es weitere 24 Stunden gerührt wird. Nach Zugabe von 3 Liter Wasser wird das ausgefallene 3-Methylthio-4-nitroveratrol abfiltriert. Der Filtrerrückstand wird aus Benzol/Ethanol umkristallisiert, wodurch 22,8 g gelber Kristalle vom F. = 137 bis 140°C erhalten werden.

Analyse:

berechnet:	C 47,15	H 4,84	N 6,11
gefunden:	C 47,38	H 4,97	N 6,16

Aus der Mutterlauge werden weitere 3,1 g 3-Methylthio-4-nitroveratrol gewonnen.

Präparat 3

Herstellung von 2-Methylthio-4,5-dimethoxyanilin

Zu einer Mischung aus 107,1 g metallischem Zinn mit einer Teilchengrösse von 200 mesh, 330 ml Eisessig und 50 ml 12n Salzsäure (wässrig) werden 68,7 g 3-Methylthio-4-nitroveratrol in vier Anteilen innerhalb von 20 Minuten gegeben. Nach vollständiger Zugabe ist die Reaktionstemperatur auf 105°C angestiegen. Innerhalb von 10 Minuten werden weitere 300 ml 12n wässriger Salzsäure zugegeben. Die Temperatur wird etwa 1½ Stunden im Bereich von 100 bis 105°C gehalten. Dann wird das Reaktionsgemisch in einem Eis-Wasser-Bad abgekühlt, mit 50prozentigem wässrigem Natriumhydroxid stark alkalisch gemacht und mit 5 Volumina Wasser verdünnt. Die wässrige Schicht wird dreimal mit je 2 Liter Ether extrahiert. Die Etherextrakte werden vereinigt, getrocknet und im Vakuum vom Ether befreit. Der Rückstand aus dem bei der vorstehend beschriebenen Reduktion gebildeten 2-Methylthio-4,5-dimethoxyanilin schmilzt nach dem Umkristallisieren aus Benzol/Hexan bei 72 bis 74°C. Die Ausbeute beträgt 37 g. Aus der Mutterlauge werden weitere 10 g Substanz erhalten.

Analyse:

berechnet:	C 54,25	H 6,58	N 7,03
gefunden:	C 54,13	H 6,58	N 7,05

Präparat 4

Andere mögliche Herstellung von 2-Methylthio-4,5-dimethoxyanilin

Eine Mischung aus 68,7 g 3-Methylthio-4-nitroveratrol, 261 g Natriumdithionit ($Na_2S_2O_4$), 1500 ml Ethanol und 2250 ml Wasser wird etwa 1 Stunde zum Sieden unter Rückfluss erwärmt und dann abgekühlt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit Kaliumcarbonat alkalisch gemacht, und die so gebildete alkalische Lösung wird im Vakuum auf die Hälfte ihres ursprünglichen Volumens eingeeengt. Die wässri-

ge Lösung wird zweimal mit je 2 Liter Ether extrahiert. Die Etherextrakte werden vereinigt, getrocknet und durch Eindampfen im Vakuum vom Ether befreit. Der feste Rückstand, der das bei der oben beschriebenen Umsetzung gebildete 2-Methylthio-4,5-dimethoxyanilin enthält, wird aus Benzol/Hexan umkristallisiert, wodurch 33,6 g kristalline Substanz vom F. = 69 bis 72°C erhalten werden.

