

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLmányi
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

176232

Bejelentés napja: 1978. III. 29. (EI-788)

Amerikai Egyesült Államok-beli elsőbbsége:
1977. III. 31. (783,125 sz.)

Közzététel napja: 1980. VII. 28.

Megjelent: 1981. VI. 30.

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 285/24

C 07 D 417/04

Feltalálók:

Dillard Robert Delane vegyész, Zionsville, Pavey Donald Eugene vegyész,
Bargersville,, Indiana, Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmas:

Eli Lilly and Company, Indianapolis,
Indiana, Amerikai Egyesült Államok

Eljárás 1-es helyzetben helyettesített 3-amino-1H-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-származékok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás vérnyomáscsökkentő hatású, 1-es helyzetben helyettesített 3-amino-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-származékok előállítására.

Az 1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid egyes származékai ismeretesek az irodalomból. Például a 3 936 977 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás említi az 1-fenil-(vagy helyettesített fenil)-4H-1,2,4-benzotiadiazin-származékokat, amelyek 3-as helyzetű szénatomjukhoz kapcsolódó nitrogénatomjukon különböző helyettesítőket viselhetnek, és ezenkívül a benzotiadiazin benzolgyűrűjén is helyettesítettek lehetnek, többek között alkoxicsoporttal is. Az említett szabadalmi leírás szerint ezen vegyületek nyugtatólag hatnak a központi idegrendszerre, és vizelethajtó hatásuk is van. A 3 957 769 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás megadja azon 1-fenil-(vagy helyettesített fenil)-3-amino-(vagy -alkil-amino- vagy -dialkil-amino)-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-származékok előállítását, amelyek benzolgyűrűjén adott esetben helyettesítők lehetnek, így többek között egy alkoxicsoport is lehet. Ezek a vegyületek is központi idegrendszeri nyugtatók és vizelethajtók. A szabadalmi leírás különösen előnyös vegyületeként említi a 7-metoxi-3-metilamino-1-fenil-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot és a 6-metoxi-3-metilamino-1-fenil-7-szulfamil-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot. A 3 933 805 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi leírás közli olyan 1-fenil-(vagy helyettesített fenil)-3-dialkilaminometil-1,2,4-benzotiadiazin-1-

2

-oxidok előállítási eljárását, amelyek benzotiadiazin-vázának benzolgyűrűjén metoxi-helyettesítő is lehet. E vegyületek a szabadalmi leírás szerint vérnyomáscsökkentő hatásúak. Stoss és Satzinger [Chem. Ber., 109, 2097 (1976)] előállította azon 1-fenil- és 1-metil-3-amino-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-származékokat, amelyek benzotiadiazin-vázának benzolgyűrűjén metilcsoport vagy klóratom van. Az említett cikk 1. és 2. táblázatában szerepel a benzotiadiazin-váz 3-as helyzetében levő iminocsoporton helyettesítőt tartalmazó származék is. Cohnen és Mahnke [Chem. Ber. 105, 757 (1972)] leírta az 1-fenil-3-metilaminometil-7-klór-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot, cikkükben e vegyület a 758. oldalon, 7jA jelzéssel szerepel. Az ezen utóbbi cikkben leírt vegyületeket a Librium-hoz hasonló vegyületek előállításának közti-termékeiként alkalmazták.

Az irodalomban eddig még sem általánosan, sem konkrétan nem írtak le az 1-es helyzetben helyettesített, 3-amino-6,7-(dimetoxi-, dietoxi- vagy metilén-dioxi)-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-származékokat.

A jelen találmány tárgya eljárás új, vérnyomáscsökkentő hatású, 1-es helyzetben helyettesített 3-amino-6,7-(dimetoxi-, dietoxi- vagy metilén-dioxi)-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidok előállítására. A találmány szerinti vegyületek vérnyomáscsökkentő hatása erősebb, mint a rokonszerkezetű, csak egy metoxicsoportot tartalmazó vegyületeké, és tovább növelik a klinikus orvosoknak kísérleti célokra rendelkezésre álló szerek választékát.

A találmány tárgya eljárás az I általános képletű, az 1-es helyzetben helyettesített 3-amino-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-származékoknak, valamint ezek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóinak az előállítására, ahol az I általános képletben

R¹ jelentése 1–3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy fenilcsoport,

R² és R³ jelentése külön-külön metoxi- vagy etoxi-csoport, vagy R² és R³ együtt metilén-di-oxi-csoportot jelent,

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy metoxicsop-

R⁵ jelentése hidrogénatom, vagy 1–5 szénato-

R⁶ jelentése 1–5 szénatomszámú alkilcsoport, vagy II általános képletű csoport, ahol a II általános képletben n jelentése 1 vagy 2, és m jelentése 0 vagy 1, és R⁷ jelentése

R⁵ és R⁶ jelentése együtt azon nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy adott esetben R⁸ csoporttal helyettesített piperidin-1-il-csoport, valamely, a 4-es helyzetben adott esetben R⁹ csoporttal helyettesített piperazin-1-il-csoport, a 4-es helyzetben adott esetben valamely R⁹ csoporttal helyettesített 1,4-diaza-ciklohept-1-il-csoport, vagy 4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il-csoport, ahol a piperidin-1-il-csoporton levő R⁸ helyettesítő jelentése a piperidin-gyűrű 3-as vagy 4-es helyzetében levő fenilcsoport, hidroxilcsoport, rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoport, benzoilcsoport, α-hidroxi-benzil-csoport, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-on-1-il-csoport vagy furán-2-karbonil-csoport és R⁹ jelentése 1–3 szénatomot tartalmazó rövidszénláncú alkilcsoport, fenilcsoport, egy III általános képletű csoport, ahol n jelentése a korábbi, benzoilcsoport vagy furán-2-karbonil-csoport,

és az jellemzi, hogy valamely IV általános képletű vegyületet – ahol R¹, R², R³ és R⁴ jelentése a fenti és X jelentése klór- vagy brómatom – valamely HNR⁵ R⁶ általános képletű vegyülettel – ahol R⁵ és R⁶ jelentése a fenti – reagáltatunk, majd a terméket szabad bázis, vagy valamely gyógyászatilag elfogadható savaddíciós só formájában kinyerjük.

A fent említett általános képletekben, ha R¹ vagy R⁹ jelentése 1–3 szénatomot tartalmazó rövidszénláncú alkilcsoport, akkor ez metil-, etil-, izopropil- vagy n-propil-csoport lehet. Ha R⁵ vagy R⁶ jelentése 1–5 szénatomot tartalmazó rövidszénláncú alkilcsoport, akkor ez az R¹-re fent megadott csoportok valamelyike, továbbá n-butil-, izobutil-, szekunder-butil-, n-amil-, izoamilcsoport, vagy valamely más, hasonló csoport lehet. Ha R⁸ jelentése rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoport, akkor az acetoxi-, propionoxi- vagy butiroxicsoport lehet.

