



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

(11) DD 299 184 A5

5(51) C 07 D 417/06
C 07 D 417/14
C 07 D 277/82
A 61 K 31/425
A 61 K 31/495

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 342 701 8
(31) FR8309483
FR9005889

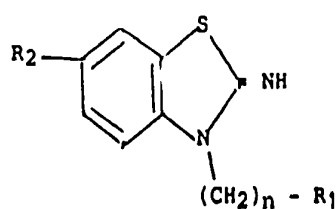
(22) 11.07.90
(32) 13.07.89
11.05.90

(44) 02.04.92
(33) FR

(71) siehe (73)
(72) Jimonet, Patrick; Le Blevec, Joseph; Nemecek, Conception, FR
(73) RHONE-POULENC SANTE, 20 Avenue Raymond Aron, 92165 Antony, FR
(74) Zumstein u. Klingseisen, Patentanwälte, Bräuhausstraße 4, W - 8000 München 2, DE

(54) Imino-2-heterocyclalkyl-3-benzothiazolinderivate, ihre Herstellung und sie enthaltende Medikamente

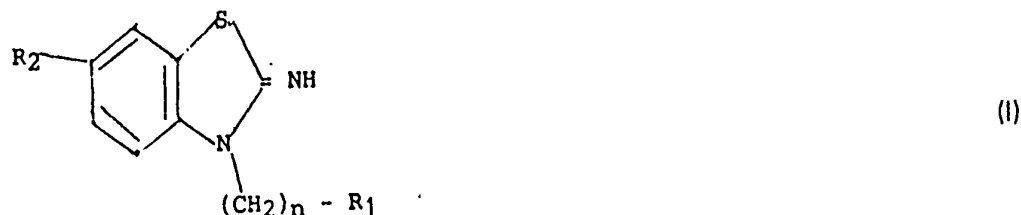
(55) Imino-2-heterocyclalkyl-3-benzothiazolinderivate;
neue Verbindungen; Herstellungsverfahren; Medikamente
(57) Verbindungen der Formel I, in der R₁ ein substituiertes
Piperazinyl-1-Radikal, ein substituiertes
Tetrahydro-1,2,3,6-pyridinyl-1-Radikal oder ein
substituiertes Piperidinoradikal darstellt, R₂ ein
Polyfluoroalkoxyradikal darstellt und n gleich 2 oder 3 ist,
die Salze dieser Verbindungen mit einer Säure, ihre
Zubereitungsverfahren sowie die sie enthaltenden
Medikamente. Formel I



I

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel:



in der R_1

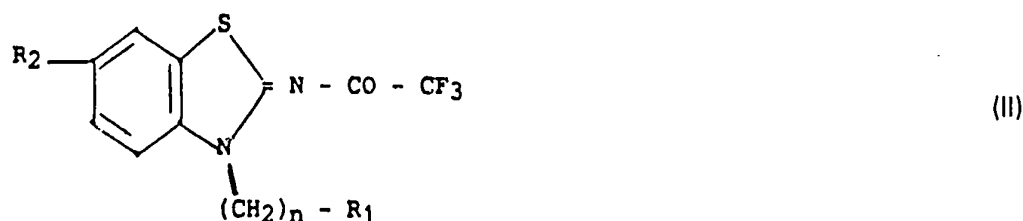
- ein in Position -4 durch (a) ein Phenylradikal, (b) ein Phenylradikal, welches durch mindestens einen unter den Halogenatomen, den Alkyl- und den Alkoxy-Radikalen ausgewählten Substituenten substituiert wurde, (c) ein Phenylalkylradikal, (d) ein Pyridylradikal oder (e) ein Pyrimidinylradikal substituiertes Piperazinyl-1-Radikal ist,
- ein Tetrahydro-1,2,3,6-pyridyl-1-Radikal darstellt, welches in Position -4 durch ein Phenylradikal oder durch ein Phenyl substituiert wurde, das durch mindestens einen unter den Halogenatomen, den Alkylradikalen und den Alkoxyradikalen ausgewählten Substituenten substituiert wurde,
- ein Piperidinoradikal ist, welches in Position -4 durch ein Phenylradikal oder durch ein Phenyl substituiert wurde, das durch mindestens einen unter den Halogenatomen, den Alkylradikalen und den Alkoxyradikalen ausgewählten Substituenten substituiert wurde,