Präparat 5

Herstellung von N-Pyrrolidinylcarbonyl-2-methylthio-4,5-dimethoxyanilin

Eine Lösung von 24 g Phosgen in Toluol wird rasch zu einer Lösung von 58,1 g N,N-Dimethylanilin in 500 ml Toluol von etwa 0°C gegeben. Nach etwa 5 Minuten langem Rühren wird eine Lösung von 39,8 g 2-Methylthio-4,5-dimethoxyanilin in 350 ml Toluol tropfenweise in 30 Minuten unter Rühren zu der gekühlten Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wird sich auf Zimmertemperatur erwärmen gelassen, wobei es weitere 4 Stunden gerührt wird. Danach wird es abfiltriert, und das Filtrat wird unter vermindertem Druck bis zu einem dickflüssigen Öl eingedampft. Dieses Öl wird in 1 Liter Acetonitril gelöst und mit 50 ml Pyrrolidin versetzt. Das so erhaltene Reaktionsgemisch wird etwa 20 Stunden gerührt, wonach es unter vermindertem Druck bis zu einem dickflüssigen Öl eingengt wird. Das Öl wird in 1 Liter Methylenchlorid gelöst, und die Lösung wird zweimal mit 5prozentiger wässriger Salzsäure und einmal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der Methylenchloridlösung wird sie im Vakuum von Lösungsmittel befreit, wodurch ein fester Rückstand erhalten wird, der das N-Pyrrolidinylcarbonyl-2-methylthio-4,5-dimethoxyanilin enthält. Durch Umkristallisieren dieses Feststoffs aus Benzol/Hexan wird kristalline Substanz vom F. = 141 bis 143°C in einer Ausbeute von 91% erhalten.

Analyse:

berechnet:	C 56,74	H 6,80	N 9,45
gefunden:	C 56,73	H 6,52	N 9,77

Präparat 6

Herstellung von N-Pyrrolidinylcarbonyl-2-methylsulfinyl-4,5-dimethoxyanilin

Ein Reaktionsgemisch aus 52 g N-Pyrrolidinylcarbonyl-2-methylthio-4,5-dimethoxyanilin, 19,8 ml 31prozentigem wässrigem Wasserstoffperoxid und 1 Liter Eisessig wird etwa 20 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck zu einem Wachs eingengt. Der Rückstand wird in 1 Liter Methylenchlorid gelöst, und die Methylenchloridschicht wird zweimal mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Entfernung des Methylenchlorids im Vakuum wird ein Rückstand erhalten, der das N-Pyrrolidinylcarbonyl-2-methylsulfinyl-4,5-dimethoxyanilin enthält. Nach dem Umkristallisieren aus Benzol/Hexan wird die Substanz in einer Ausbeute von 80% mit einem F. = 124 bis 127°C erhalten.

Analyse:

berechnet:	C 53,83	H 6,45	N 8,97
gefunden:	C 53 90	H 6,24	N 8,89

Präparat 7

Herstellung von S-Methyl-S-[2-(pyrrolidinylcarbonylamino)-4,5-dimethoxyphenyl]-sulfoximin

Ein Reaktionsgemisch aus 51,7 g N-Pyrrolidinylcarbonyl-2-methylsulfinyl-4,5-dimethoxyanilin und 0,48 Mol O-Me-

sitylensulfonylhydroxylamin (hergestellt nach Tamura et al., J. Org. Chem. 38, S. 1239, 1973) und 1 Liter Acetonitril wird 48 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach dem Einengen unter vermindertem Druck wird der Rückstand in 2 Liter Methylenchlorid gelöst und mit 1500 ml einer Mischung aus kaltem Wasser und 200 ml 14n Ammoniumhydroxidlösung geschüttelt. Die organische Schicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Verdampfen des Methylenchlorids im Vakuum wird ein Rückstand erhalten, der das S-Methyl-S-[2-(pyrrolidinylcarbonylamino)-4,5-dimethoxyphenyl]-sulfoximin enthält und aus Chloroform/Cyclohexan umkristallisiert wird. Auf diese Weise werden 38 g (Ausbeute 70%) kristalline Substanz vom F. = 312 bis 314°C erhalten.

Analyse:

berechnet:	C 51,36	H 6,47	N 12,83
gefunden:	C 51,16	H 6,72	N 12,75

Präparat 8

Herstellung von 6,7-Dimethoxy-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-3(4H)-on-1-oxid

Aus 42,8 g S-Methyl-S-[2-(pyrrolidinylcarbonylamino)-4,5-dimethoxyphenyl]-sulfoximin und 1 Liter Brombenzol wird eine Lösung hergestellt, die 3 Stunden zum Sieden unter Rückfluss erwärmt und dann abgekühlt und filtriert wird. Der Filtrerrückstand wird in 700 ml Chloroform gelöst und abgekühlt. Das bei der Umsetzung gebildete 6,7-Dimethoxy-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-3(4H)-on-1-oxid kristallisiert aus. Es wird in einer Ausbeute von 91% erhalten und schmilzt bei 326 bis 328°C.