A találmány szerinti előnyös vegyületek azon I általános képletű vegyületek, ahol R¹ jelentése 1–3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport és előnyösen

metilcsoport, R⁴ jelentése hidrogénatom, R² és R³ jelentése egyaránt metoxicsop-

A találmány szerinti vegyületek gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sói lehetnek szervesen savakkal, mint például sósavval, salétromsavval, foszforsavval, kénsavval, brómhidrogénsavval, jódhidrogénsavval, salétromossavval, foszforsavval, vagy más, hasonló savval képzett sók, vagy nem toxikus szerves savakkal, mint például alifás egy- vagy kétértékű karbonsavakkal, fenilcsoporttal helyettesített alkán-karbonsavakkal, hidroxilcsoporttal helyettesített alkán-karbonsavakkal, vagy alkán-dikarbonsavakkal, aromás savakkal, alifás vagy aromás szulfonsavakkal stb. képzett sók. Ilyen gyógyászatilag elfogadható sók például a szulfátok, piroszulfátok, hidrogén-szulfátok, szulfitok, hidrogén-szulfitok, nitrátok, foszfátok, monohidrogén-foszfátok, dihidrogén-foszfátok, metafoszfátok, pirofoszfátok, kloridok, bromidok, jodidok, fluoridok, acetátok, propionátok, dekanóatok, kaprilátok, akrilátok, formiátok, izobutirátok, kaprátok, heptanoátok, propiolátok, oxalátok, malonátok, szukcinátok, szuberátok, szebacátok, fumarátok, maleátok, mandelátok, butin-1,4-dioátok, hexin-1,6-dioátok, benzoátok, klór-benzoátok, metil-benzoátok, dinitro-benzoátok, hidroxibenzoátok, metoxi-benzoátok, ftalátok, tereftalátok, benzol-szulfonátok, toluol-szulfonátok, klór-benzol-szulfonátok, xilol-szulfonátok, fenil-acetátok, fenil-propionátok, fenil-butirátok, citrátok, laktátok, β-hidroxi-butirátok, glikollátok, malátok, tartarátok, metán-szulfonátok, propán-szulfonátok, naftalin-1-szulfonátok, naftalin-2-szulfonátok és hasonlóak.

A találmány szerinti vegyületek néhány jellemző képviselője például a következő:

1-etil-6,7-dietoxi-3-izoamilamino-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid,
1-metil-6,7-dimetoxi-3-[4'-(furán-2"-karbonil)-hexahidro-1H-1',4'-diazepin-1'-il]-1,2,4-benzotiadiazin-2-oxid,
1-metil-6,7-dimetoxi-3-(piperazin-1'-il)-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid.

A találmány szerinti vegyületeknek, akár önmagukban, akár valamely savaddíciós sójuk formájában, vérnyomáscsökkentő hatásuk van. Habár ezt a hatást laboratóriumi körülmények között mind normális vérnyomású, mind pedig eleve magas vérnyomású emlős állatokon ki lehet mutatni, e vegyületeket a normálisnál nagyobb vérnyomást mutató emlősök vérnyomásának csökkentésére fogják alkalmazni. Így a találmány tárgya továbbá módszer a normálisnál magasabb vérnyomást mutató, és kezelésre szoruló emlősök vérnyomásának oly módon való csökkentésére, hogy a találmány szerinti, I általános képletű vegyületeknek a vérnyomás csökkentéséhez elegendően nagy dózist alkalmazzuk. Különösen hatékony vérnyomáscsökkentő szerek a fentiekben említett előnyös vegyületek. Ezen vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóit természetesen ugyancsak használhatjuk magas vérnyomás kezelésére.

A találmány szerinti gyógykezelési módszer céljaira általában előnyös, ha valamely olyan gyógyszerkészítményt alkalmazzunk, amelyben a hatóanyag mellett

egy vagy több, a kiválasztott adagolási módnak megfelelő kísérőanyag is van. Az orális (szájon át történő) adagolásra szánt készítmények lehetnek szilárdak, mint például kapszulák, tabletták, pilulák, porok stb., vagy folyékony halmazállapotúak, mint például emulziók, oldatok, szuszpenziók, szirupok, főzetek stb., amelyek a szokásos kísérőanyagokat tartalmazzák. Szilárd halmazállapotú készítményekhez semleges anyagokat, mint például szacharózt, laktózt vagy keményítőt használhatunk kísérőanyagként, folyékony halmazállapotú készítmények alkalmas kísérőanyaga például a víz, ásványi olajok stb. Ha vizes oldatra van szükség, akkor jól használhatjuk a találmány szerinti vegyületek savaddíciós sóit. Mind a szilárd, mind a folyékony halmazállapotú gyógyszerformák tartalmazhatnak csúsztató-, nedvesítő-, emulgeáló- és szuszpendáló, konzerváló-, édesítő- vagy ízesítőszereket is.

Parenterális (a gyomor-béltraktust megkerülő) adagolás céljaira a találmány szerinti vegyületeket valamely steril, injektálható, folyékony halmazállapotú gyógyszerformában alkalmazzuk. Például intravénás vagy más injekciók céljára a találmány szerinti vegyületek valamely nem toxikus savval képzett, gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóinak izotóniás (a vérrel azonos ozmózisnyomású) só-oldattal készült oldatát használjuk. Általában előnyös a találmány szerint vegyületeket orális úton adagolni. Orális adagolás céljára megfelelő gyógyszerkészítmény az a — vérnyomáscsökkentő hatás kiváltására alkalmas dózisegység, amely ezen egységenként a találmány szerinti egy vagy több vegyület körülbelül 0,01 mg és körülbelül 100 mg közötti mennyiséget tartalmazza.

A találmány szerinti vegyületeket az A reakciósémán feltüntetett módon állítjuk elő, ahol a reakciósémán található általános képletű vegyületekben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 és R^6 jelentése a fenti és X jelentése klór- vagy brómatom.

A találmány szerinti eljárás egyik előnyös kivitelezési változata szerint az A reakcióséma értelmében a következőképpen járunk el:

Valamely, megfelelően helyettesített V általános képletű o-bróm-nitro-benzol-származékot valamely R^1SH általános képletű merkaptánnal reagáltatunk, és így a megfelelő VI általános képletű o-[alkil- (vagy fenil)-merkaptó]-nitro-benzol-származékká alakítjuk. E vegyület nitrocsoportját például ón és sósav, vagy valamely más alkalmas redukálószer segítségével redukáljuk, és így a VII általános képletű o-[alkil- (vagy aril)-merkaptó]-anilint nyerjük. Az ily módon előállított aminovegyületet dimetil-anilin (DMA) jelenlétében foszgénnel reagáltatva a megfelelő, VII általános képletű izocianáthoz jutunk, amelynek valamely szekunder aminnal, például pirrolidinnel (vagy dietil-aminnal) végbemenő reakciója a IX általános képletű helyettesített karbamid-származékot szolgáltatja. Ezen karbamid-származék peroxidál végzett oxidációja útján a X általános képletű szulfoxidhoz jutunk. A szulfoxidot O-mezitilén-szulfonil-hidroxil-aminnal (O—MSH) reagáltatva a megfelelő, XI általános képletű helyettesített szulfoximin-származékot nyerjük. Melegítés hatására a vegyület gyűrűzárási reakcióban a XII általános képletű

3-oxo-benzotiadiazin-1-oxidá alakul. Klórozó- vagy brómozószerekkel, mint például foszfor-oxidkloriddal vagy foszfor-oxibromiddal kezelve a XII általános képletű vegyületet a IV általános képletű, helyettesített 3-(klór- vagy bróm)-benzotiadiazin-1-oxid-származékká alakítjuk. Ezen vegyület reakcióképes klór- vagy brómatomja készségesen reagál valamely HNR^5R^6 általános képletű primer vagy szekunder aminnal, és így nyerjük a találmány szerinti I általános képletű vegyületet. Az aminolízis műveletét acetonitrilben, rövidszénláncú alkoholokban, klórozott szénhidrogénekben, tetrahydro-furánban, dioxánban, 1,2-dimetoxi-etánban, vagy valamely más, alkalmas oldószerben, 20 °C és 120 °C közötti hőmérsékleten, és előnyösen acetonitrilben mint oldószerben, a reakcióelegy forráspontján hajtjuk végre.

Az 1-es helyzetben helyettesített 1,2,4-benzotiadiazin-oxid-vázat tartalmazó vegyületekben, beleértve mind a találmány szerinti I általános képletű vegyületeket, mind pedig az előállításukra szolgáló köztitermékeket, van egy aszimmetria-centrum, mégpedig a négy különböző csoporthoz, köztük az oxidcsoporthoz kapcsolódó tetragonális kénatom. A köztitermékként használt szulfoximid-származékokban szintén van egy tetragonális, aszimmetrikus kénatom, ezért ezek a vegyületek is királisak (tartalmaznak egy aszimmetria-centrumot). Az említett királis vegyületeket a szokásos módon választjuk szét optikailag aktív enantiomerjeikre.