Analyse:

berechnet:	C 46,87	H 4,72	N 10,93
gefunden:	C 46,63	H 4,61	N 10,63

Präparat 9

Andere mögliche Herstellung von 6,7-Dimethoxy-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-3(4H)-on-1-oxid

Die in den Präparaten 5 bis 8 beschriebene Arbeitsweise wird wiederholt mit der Ausnahme, dass Diethylamin mit 2-Methylthio-4,5-dimethoxyphenylisocyanat (erhalten durch Umsetzung von 2-Methylthio-4,5-dimethoxyanilin und Phosgen in Gegenwart von N,N-Dimethylanilin) umgesetzt wird.

Das erhaltene Produkt, N[2-Methylthio-4,5-dimethoxyphenyl]-N',N'-diethylharnstoff, wird mit Wasserstoffperoxid zu N-[2-Methylsulfinyl-4,5-dimethoxyphenyl]-N',N'-diethylharnstoff oxydiert. Die Umsetzung dieser Verbindung mit O-Mesitylensulfonylhydroxylamin führt zu S-Methyl-S-[2-diethylaminocarbonylamino-4,5-dimethoxyphenyl]-sulfoximin. Durch Erwärmen des Sulfoximins wird das 6,7-Dimethoxy-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-3(4H)-on-1-oxid vom F. = 333 bis 335°C erhalten. Die Gesamtausbeute beträgt 59%, bezogen auf das 2-Methylthio-4,5-dimethoxyanilin.

Beispiel 1

Herstellung von 3-Amino-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxiden

Aus 2,6 g 6,7-Dimethoxy-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-3(4H)-on-1-oxid, 25 ml Phosphoroxchlorid und 1/2 ml Wasser wird ein Reaktionsgemisch bereitet, das etwa 3 Stunden zum Sieden unter Rückfluss erwärmt und dann unter Rühren auf 200 g Eis gegossen wird. Die wässrige Schicht wird mit Chloroform extrahiert, und der Chloroformextrakt wird abfiltriert, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Ein

bräunlicher, das 6,7-Dimethoxy-1-methyl-3-chlor-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid enthaltender Rückstand wird in 100 ml Acetonitril gelöst und mit 5 g Phenylpiperidin versetzt. Das so erhaltene Reaktionsgemisch wird 20 Stunden zum Sieden unter Rückfluss erwärmt, worauf die flüchtigen Bestandteile unter vermindertem Druck entfernt werden. Der so erhaltene feste Rückstand enthält das bei der vorstehenden Umsetzung gebildete 3-(4-Phenylpiperidino)-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid, wird in 1 Liter Methylenchlorid gelöst, und die organische Schicht wird mit einer konzentrierten wässrigen Kaliumcarbonatlösung gewaschen und getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wird ein kristalliner Rückstand erhalten.

Das entsprechende Hydrochlorid wird unter Verwendung von ethanolischer Salzsäure hergestellt. 3-(4-Phenylpiperidino)-6,7-dimethoxy-1-methyl-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid-hydrochlorid schmilzt bei 216 bis 218°C. (Ausbeute 55 %).

Analyse:

berechnet: C 57,85 H 6,01 N 9,64
 gefunden: C 57,62 H 5,79 N 9,94

In der folgenden Tabelle I sind Schmelzpunkte und Analysenwerte einer Reihe von 3-Aminoverbindungen aufgeführt, die durch Verwendung verschiedener Amine anstelle des 4-Phenylpiperidins in dem vorstehenden Beispiel hergestellt worden sind. In Spalte 1 dieser Tabelle wird die Bezeichnung des Aminsubstituenten, in Spalte 2 der Schmelzpunkt, in Spalte 3, 4 und 5 die berechneten Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Stickstoffgehalte und in den Spalten 6, 7 und 8 die gefundenen Kohlenstoff-, Wasserstoff- und Stickstoffwerte angegeben.

Die hypotensive Wirksamkeit der erfindungsgemässen Verbindungen wird durch ihre Fähigkeit, den Blutdruck von normotensiven Kaninchen zu vermindern, nachgewiesen. Die angewandte Prüfungsmethode wird im folgenden beschrieben:

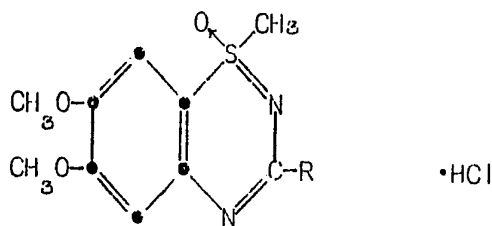
Es werden männliche Kaninchen mit einem Gewicht von

etwa 2,5 bis 3,5 kg verwendet. Diese Tiere werden auf folgende Weise mit arteriellen Kanülen versehen: Die Kaninchen werden mit Secobarbital (30 mg/kg i.v.) anästhesiert. Entlang der linea alba, etwa bei der Verzweigung der abdominalen Aorta, wird ein Einschnitt gemacht. Eine Tygon-Kanüle wird in die Aorta bei ihrer Verzweigung eingeführt und so verankert, dass sich die Spitze der Kanüle gerade distal zur Nierenarterie befindet. Das distale Ende der Kanüle wird verschlungen, an der hinteren Abdomenwand verankert, durch die Muskelwand geführt und subkutan rostral vorangetrieben und am Beginn des Halses herausgeführt. Die Kanüle wird mit Heparin (1000 Einheiten/ml) gefüllt gehalten und, wenn sie nicht gebraucht wird, mit einem Stilett verschlossen. Bei so vorbereiteten Kaninchen wird der systolische, diastolische und mittlere Blutdruck direkt gemessen. Der zu prüfende Wirkstoff wird dem Testkaninchen in einer vorbestimmten Dosis in einem Injektionsvolumen von 0,2 ml/kg verabreicht, das intravenös durch eine Ohrenhauptvene injiziert wird. Während der Blutdruck gemessen und notiert wird, wird Heparin durch die Anordnung in die Arterie mit einer Geschwindigkeit von 0,01 ml/Minute unter Verwendung einer Harvard-Infusionspumpe infusiert. Diese Infusion dient zwei verschiedenen Zwecken; (1) sie gewährleistet für die Aufzeichnungsdauer Verklumpungsfreiheit, und (2) sie führt zu einer gleichbleibenderen Grundlinie für die Druckaufzeichnung.

Die Überwachungsdauer beginnt 30 Minuten nach dem Einbringen der Kaninchen in ihre Ställe. Die Blindprobenwerte werden nach einer Gewöhnungszeit von 30 Minuten genommen. Dann wird der Wirkstoff intravenös verabreicht, und die Ablesungen werden mit bestimmten Intervallen vorgenommen und 120 Minuten nach Verabreichung des Wirkstoffs beendet. Die Ergebnisse werden unter Verwendung eines Student-t-tests analysiert.

In Spalte 9 der Tabelle wird die niedrigste Dosis in mg/kg Kaninchenkörpergewicht angegeben, die zu einer statistisch signifikanten Blutdruckerniedrigung für die in Spalte 1 genannte Verbindung führt.

TABELLE I



R	F., °C	Analyse			hypoten-			sive Dosis
		C	berechnet H	N	C	gefunden H	N	
Methyl-NH	216-218	43,21	5,27	13,74	43,24	5,53	13,87	0,08
Isopropyl-NH	226-228	46,77	6,04	12,59	46,53	5,97	12,30	2,5
n-Butyl-NH	212-214	48,34	6,37	12,08	48,12	6,13	11,93	1,25
Phenyl-NH	245-247	52,24	4,93	11,42	52,22	4,73	11,17	0,5
Benzyl-NH	205-207	53,61	5,03	11,03	53,46	5,14	10,97	1,25
β-Phenylethyl-NH	234-236	54,61	5,60	10,61	54,33	5,7	10,69	1,25
β-(o-Anisylloxy)-ethyl-NH	200-202	51,64	5,47	9,51	51,37	5,42	9,21	5,0
Dimethyl-N	234-236	45,07	5,67	13,14	45,35	5,45	12,95	0,125