A fenti reakciósémában szereplő XI, XII, IV és I általános képletek a bennük előforduló királis kénatom szerinti mindkét enantiomert jelképezik. Nem ismeretes, hogy csak az egyik, vagy mindkét enantiomer rendelkezik-e vérnyomáscsökkentő hatással (lásd I. táblázat), és az egy vagy több aktív enantiomert tartalmazó racémátok ugyancsak alkalmazhatók vérnyomáscsökkentő szerként.

A találmány szerinti eljárást a továbbiakban, a találmány oltalmi körének szűkítése nélkül, példákkal szemléltetjük.

1. példa

45 3-Brómi-4-nitro-veratrol

750 ml 1,42-es fajsúlyú salétromsavhoz kevertetés közben, 40 perc alatt hozzásepegtetünk 100 g 4-bróm-veratrolt, miközben az elegy hőmérsékletét külső hűtéssel, egy etanol-jég-elegyet tartalmazó hűtőfürdő segítségével, -8 °C és -4 °C közötti értéken tartjuk. A becsepegtetés után, továbbra is hűtés mellett, az elegyet még 10 percen át kevertetjük, majd 2500 ml vízzel hígítjuk. A kivált csapadékot kiszűrjük, vízzel kimossuk, majd körülbelül 2,5 liter etanolból átkristályosítjuk, ily módon a világos-sárga színű 3-bróm-4-nitro-veratrolt nyerjük, op.: 120–122 °C, hozam: 83,4 g.

60 Analízis:

számított:	C = 36,67%,	H = 3,08%,
	N = 5,34%,	
talált:	C = 36,44%,	H = 3,05%,
	N = 5,97%.	

2. példa

3-Metiltio-4-nitro-veratrol

21 g kálium-karbonát, 25 g metil-merkaptán és 30 ml etanol elegyét jeges vizes fürdőben hűtjük, és hozzáadunk 33,5 g 3-bróm-4-nitro-veratrolt. A reakcióelegyet 1 órán át hűtés mellett kevertetjük, majd engedjük szobahőmérsékletre melegedni, és további 24 órán át kevertetjük. Utána 3 liter vizet adunk hozzá, és a kivált 3-metiltio-4-nitro-veratrolt kiszűrjük. Ezt a nyersteget benzol és etanol elegyéből átkristályosítjuk, így módon sárga, kristályos anyagot nyerünk, op.: 137–140 °C, hozam: 22,8 g.

Analízis:

számított: C = 47,15%, H = 4,84%,
N = 6,11%,
talált: C = 47,38%, H = 4,97%,
N = 6,16%.

Az anyalúgból további 3,1 g 3-metiltio-4-nitro-veratrolt nyerhetünk ki.

3. példa

2-Metiltio-4,5-dimetoxi-anilin [a] módszer]

107,1 g, 200 mesh átmérőjű részecskékből álló fém ón, 330 ml jégcet és 50 ml 12 normál vizes sósav-oldat elegyéhez négy részletben, összesen 20 perc alatt hozzáadagolunk 68,7 g 3-metiltio-4-nitro-veratrolt. Utána 105 °C-ra emeljük az elegy hőmérsékletét, majd 10 perc alatt további 300 ml 12 normál vizes sósav-oldatot adunk hozzá. A reakcióelegy hőmérsékletét körülbelül másfél órán át 100–105 °C-on tartjuk, majd jeges-vizes fürdőben hűtjük, 50%-os vizes nátrium-hidroxid-oldattal erősen meglúgosítjuk, és az elegy térfogatára számított ötszörös térfogatú vízzel hígítjuk. Háromszor 2–2 liter dietil-éterrel kirázzuk az elegyet, a dietil-éteres oldatokat egyesítjük, megszáritjuk, majd a dietil-étert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékot benzol és hexán elegyéből átkristályosítva 2-metiltio-4,5-dimetoxi-anilinhez jutunk, op.: 72–74 °C, hozam: 37 g.

Az anyalúgokból további 10 g terméket nyerhetünk ki.

Analízis:

számított: C = 54,25%, H = 6,58%,
N = 7,03%,
talált: C = 54,13%, H = 6,58%,
N = 7,05%.

4. példa

2-Metiltio-4,5-dimetoxi-anilin [b] módszer]

68,7 g 3-metiltio-4-nitro-veratrol, 261 g nátrium-ditionit, 1500 ml etanol és 2250 ml víz elegyét egy órán át forraljuk, majd lehűtjük. A reakcióelegyet

kálium-karbonáttal meglúgosítjuk, majd csökkentett nyomáson eredeti térfogatának körülbelül felére betöményítjük. A betöményített vizes oldatot kétszer 2–2 liter dietil-éterrel kirázzuk, az egyesített dietil-éteres oldatokat megszáritjuk, a dietil-étert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a szilárd maradékot benzol és hexán elegyéből átkristályosítjuk. Op.: 69–72 °C, hozam: 33,6 g.

5. példa

N-(Pirrolidin-1'-il-karbonil)-2-metiltio-4,5-dimetoxi-anilin

15

58,1 g N,N-dimetil-anilin 500 ml toluollal készült, jeges-vizes fürdővel körülbelül 0 °C hőmérsékletre hűtött oldatához gyorsan hozzáadjuk 24 g foszgén toluolos oldatát. Az elegyet körülbelül 5 percig kevertetjük, majd hűtés és kevertetés közben, körülbelül félóra alatt hozzácepegtetjük 39,8 g 2-metiltio-4,5-dimetoxi-anilin 350 ml toluollal készített oldatát. Utána hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni az elegyet, majd további 4 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Utána az oldatlan részeket kiszűrjük, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékként nyert sűrű olajat feloldjuk 1 liter acetonitrilben, és 50 ml pirrolidint adunk hozzá. Az elegyet körülbelül 24 órán át kevertetjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékként nyert olajat feloldjuk 1 liter metilén-kloridban, az oldatot kétszer 5%-os vizes sósav-oldattal, majd egyszer vízzel mossuk, megszáritjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A szilárd maradékot benzol és hexán elegyéből átkristályosítva kristályos N-(pirrolidin-1'-il-karbonil)-4,5-dimetoxi-anilint nyerünk, op.: 141–143 °C, hozam: 91%.

Analízis:

számított: C = 56,74%, H = 6,80%,
N = 9,45%,
talált: C = 56,73%, H = 6,52%,
N = 9,77%.

6. példa

50 N-(Pirrolidin-1'-il-karbonil)-2-metilszulfonil-4,5-dimetoxi-anilin

52 g N-(pirrolidin-1'-il-karbonil)-2-metiltio-4,5-dimetoxi-anilin, 19,8 ml 31%-os vizes hidrogén-peroxid-oldat és 1 liter jégcet elegyét körülbelül 20 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Utána az oldószereket csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékként nyert viaszszerű anyagot feloldjuk 1 liter metilén-kloridban, majd az oldatot kétszer vízzel mossuk, és megszáritjuk. A metilén-kloridot csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, majd a maradékot benzol és hexán elegyéből átkristályosítva N-(pirrolidin-1'-il-karbonil)-2-metilszulfonil-4,5-dimetoxi-anilint nyerünk, op.: 124–127 °C, hozam: 80%.

Analízis:

számított: C = 53,83%, H = 6,45%,
N = 8,97%,
talált: C = 53,90%, H = 6,34%,
N = 8,89%.