TABELLE I (Fortsetzung)

R	F., °C	C	Analyse				hypoten- sive Dosis	
			berechnet H	N	C	gefunden H		
Diethyl-N	210-212	48,34	6,37	12,08	48,31	6,10	11,84	0,04
Di-n-propyl-N	110-112	51,12	6,97	11,18	51,35	6,81	11,28	5,0
Piperidino	201-203	50,06	6,16	11,68	49,98	6,50	12,04	0,625
4-Phenylpiperidino	216-218	57,85	6,01	9,64	57,62	5,79	9,94	0,16
4-(α -Hydroxybenzyl)-piperidino	232-234	57,70	6,06	9,02	56,48	5,96	8,76	0,04
4-(1,3-Dihydro-2-oxo-1-benz- imidazolyl)-piperidino	243-245	53,71	5,33	14,23	53,44	5,66	13,98	1,25
N'-Methylpiperazino	235-237	43,69	6,08	13,62	43,48	6,46	13,05	5,0
N'-Phenylpiperazino	186-188	50,73	5,54	11,84	50,25	5,40	11,54	0,3125
N'-Benzylpiperazino	243-245	51,74	5,99	11,49	52,14	6,34	11,40	5,0
N'-Benzoylpiperazino	208-210	54,25	5,42	12,05	54,42	5,33	11,94	0,0312
N'-(2-Furoyl)-piperazino	242-245	50,16	5,10	12,32	50,12	5,33	12,42	0,008
N'-(2-Furoyl)-homopiperazino	206-208	51,22	5,37	11,95	51,45	5,66	11,68	0,025
4-Hydroxypiperidino	209-210	47,93	5,90	11,18	48,16	6,08	11,25	0,625
4-Hydroxy-4-phenylpiperidino	222-224	55,81	5,80	9,30	55,62	5,74	9,20	*
4-Benzoylpiperidino	220-222	56,95	5,65	9,00	56,72	5,88	8,88	*
3-Hydroxypiperidino	162-168	47,93	5,90	11,18	47,77	5,72	10,94	*
4-Acetoxypiperidino	210-212	48,86	5,79	10,05	48,83	5,79	9,89	*

* Bei normotensiven Kaninchen nicht geprüft, aber bei spontan hypertensiven Ratten wirksam.

Jede der nach Beispiel 1 hergestellten Verbindungen ist ein 1-Methyl-6,7-dimethoxyderivat. Die Herstellung von Verbindungen nach der in Beispiel 1 beschriebenen Arbeitsweise, wobei der Substituent in 1-Stellung eine andere Bedeutung als die einer Methylgruppe hat, wird durch das folgende Beispiel 2 erläutert.

Beispiel 2

Herstellung von in 1-Stellung substituierten 6,7-Dimethoxy-3-substituiertes-amino-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxiden

Nach der in Präparat 2 beschriebenen Arbeitsweise wird 3-Brom-4-nitroveratrol mit Phenylmercaptan, Ethanliol bzw. Isopropylthiol zu den im folgenden aufgeführten Verbindungen umgesetzt:

3-Phenylthio-4-nitroveratrol, F. = 110 bis 112°C.

Analyse:

berechnet: C 57,72 H 4,50 N 4,81
gefunden: C 57,83 H 4,80 N 5,15

3-Ethanthio-4-nitroveratrol, F. = 145 bis 147°C.

Analyse:

berechnet: C 49,37 H 5,39 N 5,76
gefunden: C 49,15 H 5,52 N 5,62

3-Isopropylthio-4-nitroveratrol, F. = 107 bis 109°C.

Analyse:

berechnet: C 51,35 H 5,88 N 5,44
gefunden: C 51,16 H 5,64 N 5,45

Nach der in Präparat 3 beschriebenen Arbeitsweise wird die Nitrogruppe der vorstehend genannten Verbindungen zu einer Aminogruppe reduziert, wodurch die folgenden Verbindungen erhalten werden:

2-Phenylthio-4,5-dimethoxyanilin, F. = 70 bis 74°C.

45 Analyse:

berechnet: C 69,34 H 5,79 N 5,36
gefunden: C 69,18 H 6,06 N 5,42

2-Ethanthio-4,5-dimethoxyanilin, Kp. (0,05 mm Hg) = 104 bis 113°C.

Analyse:

berechnet: C 56,31 H 7,09 N 6,57
gefunden: C 56,03 H 5,89 N 6,53

55

2-Isopropylthio-4,5-dimethoxyanilin, Kp. (0,05 mm Hg) = 106 bis 111°C.

Analyse:

60 berechnet: C 58,12 H 7,54 N 6,16
gefunden: C 58,30 H 7,82 N 6,08

Nach der in Präparat 5 beschriebenen Arbeitsweise werden die vorstehend angegebenen drei Aniline mit Phosgen in Gegenwart von N,N-Dimethylanilin zu den entsprechenden Isocyanaten umgesetzt. Die Isocyanate ihrerseits werden mit Diethylamin zu den entsprechenden Diethylharnstoffen umgesetzt. Letztere werden nacheinander mit Wasserstoff-

peroxid und O-Mesitylsulfonylhydroxylamin zu den entsprechenden S-substituierten S-[2-Diethylaminocarbonylamino)-4,5-dimethoxyphenyl]-sulfoximinen umgesetzt, die unter Erwärmen zu den entsprechenden 6,7-Dimethoxy-1-substituierten-1,2,4-benzthiadiazin-3(4H)-on-1-oxiden, die im folgenden aufgeführt werden, cyclisiert werden.

1-Phenyl-6,7-dimethoxy-1,2,4-benzthiadiazin-3(4H)-on-1-oxid, F. = 245 bis 247°C.

Analyse:

berechnet: C 56,59 H 4,43 N 8,80
 gefunden: C 56,83 H 4,69 N 8,55

1-Ethyl-6,7-dimethoxy-1,2,4-benzthiadiazin-3(4H)-on-1-oxid, F. = 284 bis 286°C.

Analyse:

berechnet: C 48,44 H 5,22 N 10,36
 gefunden: C 49,08 H 5,10 N 10,41

1-Isopropyl-6,7-dimethoxy-1,2,4-benzthiazin-3(4H)-on-1-oxid, F. = 253 = 255°C.

Analyse:

berechnet: C 50,69 H 5,67 N 9,85
 gefunden: C 50,79 H 5,74 N 9,91

Durch Umsetzung der 3-Oxoverbindungen mit Phosphoroxchlorid werden die entsprechenden 3-Chlorverbindungen erhalten, die mit 4-Furoylpiperazin umgesetzt die folgenden Verbindungen ergeben:

1-Phenyl-3-[4-(2-furoyl)-1-piperazino]-6,7-dimethoxy-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid-hydrochlorid, F. = 235 bis 237°C.

Analyse:

berechnet: C 55,76 H 4,87 N 10,84
 gefunden: C 55,66 H 5,19 N 10,60

1-Ethyl-3-[4-(2-furoyl)-1-piperazino]-6,7-dimethoxy-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid-hydrochlorid, F. = 216 bis 218°C.

Analyse:

berechnet: C 51,22 H 5,37 N 11,95
 gefunden: C 51,17 H 5,28 N 11,68

1-Isopropyl-3-[4-(2-furoyl)-1-piperazino]-6,7-dimethoxy-1,4-benzthiadiazin-1-oxid-hydrochlorid, F. = 210 bis 212°C.

Analyse:

berechnet: C 52,22 H 5,63 N 11,60
 gefunden: C 51,94 H 5,90 N 11,51

Durch Verwendung von Ausgangsmaterialien, die Ethoxy-substituenten oder eine Methylendioxygruppe in 6- und 7-Stellung enthalten, werden die entsprechenden Benzthiadiazine erhalten, wie dies im folgenden Beispiel gezeigt wird.