7. példa

S-Metil-S-[2'-(pirrolidin-1"-il-karbonil-amino)-4',5'-dimetoxi-fenil]-szulfoximin

51,7 g N-(pirrolidin-1'-il-karbonil)-2-metilszulfonil-4,5-dimetoxi-anilin, 0,48 mól O-metizilén-szulfonil-hidroxil-amin /amelyet Tamura és munkatársai módszerével [J. Org. Chem. 38, 1239 (1973)] állítunk elő/ és 1 liter acetonitril elegyét 48 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük. Utána az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékot feloldjuk 2 liter metilén-kloridban. Ezt az oldatot 1500 ml víz és 200 ml 14 normál vizes ammónium-hidroxid-oldat hűtött elegyével kirázzuk, majd vízzel mossuk, és megszáritjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. Ily módon kristályos S-metil-S-[2'-(pirrolidin-1"-il-karbonil-amino)-4',5'-dimetoxi-fenil]-szulfoximint nyerünk, op.: 312–314 °C, hozam: 70%.

Analízis:

számított: C = 51,36%, H = 6,47%,
N = 12,83%,
talált: C = 51,16%, H = 6,72%,
N = 12,75%.

8. példa

1-Metil-6,7-dimetoxi-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-on-1-oxid [a] módszer]

42,8 g S-metil-S-[2'-(pirrolidin-1"-il-karbonil-amino)-4',5'-dimetoxi-fenil]-szulfoximin és 1 liter bróm-benzol elegyét három órán át forraljuk, majd lehűtjük. A kivált csapadékot kiszűrjük, majd feloldjuk 700 ml kloroformban. Lehűtés során kristályos formában kiválik az 1-metil-6,7-dimetoxi-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-on-1-oxid. Op.: 326–328 °C, hozam: 91%.

Analízis:

számított: C = 46,87%, H = 4,72%,
N = 10,93%,
talált: C = 46,63%, H = 4,61%,
N = 10,63%.

9. példa

1-Metil-6,7-dimetoxi-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-on-1-oxid [b] módszer]

Az 5–8. példában leírt módon járunk el, azzal az eltéréssel, hogy a 2-metiltio-4,5-dimetoxi-anilinból és foszfénből N,N-dimetil-anilin jelenlétében nyert 2-metiltio-4,5-dimetoxi-fenil-izocianátot dietil-ammóniummal reagáltatjuk. Az ily módon nyert N-(2'-metiltio-4'

5'-dimetoxi-fenil)-N',N'-dietil-karbamidot hidrogén-peroxiddal N-(2'-metilszulfonil-4',5'-dimetoxi-fenil)-N',N'-dietil-karbamidra oxidáljuk. Ezt a terméket O-metizilén-szulfonil-hidroxil-ammóniummal reagáltatva az S-metil-S-[2'-(dietil-amino-karbonil-amino)-4',5'-dimetoxi-fenil]-szulfoximinhez jutunk. Ezen szulfoximin melegítése útján nyerjük az 1-metil-6,7-dimetoxi-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-on-1-oxidot, op.: 333–335 °C, hozam: 59% (a 2-metiltio-4,5-dimetoxi-anilinre számítva).

10. példa

15 1-Metil-3-amino-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-származékok

2,6 g 1-metil-6,7-dimetoxi-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-on-1-oxid, 25 ml foszfor-oxiklorid és 0,5 ml víz elegyét körülbelül 3 órán át forraljuk, majd kevertetés közben 200 g jégre öntjük. A vizes elegyet kloroformmal kirázzuk, a kloroformos oldatot megszáritjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A barna színű, szilárd anyag formájában nyert 1-metil-3-klór-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot feloldjuk 100 ml acetonitrilben, és hozzáadunk 5 g 4-fenil-piperidint. Az elegyet körülbelül 20 órán át forraljuk, majd az illékony összetevőket csökkentett nyomáson ledesztilláljuk. A maradékként nyert szilárd 1-metil-3-(4'-fenil-piperidin-1'-il)-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot feloldjuk 1 liter metilén-kloridban, az oldatot vizes kálium-karbonát-oldattal mossuk, megszáritjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, ily módon kristályos terméket nyerünk.

E vegyület sósavas sóját etanolos sósav-oldat segítségével készíthetjük el, ily módon az 1-metil-3-(4'-fenil-piperidin-1'-il)-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-hidrokloridot 55%-os hozammal nyerjük, op.: 216–218 °C.

Analízis:

számított: C = 57,85%, H = 6,01%,
N = 9,64%,
talált: C = 57,62%, H = 5,79%,
N = 9,94%.

A fent leírt módon eljárva, de 4-fenil-piperidin helyett más aminokat használva állítjuk elő az I. táblázatban megadott 3-amino-származékokat. A táblázat 1. oszlopában találjuk az aminocsoport helyettesítőjét, a 2. oszlopban az op.-adatokat, a 3–5. oszlopban az elemi analízis számított szén-, hidrogén- és nitrogén-értékeit, és a 6–8. oszlopban a talált értékeket.

A találmány szerinti vegyületeknek, beleértve a 10. példában leírt és az I. táblázatban megadott fizikai adatokkal jellemezhető vegyületeket is, vérnyomáscsökkentő hatásuk van. E hatásuk abban nyilvánul meg, hogy képesek normális vérnyomású nyulak vérnyomását csökkenteni. A méréseket a következőképpen végeztük:

Körülbelül 2,5–3,5 kg testsúlyú him albínó nyulakat használtunk. Az állatok artériájába a kísérlet alatt

végig bennlévő kanült helyeztünk a következő módon: Szekobarbitállal (30 mg/kg i.v.) érzéstelenítettük az állatot, és a linea alba mentén bemetszést végeztünk, körülbelül a hasi aorta elágazásának magasságában. Tygonból készült kanült helyeztünk az aortába az elágazási pontjában, és úgy rögzítettük, hogy a kanül vége a veseartériához képest disztális (távoleső) helyzetben legyen. A kanül végét meghurkoltuk, rögzítettük a hátsó hasfalhoz, átvezettük az izomfalon, és a bőr alatt végigvezetve az állat tarkóján vezettük ki. A kanült heparin-oldattal (1000 egység/ml) töltöttük fel, és amikor nem használtuk, akkor a végét bedugaszoltuk.

Az ily módon előkészített nyulak szisztolés, diasztolés és átlagos vérnyomását közvetlenül regisztráltuk. A vizsgálati anyagokat előre meghatározott dózisszinten, 0,2 mg/kg injekciós térfogatban a fő füli vénába adtuk. A vérnyomás regisztrálása közben 0,01 ml/perc sebességgel, egy Harvard Apparatus infúziós szivattyú segítségével heparint vezettünk be a

kanülbe. Ez két célt szolgált: biztosította, hogy a regisztrálás idején ne keletkezessen vérrög, másrészt a vérnyomás regisztrálásánál stabilabb alapvonal kialakulásához vezetett.

A kontroll időtartam félórával azután kezdődött, hogy az állatokat elhelyeztük a ketrecekben. A kontroll értékeket a félórás „hozzászokási” idő elteltével olvastuk le. Ezután intravénásan beadtuk a vizsgálati anyagot, és azt követően 120 percen át meghatározott időnként leolvastuk a vérnyomás-értékeket. A kapott értékeket a Student-féle t-tesztel analizáltuk.

Az alább következő I. táblázat 9. oszlopában megadtuk az 1. oszlopban megadott helyettesítőt tartalmazó XIII általános képletű vegyületeknek azon legalacsonyabb dózis-értékeit (mg/kg testsúly egységekben), amelyek már statisztikusan szignifikáns vérnyomáscsökkenést idéztek elő a kísérleti nyulakon.