Beispiel 3

Herstellung von 6,7-substituierten 1-Methyl-3-substituierten-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxiden

Nach der in Präparat 1 beschriebenen Arbeitsweise werden 3,4-Diethoxybrombenzol und 3,4-Methylendioxybrombenzol zu den entsprechenden 6-Nitroverbindungen nitiert. Die Nitroverbindungen werden mit Methanthiol nach der in Präparat 2 beschriebenen Arbeitsweise zu den folgenden Verbindungen umgesetzt:

2-Methylthio-4,5-diethoxynitrobenzol, F. = 105 bis 108°C.

Analyse:

berechnet: C 51,35 H 5,88 N 5,44
 gefunden: C 51,37 H 6,10 N 5,67

2-Methylthio-4,5-methylendioxynitrobenzol, F. = 195 bis 199°C.

Analyse:

berechnet: C 45,07 H 3,31 N 6,57
 gefunden: C 45,20 H 3,06 N 6,53

Die Reduktion dieser Nitroverbindungen nach der in Präparat 3 beschriebenen Arbeitsweise führt zu den folgenden Anilinen:

2-Methylthio-4,5-diethoxyanilin, Kp. (0,02 mm Hg) = 112 bis 115°C.

Analyse:

berechnet: C 58,12 H 7,54 N 6,16
 gefunden: C 57,99 H 7,46 N 5,91

2-Methylthio-4,5-methylendioxyanilin, Kp. (3,0 mm Hg) = 140-145°C.

Analyse:

berechnet: C 52,44 H 4,95 N 7,64
 gefunden: C 52,33 H 4,69 N 7,40

Diese beiden Aniline werden nach den in den Präparaten 5, 6, 7 und 8 beschriebenen Arbeitsweisen in die entsprechenden 3-Oxobenzthiadiazine übergeführt und ergeben die folgenden Verbindungen:

1 Methyl-6,7-diethoxy-1,4-benzothiadiazin-3(4H)-on-1-oxid, F. = 282 bis 285°C.

Analyse:

berechnet: C 50,69 H 5,67 N 9,85
 gefunden: C 50,67 H 5,43 N 9,87

1-Methyl-6,7-methylendioxy-1,2,4-benzthiadiazin-3(4H)-on-1-oxid, F. = 338 bis 344°C.

Analyse:

berechnet: C 45,00 H 3,36 N 11,66
 gefunden: C 45,27 H 3,44 N 11,87

Diese beiden Oxoverbindungen werden dann mit Phosphoroxchlorid zu den entsprechenden 3-Chlorverbindungen umgesetzt, die ihrerseits mit Diethylamin oder 4-(2-Furoyl)-piperazin zu den folgenden Verbindungen umgesetzt werden:

1-Methyl-3-diethylamino-6,7-diethoxy-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid-hydrochlorid, F. = 172 bis 174°C.

Analyse:

berechnet: C 51,12 H 6,97 N 11,18
 gefunden: C 50,91 H 7,16 N 11,07

1-Methyl-3-[4-(2-furoyl)-piperazino]-6,7-diethoxy-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid-hydrochlorid, F. = 243 bis 245°C.

Analyse:

berechnet: C 52,22 H 5,63 N 11,60
 gefunden: C 52,14 H 5,73 N 11,38

1-Methyl-3-diethylamino-6,7-methylenedioxy-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid-hydrochlorid, F. = 216 bis 217°C.

Analyse:

berechnet: C 47,06 H 5,47 N 12,66
 gefunden: C 47,33 H 5,41 N 12,73

1-Methyl-3-[4-(2-furoyl)-piperazino]-6,7-methylenedioxy-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid-hydrochlorid, F. = 242 bis 245°C.

Analyse:

berechnet: C 49,26 H 4,36 N 12,77
 gefunden: C 49,50 H 4,44 N 12,78

Durch Verwendung von 2,3,4-Trimethoxy-6-nitrophenylbromid als Ausgangsmaterial wird nach der in den obigen Beispielen beschriebenen Arbeitsweise 1-Methyl-3-[4-(2-furoyl)-piperazino]-6,7,8-trimethoxy-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid-hydrochlorid vom F. = 130 bis 132°C hergestellt.