I. táblázat

Általános képlet: XIII

R	Op., °C	C	számított H	Analízis		talált H	N	Vérnyomás- csökkentő dózis
				N	C			
Metil-amino- -csoport	216–218	43,21	5,27	13,74	43,24	5,53	13,87	0,08
Izopropil- -amino- -csoport	226–228	46,77	6,04	12,59	46,53	5,97	12,30	2,5
N-Butil- -amino- -csoport	212–214	48,34	6,37	12,08	48,12	6,13	11,93	1,25
Fenil-amino- -csoport	245–247	52,24	4,93	11,42	52,22	4,73	11,17	0,5
Benzil-amino- -csoport	205–207	53,61	5,03	11,03	53,46	5,14	10,97	1,25
β -Fenil-etil- -amino-csoport	234–236	54,61	5,60	10,61	54,33	5,7	10,69	1,25
β -(o-Anizil- -oxi)-etil- -amino- -csoport	200–202	51,64	5,47	9,51	51,37	5,42	9,21	5,0
Dimetil- -amino- -csoport	234–236	45,07	5,67	13,14	45,35	5,45	12,95	0,125
Dietil- -amino- -csoport	210–212	48,34	6,37	12,08	48,31	6,10	11,84	0,04
Di-(n-propil)- -amino- -csoport	110–112	51,12	6,97	11,18	51,35	6,81	11,28	5,0

I. táblázat folytatása

R	Op., °C	C	számított H	Analízis		talált H	N	Vérnyomás- csökkentő dózis
				N	C			
Piperidin-1- -il-csoport	210–213	50,06	6,16	11,68	49,98	6,50	12,04	0,625
4-Fenil-pipe- ridin-1-il- -csoport	216–218	57,85	6,01	9,64	57,62	5,79	9,94	0,16
4-(α -Hidroxi- -benzil)-pi- peridin-1-il- -csoport	232–234	57,70	6,06	9,02	56,48	5,96	8,76	0,04
4-(2',3'-dihidro- -1H-benzimidazol- -2'-on-1'-il)- -piperidin-1-il- -csoport	243–245	53,71	5,33	14,23	53,44	5,66	13,98	1,25
4-Metil-pipera- zin-1-il- -csoport	235–237	43,69	6,08	13,62	43,48	6,46	13,05	5,0
4-Fenil-pipe- zarin-1-il- -csoport	186–188	50,73	5,54	11,84	50,25	5,40	11,54	0,3125
4-Benzil- -piperazin-1- -il-csoport	243–245	51,74	5,99	11,49	52,14	6,34	11,40	5,0
4-Benzoil- -piperazin-1- -il-csoport	208–210	54,25	5,42	12,05	54,42	5,33	11,94	0,0312
4-(Furán-2'- -karbonil)- -piperazin-1- -il-csoport	242–245	50,16	5,10	12,32	50,12	5,33	12,42	0,008
4-(Furán-2'- -karbonil)- -1,4-diaza- -ciklohept- -1-il- -csoport	206–208	51,22	5,37	11,95	51,45	5,66	11,68	0,025
4-Hidroxi- -piperidin-1- -il-csoport	209–210	47,93	5,90	11,18	48,16	6,08	11,25	0,625
4-Benzoil- -piperidin- -1-il- -csoport	220–222	56,95	5,65	9,00	56,72	5,88	8,88	x
4-Hidroxi-4- -fenil-pipe- ridin-1-il- -csoport	222–224	55,81	5,80	9,30	55,62	5,74	9,20	x

I táblázat folytatása

R	Op., °C	C	számított H	Analízis		talált H	N	Vérnyomás csökkentő dózis
				N	C			
3-Hidroxi- piperidin-1- il-csoport	162–168	47,93	5,90	11,18	47,77	5,72	10,94	x
4-Acetoxi- piperidin-1- il-csoport	210–212	48,86	5,79	10,05	48,83	5,79	9,89	x

^x Normális vérnyomású nyulakon nem vizsgáltuk, eleve magas vérnyomású patkányokon aktív volt.

A 10. példában leírt módon előállított valamennyi vegyület 1-metil-6,7-dimetoxi-származék. Az 1-es helyzetben metilcsoporttól eltérő helyettesítőt tartalmazó I általános képletű vegyületeknek a 10. példában leírt módon való előállítását a 11. példa szemlélteti.

11. példa

1-es helyzetben helyettesített 3-(helyettesített amino)-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-származékok

3-Bróm-4-nitro-veratrolt a 2. példában leírt módon fenil-merkaptánnal, etil-merkaptánnal, illetve izopropil-merkaptánnal reagáltatva nyerjük a következő vegyületeket:

3-Feniltio-4-nitro-veratrol,
op.: 110–112 °C,
Analízis:

számított: C = 57,72%, H = 4,50%,
N = 4,81%,
talált: C = 57,83%, H = 4,80%,
N = 5,15%.

3-Etiltio-4-nitro-veratrol,
op.: 145–147 °C,
Analízis:

számított: C = 49,37%, H = 5,39%,
N = 5,76%,
talált: C = 49,15%, H = 5,52%,
N = 5,62%.

3-Izopropiltio-4-nitro-veratrol,
op.: 107–109 °C,
Analízis:

számított: C = 51,35%, H = 5,88%,
N = 5,44%,
talált: C = 51,16%, H = 5,64%,
N = 5,45%.

A fenti vegyületek nitrocsoportját a 3. példában leírt módon aminocsoporttá redukálva a következő vegyületekhez jutunk:

2-Feniltio-4,5-dimetoxi-anilin,
op.: 70–74 °C,
Analízis:

számított: C = 69,34%, H = 5,79%,
N = 5,36%,
talált: C = 69,18%, H = 6,06%,
N = 5,42%.

2-Etiltio-4,5-dimetoxi-anilin,
fp.: 104–113 °C/0,05 Hgmm,
Analízis:

számított: C = 56,31%, H = 7,09%,
N = 6,57%,
talált: C = 56,03%, H = 5,89%,
N = 6,53%.

2-Izopropiltio-4,5-dimetoxi-anilin,
fp.: 106–111 °C/0,05 Hgmm,
Analízis:

számított: C = 58,12%, H = 7,54%,
N = 6,16%,
talált: C = 58,30%, H = 7,82%,
N = 6,08%.

A fenti anilin-származékokat az 5. példában leírt módon, N,N-dimetil-anilin jelenlétében foszgénrel reagáltatva a megfelelő izocianátokhoz jutunk, amely utóbbiak dietil-aminnal a megfelelő dietil-karbamid-származékokhoz vezetnek. A karbamid-származékokat először hidrogén-peroxiddal, majd O-mezitilén-szulfonil-hidroxil-aminnal reagáltatva nyerjük az S-helyettesített-S-[2'-(dietil-amino-karbonil-amino)-4'-5'-dimetoxi-fenil]-szulfoximin-származékokat, amelyeket hevítve, gyűrűzárási reakcióban az alábbi 1-helyettesített-6,7-dimetoxi-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-on-1-oxid-származékokat nyerjük.

1-Fenil-6,7-dimetoxi-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-on-1-oxid, op.: 245–247 °C,
Analízis:

számított: C = 56,59%, H = 4,43%,
N = 8,80%,
talált: C = 56,83%, H = 4,69%,
N = 8,55%.

1-Etil-6,7-dimetoxi-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-on-1-oxid, op.: 284–286 °C,
Analízis:

számított: C = 48,44%, H = 5,22%,
N = 10,36%,
talált: C = 49,08%, H = 5,10%,
N = 10,41%.

1-Izopropil-6,7-dimetoxi-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-on-1-oxid, op.: 253–255 °C,
Analízis:

számított: C = 50,69%, H = 5,67%,
N = 9,85%,
talált: C = 50,79%, H = 5,74%,
N = 9,91%.

A 3-oxo-származékokat foszfor-oxikloriddal reagáltatva a megfelelő 3-klór-származékok keletkeznek, amelyek 4-(furán-2'-karbonil)-piperazinnal lejátszódó reakciója a következő vegyületekhez vezet:

1-Fenil-3-[4'-(furán-2''-karbonil)-piperazin-1'-il]-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-hidroklorid, op.: 235–237 °C,
Analízis:

számított: C = 55,76%, H = 4,87%,
N = 10,84%,
talált: C = 55,66%, H = 5,19%,
N = 10,60%.

1-Etil-3-[4'-(furán-2''-karbonil)-piperazin-1'-il]-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-hidroklorid, op.: 216–218 °C,
Analízis:

számított: C = 51,22%, H = 5,37%,
N = 11,95%,
talált: C = 51,17%, H = 5,28%,
N = 11,68%.

1-Izopropil-3-[4'-(furán-2''-karbonil)-piperazin-1'-il]-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-hidroklorid, op.: 210–212 °C,
Analízis:

számított: C = 52,22%, H = 5,63%,
N = 11,60%,
talált: C = 51,94%, H = 5,90%,
N = 11,51%.

A benzotiadiazin-váz 6-os és 7-es helyzetében a metoxicsoporttól eltérő helyettesítőket, például 6,7-dietoxi-helyettesítőt, vagy 6,7-metilén-dioxi-csoportot tartalmazó vegyületeket olyan kiindulási anyagok felhasználásával állítunk elő, amelyekben az említett csoportok már eleve benne vannak, mint például a következő példában:

12. példa

3-as, 6-os és 7-es helyzetben helyettesített 1-metil-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-származékok előállítása:

5 3,4-Dietoxi-bróm-benzolt és 3,4-metiléndioxi-bróm-benzolt az 1. példában leírt módon nitrálva nyerjük a megfelelő 6-nitro-származékokat. Ezeket a 2. példában leírt módon metil-merkaptánnal reagáltatva nyerjük a következő vegyületeket:

2-Metiltio-4,5-dietoxi-nitrobenzol, op.: 105–108 °C,
Analízis:

15 számított: C = 51,35%, H = 5,88%,
N = 5,44%,
talált: C = 51,37%, H = 6,10%,
N = 5,67%.

2-Metiltio-4,5-metiléndioxi-nitrobenzol, op.: 195–199 °C,
Analízis:

25 számított: C = 45,07%, H = 3,31%,
N = 6,57%,
talált: C = 45,20%, H = 3,06%,
N = 6,53%.

30 Ezen nitro-vegyületeket a 3. példában leírt módon redukálva nyerjük a következő anilin-származékokat:

35 2-Metiltio-4,5-dietoxi-anilin, fp.: 112–115 °C/0,02 Hgmm,
Analízis:

40 számított: C = 58,12%, H = 7,54%,
N = 6,16%,
talált: C = 57,99%, H = 7,46%,
N = 5,91%.

45 2-Metiltio-4,5-metiléndioxi-anilin, fp.: 140–145 °C/3,0 Hgmm,
Analízis:

50 számított: C = 52,44%, H = 4,95%,
N = 7,64%,
talált: C = 52,33%, H = 4,69%,
N = 7,40%.

55 A két anilin-származékból kiindulva és az 5., 6. és 7. példában leírt műveleteket elvégezve a következő két vegyületet nyerjük:

1-Metil-6,7-dietoxi-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-on-1-oxid, op.: 282–285 °C,
Analízis:

számított: C = 50,69%, H = 5,67%,
N = 9,85%,
talált: C = 50,67%, H = 5,43%,
N = 9,87%.

1-Metil-6,7-metiléndioxi-4H-1,2,4-benzotiadiazin-3-on-1-oxid, op.: 338–344 °C,
Analízis:

számított: C = 45,00%, H = 3,36%,
N = 11,66%,
talált: C = 45,27%, H = 3,44%,
N = 11,87%.

A fenti két oxo-származékot foszfor-oxikloriddal reagáltatjuk, és így módon a megfelelő 3-klór-származékokhoz jutunk, amelyek dietil-aminnal, illetve 4-(furán-2'-karbonil)-piperazinnal a következő vegyületeket szolgáltatják:

1-Metil-3-dietilamino-6,7-dietoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-hidroklorid,
op.: 172–174 °C,
Analízis:

számított: C = 51,12%, H = 6,97%,
N = 11,18%,
talált: C = 50,91%, H = 7,16%,
N = 11,07%.

1-Metil-3-[4'-(furán-2''-karbonil)-piperazin-1'-il]-6,7-dietoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-hidroklorid, op.: 243–245 °C,
Analízis:

számított: C = 52,22%, H = 5,63%,
N = 11,60%,
talált: C = 52,14%, H = 5,73%,
N = 11,38%.

1-Metil-3-dietilamino-6,7-metiléndioxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-hidroklorid,
op.: 216–217 °C,
Analízis:

számított: C = 47,06%, H = 5,47%,
N = 12,66%,
talált: C = 47,33%, H = 5,41%,
N = 12,73%.

1-Metil-3-[4'-(furán-2''-karbonil)-piperazin-1'-il]-6,7-metiléndioxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-hidroklorid,
op.: 242–245 °C,
Analízis:

számított: C = 49,26%, H = 4,36%,
N = 12,77%,
talált: C = 49,50%, H = 4,44%,
N = 12,78%.

2,3,4-Trimetoxi-6-nitro-bróm-benzolból kiindulva és a fenti példákban leírt módon eljárva állítjuk elő az 1-metil-3-[4'-(furán-2''-karbonil)-piperazin-1'-il]-6,7,8-trimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-hidrokloridot, op.: 130–132 °C.

Analízis:

számított: C = 49,53%, H = 5,20%,
N = 11,55%,
talált: C = 49,30%, H = 5,22%,
N = 11,28%.

13. példa

A találmány szerinti vegyületek sóinak előállítása

A találmány szerinti vegyületek szabad bázisaiból oly módon készítünk sókat, hogy a szabad bázist feloldjuk dietil-éterben, és valamely alkalmas, nem-toxikus sav, például maleinsav egy egyenértéknyi mennyiségét adjuk hozzá, ugyancsak dietiléteres oldatban. A keletkező só, például ebben az esetben a maleát, dietiléterben nem oldódik, kiválik az elegyből, és így kiszűrhető.

Egy másik módszer szerint az amin-bázist feloldjuk az etanolban, és valamely sav, például kénsav egy egyenértéknyi mennyiségét adjuk hozzá etanolos oldat formájában. Ebben az esetben a keletkező só oldódik az elegyben, ilyenkor oly módon nyerjük ki a sót, hogy csökkentett nyomáson ledesztáljuk az oldószert. A fent leírt módszerekkel állíthatjuk elő például a hidrokloridokat, hidrobromidokat, foszfátokat, hidrogén-foszfátokat, dihidrogén-foszfátokat, acetátokat, szukcinátokat, tartarátokat, nitrátokat, benzoátokat és p-toluol-szulfonátokat.

A találmány szerinti vegyületek nemcsak normális vérnyomású emlősök, hanem magas vérnyomású emlősök, nevezetesen eleve magas vérnyomású patkányok vérnyomását is képesek csökkenteni. Ilyen patkányok a kereskedelembe vásárolhatók. A találmány szerinti vegyületek vizsgálatára egy-egy vegyület egy-egy adott dózisának hatását 4–4 ilyen, eleve magas vérnyomású patkányon mértük ki. Minden egyes állat egyben kontrollként is szolgált a rajta végzett mérésekhez. Az állatok vérnyomását a Terrence T. Yen és munkatársai [Lilly Research Laboratories, Indianapolis] által kidolgozott közvetett módszerrel a következőképpen mértük: egy, az állat farkára illesztett, felfújható mandzsetta segítségével automatikusan mértük az állat vérnyomását. Körülbelül 300 Hgmm nyomásra fűjtük fel a mandzsettát, majd 11 másodperc alatt 0 Hgmm nyomásra engedjük le. A vérnyomást automatikusan regisztráltuk. A kísérleti anyagok hatásának mérésekor megmértük az állatok szisztolés vérnyomását közvetlenül a vizsgálandó vegyület beadása után, majd egy óra múlva megint. A megfigyelt vérnyomáscsökkenés mértéke szerint az adott anyag hatását egy, két vagy három „plusz” jellel jelöltük. A találmány szerinti vegyületek körülbelül 50 mg/kg intraperitoneális dózisban adagolva általában egy vagy két „plusz” jellel jellemezhető vérnyomáscsökkentő hatást fejtenek ki. A fenti módon mérve az 1-metil-3-[4'-(furán-2''-karbonil)-piperazin-1'-il]-6,7-dietoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid különösen aktívnak bizonyult, már 2 mg/kg-os dózisszinten két „plusz” jellel jellemezhető hatást mutatott.