Analyse:

berechnet: C 49,53 H 5,20 N 11,55
 gefunden: C 49,30 H 5,22 N 11,28

Beispiel 4

Herstellung von Salzen

Salze der erfindungsgemässen freien Basen werden durch Auflösen der freien Basen in Ether und Zugabe eines Äquivalents einer geeigneten nichttoxischen Säure, z.B. Maleinsäure, gleichfalls in Ether, hergestellt. Die so gebildeten Salze, beispielsweise die Maleate, sind in Ether unlöslich und können durch Abfiltrieren gewonnen werden. Stattdessen können die Aminbasen in Ethanol gelöst und mit einem Äquivalent der Säure, z.B. Schwefelsäure, als Lösung in Ethanol versetzt werden. In diesem Fall werden die Salze, da sie in der Reaktionsmischung löslich sind, durch Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum isoliert. Zu nach den oben beschriebenen Arbeitsweisen herstellbaren Salzen gehören die Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Hydrogenphosphate, Dihydrogenphosphate, Acetate, Succinate, Tartrate, Citrate, Benzoate und p-Toluolsulfonate.

Die erfindungsgemässen Verbindungen bewirken nicht nur die Blutdruckerniedrigung von normotensiven Säugern, sondern auch die von hypertensiven Säugern, insbesondere von spontan hypertensiven Ratten. Ratten dieser Art, die im Handel erhältlich sind, werden in Gruppen von je 4 aufgeteilt, und jede Gruppe erhält eine vorbestimmte Dosierung des zu prüfenden Wirkstoffs. Dabei wirkt jede Ratte als ihre eigene Blindprobe. Der Blutdruck wird indirekt nach der von Terrence T. Yen und Mitarbeitern der Lilly Research Laboratories, Indianapolis, Indiana, V. St. A. entwickelten Methode folgendermassen bestimmt:

Der Blutdruck der Ratte wird automatisch unter Verwendung einer aufblasbaren Manschette am Rattenschwanz gemessen. Die Manschette wird auf einen Druck von etwa 300 mm Hg gebracht und dann innerhalb von 11 Sekunden auf einen Druck von 0 mm Hg abgelassen. Der Blutdruck wird automatisch aufgezeichnet. Bei der Durchführung der Bestimmung wird der systolische Blutdruck unmittelbar vor der Verabreichung des Wirkstoffs und dann 1 Stunde danach gemessen. Die Wirkung wird nach einem plus-, zweifach plus- und dreifach-plus-System abgestuft. Die erfindungsgemässen Verbindungen zeigen im allgemeinen einen statistisch signifikanten plus- oder zweifach plus-Wert auf den Blutdruck, wenn der Wirkstoff intraperitoneal in einer Dosis von etwa 50 mg/kg verabreicht wird. Bei diesem Test ist 1-Methyl-3-[4-(2-furoyl)-piperazino]-6,7-dimethoxy-1,2,4-benzthiadiazin-1-oxid besonders wirksam und zeigt einen zweifach plus-Effekt bei einer Dosis von nur 2 mg/kg.

Manche der erfindungsgemässen Verbindungen haben entweder als solche oder in Form ihrer pharmazeutisch annehmbaren Additionssalze, z.B. des Hydrochlorids, nur eine beschränkte Löslichkeit in Wasser, was ihre adäquate Prüfung bei normotensiven Kaninchen verhindert, da dort die intravenöse Verabreichung angewandt wird und dabei der Flüssigkeitsmenge eine Grenze gesetzt ist, die in das Kaninchen injiziert werden kann. Bei ihrer Prüfung werden derartige schwer lösliche Verbindungen nicht als unwirksam, sondern als nicht geprüft aufgeführt. Ihre hypotensive Wirksamkeit wird dann an spontan hypertensiven Ratten bestimmt, wo es einfacher ist, schwer lösliche Verbindungen intraperitoneal zu verabreichen.