A találmány szerinti vegyületek közül néhány, akár bázis, akár valamely gyógyászatilag elfogadható savval képzett savaddíciós sója formájában kevéssé oldódik vízben, és így nem lehet ezeket normális vérnyomású nyulakon megfelelően vizsgálni. A vizsgálat során ugyanis intravénás úton adagoljuk a nyulaknak a kísérleti anyagot, viszont csak korlátozott mennyiségű folyadékot adhatunk be ezen az úton az állatoknak. Az ilyen vegyületeket nem hatástalannak,

hanem „nem-vizsgált”-nak tüntettük fel, és vérnyomáscsökkentő hatásukat később eleve magas vérnyomású patkányokon határoztuk meg. Ezeknek az állatoknak ugyanis könnyebb intraperitoneális úton akár oldhatatlan anyagokat is beadni.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás az I általános képletű, 1-es helyzetben helyettesített 3-amino-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-származékok, valamint ezek gyógyászatilag elfogadható savakkal képzett savaddíciós sói előállítására, ahol az I általános képletben

- R^1 jelentése 1–3 szénatomot tartalmazó alkilcsoport vagy fenilcsoport,
 R^2 és R^3 jelentése külön-külön metoxi- vagy etoxi-csoport, vagy R^2 és R^3 együtt metilén-dioxi-csoportot jelent,
 R^4 jelentése hidrogénatom vagy metoxicsoport,
 R^5 jelentése hidrogénatom, vagy 1–5 szénatomot tartalmazó alkilcsoport,
 R^6 jelentése 1–5 szénatomszámú alkilcsoport, vagy II általános képletű csoport, ahol a II általános képletben n jelentése 1 vagy 2, és m jelentése 0 vagy 1, és R^7 jelentése hidrogénatom, továbbá metil-, etil-, metoxi- vagy etoxi-csoport, vagy
 R^5 és R^6 jelentése együtt azo- nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, egy adott esetben R^8 csoporttal helyettesített piperidin-1-il-csoport, a 4-es helyzetben adott esetben valamely R^9 csoporttal helyettesített piperazin-1-il-csoport, a 4-es helyzetben adott esetben valamely R^9 csoporttal helyettesített 1,4-diaza-ciklohept-1-il-csoport, vagy 4-hidroxi-4-fenil-piperidin-1-il-csoport, ahol a piperidin-1-il-csoporton levő R^8 helyettesítő jelentése a piperidin-gyűrű 3-as vagy 4-es helyzetében levő fenilcsoport, hidroxilcsoport, rövidszénláncú alkanoil-oxi-csoport, benzoilcsoport, α -hidroxi-benzil-csoport, 2,3-dihidro-1H-benzimidazol-2-on-1-il-csoport, vagy furán-2-karbonil-csoport, és a piperazin-1-il- és az 1,4-diaza-ciklohept-1-il-csoport 4-es helyzetében levő R^9 helyettesítő jelentése 1–3 szénatomot tartalmazó rövidszénláncú alkilcsoport, fenilcsoport, egy III általános képletű csoport, ahol n jelentése a korábbi, benzoilcsoport, vagy furán-2-karbonil-csoport,

azzal jellemezve, hogy valamely IV általános képletű, 1-es helyzetben helyettesített 3-halogén-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-származékot – ahol R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fent megadott és X jelentése klór- vagy brómatom – valamely HNR^5R^6 általános képletű vegyülettel – ahol R^5 és R^6 jelentése a fent megadott – reagáltatunk, majd a terméket szabad bázis vagy valamely gyógyászatilag elfogadható savaddíciós só formájában kinyerjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy valamely IV általános

képletű 3-halogén-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-származékot – ahol X jelentése klóratom – valamely HNR^5R^6 általános képletű vegyülettel reagáltatunk, a képletekben R^1 – R^6 jelentése az 1. igénypontban megadott.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy valamely IV általános képletű 3-halogén-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-származékot – ahol X jelentése brómatom és R^1 , R^2 , R^3 és R^4 az 1. igénypontban megadott – valamely HNR^5R^6 általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R^5 és R^6 az 1. igénypontban megadott.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a reakciót acetonitrilben mint oldószerben, a reakcióelegy forráspontján végezzük.

5. Az 1., 2. és 4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja olyan I általános képletű 3-amino-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-származék előállítására – ahol R^5 és R^6 hidrogénatom és R^1 , R^2 , R^3 és R^4 az 1. igénypontban megadott –, azzal jellemezve, hogy valamely IV általános képletű 3-halogén-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-származékot – ahol X jelentése klóratom és R^1 , R^2 , R^3 és R^4 az 1. igénypontban megadott – acetonitrilben mint oldószerben, a reakcióelegyet körülbelül 20 órán át forralva aminolizálunk, majd az elegy illékony összetevőit csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradékot feloldjuk metilén-kloridban, az oldatot tömény, vizes kálium-karbonát-oldattal mossuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk.

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, azzal jellemezve, hogy a találmány szerinti 3-amino-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid-származékot só formájában nyerjük ki, a szabad bázist dietil-éterben oldva, valamely nem-toxikus sav egy egyenértéknyi mennyiségének hozzáadásával, és a keletkezett sót elkülönítve.

7. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja 1-metil-3-metilamino-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot metil-aminnal reagáltatunk.

8. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja 1-metil-3-izopropilamino-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot izopropil-ammal reagáltatunk.

9. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja 1-metil-3-(n-butil-amino)-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot n-butil-ammal reagáltatunk.

10. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja 1-metil-3-anilino-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazint anilinnel reagáltatunk.

11. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja 1-metil-3-benzilamino-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-

-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot benzil-aminnal reagáltatunk.

12. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 1-metil-3-feniletilamino-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot fenil-etil-aminnal reagáltatunk.

13. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 1-metil-3-[β-(o-aniziloxi)-etil-amino]-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot β-(aniziloxi)-etil-aminnal reagáltatunk.

14. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 1-metil-3-dimetilamino-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot dimetil-aminnal reagáltatunk.

15. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 1-metil-3-dietilamino-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot dietil-aminnal reagáltatunk.

16. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 1-metil-3-(di-n-propil-amino)-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot di-n-propil-aminnal reagáltatunk.

17. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 1-metil-3-(piperidin-1'-il)-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot piperidinnel reagáltatunk.

18. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 1-metil-3-(4'-fenil-piperidin-1'-il)-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 4-fenil-piperidinnel reagáltatunk.

19. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 1-metil-3-[4'-(α-hidroxi-benzil)-piperidin-1'-il]-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 4-(α-hidroxi-benzil)-piperidinnel reagáltatunk.

20. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 1-metil-3-[4'-(2'',3''-dihidro-1H-benzimidazol-2''-on-1''-il)-piperidin-1'-il]-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 4-(2'',3''-dihidro-1H-benzimidazol-2''-on-1''-il)-piperidinnel reagáltatunk.

21. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 1-metil-3-(4'-metil-piperazin-1'-il)-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 4-metil-piperazinnal reagáltatunk.

22. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 1-metil-3-(4'-fenil-piperazin-1'-il)-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 4-fenil-piperazinnal reagáltatunk.

23. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 1-metil-3-(4'-benzil-piperazin-1'-il)-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 4-benzil-piperazinnal reagáltatunk.

24. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 1-metil-3-(4'-benzoil-piperazin-1'-il)-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 4-benzoil-piperazinnal reagáltatunk.

25. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 1-metil-3-[4'-(furán-2''-karbonil)-piperazin-1'-il]-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 4-(furán-2''-karbonil)-piperazinnal reagáltatunk.

26. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 1-metil-3-[4'-(furán-2''-karbonil)-1',4'-diaz-ciklohept-1'-il]-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 4-(furán-2''-karbonil)-1,4-diaz-cikloheptánnal reagáltatunk.

27. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 1-metil-3-(4'-hidroxipiperidin-1'-il)-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 4-hidroxipiperidinnel reagáltatunk.

28. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 1-metil-3-(4'-hidrox-4'-fenil-piperidin-1'-il)-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 4-hidrox-4-fenil-piperidinnel reagáltatunk.

29. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 1-metil-3-(4'-benzoil-piperidin-1'-il)-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 4-benzoil-piperidinnel reagáltatunk.

30. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 1-metil-3-(3'-hidroxipiperidin-1'-il)-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 3-hidroxipiperidinnel reagáltatunk.

31. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 1-metil-3-(4'-acetoxipiperidin-1'-il)-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 4-acetoxipiperidinnel reagáltatunk.

32. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogatosítási módja 1-fenil-3-[4'-(furán-2''-

-karbonil)-piperazin-1'-il]-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-fenil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 4-(furán-2'-karbonil)-piperazinnal reagáltatunk.

33. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatosítási módja 1-etil-3-[4'-(furán-2''-karbonil)-piperazin-1'-il]-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-etil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 4-(furán-2'-karbonil)-piperazinnal reagáltatunk.

34. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatosítási módja 1-izopropil-3-[4'-(furán-2''-karbonil)-piperazin-1'-il]-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-izopropil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 4-(furán-2'-karbonil)-piperazinnal reagáltatunk.

35. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatosítási módja 1-metil-3-dietilamino-6,7-dietoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dietoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot dietil-aminnal reagáltatunk.

36. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatosítási módja 1-metil-3-[4'-(furán-2''-karbonil)-piperazin-1'-il]-6,7-dietoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dietoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 4-(furán-2'-karbonil)-piperazinnal reagáltatunk.

37. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatosítási módja 1-metil-3-dietilamino-6,7-metiléndioxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-

-6,7-metiléndioxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot dietil-aminnal reagáltatunk.

38. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatosítási módja 1-metil-3-[4'-(furán-2''-karbonil)-piperazin-1'-il]-6,7-metiléndioxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-metiléndioxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 4-(furán-2'-karbonil)-piperazinnal reagáltatunk.

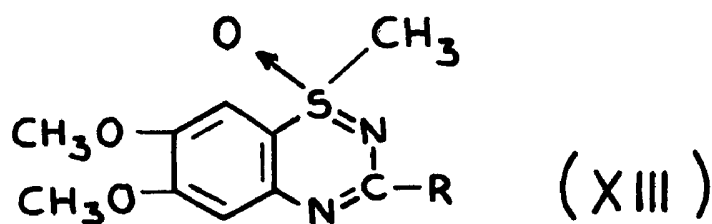
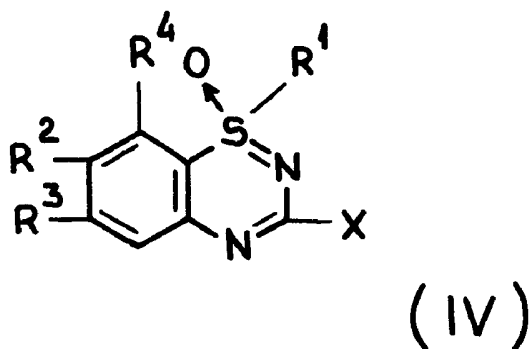
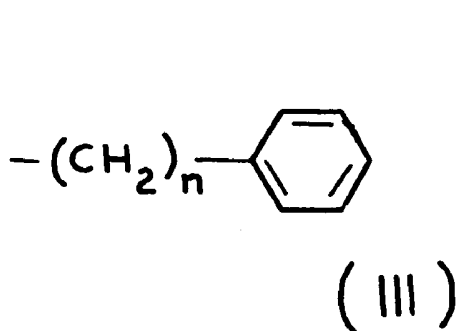
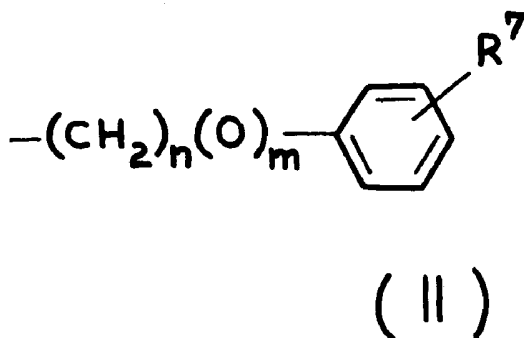
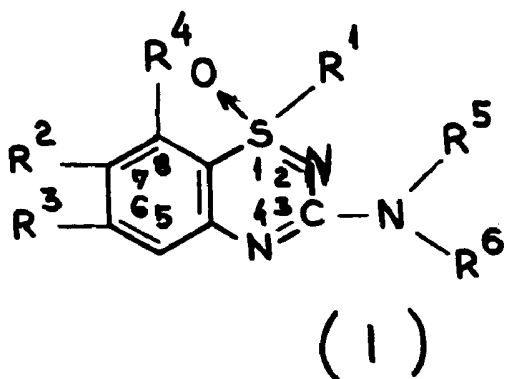
39. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatosítási módja 1-metil-3-[4'-(furán-2''-karbonil)-piperazin-1'-il]-6,7,8-trimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7,8-trimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 4-(furán-2'-karbonil)-piperazinnal reagáltatunk.

40. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatosítási módja 1-metil-3-[4'-(furán-2''-karbonil)-hexahidro-1H-1',4'-diazepin-1'-il]-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 4-(furán-2'-karbonil)-hexahidro-1H-1,4-diazepinnel reagáltatunk.

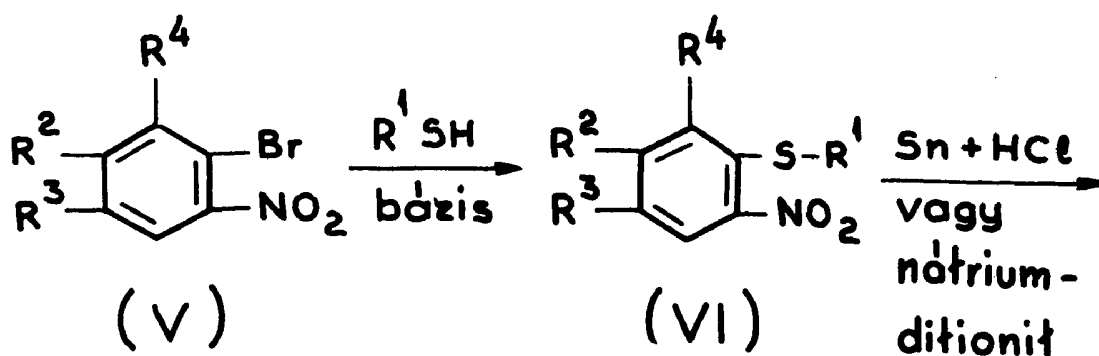
41. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatosítási módja 1-metil-3-(piperazin-1'-il)-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot piperazinnal reagáltatunk.

42. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás fogantatosítási módja 1-metil-3-[4'-(α -hidroxibenzil)-piperidin-1'-il]-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxid előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1-metil-3-halogén-6,7-dimetoxi-1,2,4-benzotiadiazin-1-oxidot 4-(α -hidroxibenzil)-piperidinnel reagáltatunk.

2 lap képletekkel



A reakciósema



A folyt.

2/2