R_2 ein Polyfluoroalcoxyradikal darstellt und

n gleich 2 oder 3 ist,

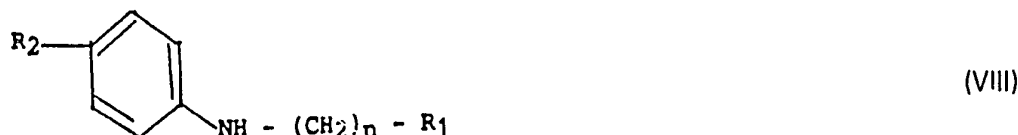
wobei die Alkyl- und Alkoxyradikale und die Alkyl- und Alkoxyanteile 1 bis 4 Kohlenstoffatome in gerader oder verzweigter Kette beinhalten sowie ihre Salze mit einer Mineralsäure oder einer organischen Säure.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Patentanspruch 1, worin R_2 ein Trifluoromethoxy-, Pentafluoroethoxy-, Trifluoro-2,2,2-ethoxy- oder Tetrafluoro-1,1,2,2-ethoxyradikal darstellt.
3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Derivat der Formel:



hydrolysiert, worin R_1 , R_2 und n die gleichen Bedeutungen wie in Patentanspruch 1 besitzen, daß man das Produkt isoliert und es gegebenenfalls mit einer Mineral- oder organischen Säure in ein Additionssalz umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Brom und ein Alkalimetallthiocyanat mit einem Derivat der Formel:



zur Reaktion bringt, worin R_1 , R_2 und n die gleichen Bedeutungen wie in der Formel I besitzen, daß man das Produkt isoliert und es gegebenenfalls mit einer Mineral- oder organischen Säure in ein Säureadditionssalz umwandelt.

5. Medikamente, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff mindestens eine Verbindung gemäß Patentanspruch 1 oder deren Salz enthalten.
6. Medikamente, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoff mindestens eine Verbindung gemäß Patentanspruch 2 oder deren Salz enthalten.
7. Medikamente gemäß den Patentansprüchen 5 und 6 zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen Glutamat eine Rolle spielt.

Die vorliegende Erfindung umfaßt Verbindungen der Formel:



sowie ihre Salze, ihre Zubereitungsverfahren und die sie enthaltenden Medikamente.

In der Formel (I)

ist R_1

- ein Piperazinyl-1-Radikal, welches in Position -4 durch (a) ein Phenylradikal, (b) ein Phenylradikal, welches durch mindestens einen unter den Halogenatomen, den Alkyl- und den Alkoxyradikalen ausgewählten Substituenten substituiert wurde, (c) ein Phenylalkylradikal, (d) ein Pyridylradikal oder (e) ein Pyrimidinylradikal substituiert wurde,
- ein Tetrahydro-1,2,3,6-pyridyl-1-Radikal, welches in Position -4 durch ein Phenylradikal oder ein durch mindestens einen unter den Halogenatomen, den Alkylradikalen und den Alkoxyradikalen ausgewählten Substituenten substituiertes Phenyl substituiert wurde,
- ein Piperidinradikal, welches in Position -4 durch ein Phenylradikal oder ein durch mindestens einen unter den Halogenatomen, den Alkylradikalen und den Alkoxyradikalen ausgewählten Substituenten substituiertes Phenyl substituiert wurde,

ist R_2 ein Polyfluor- alkoxyradikal,

ist n gleich 2 oder 3.

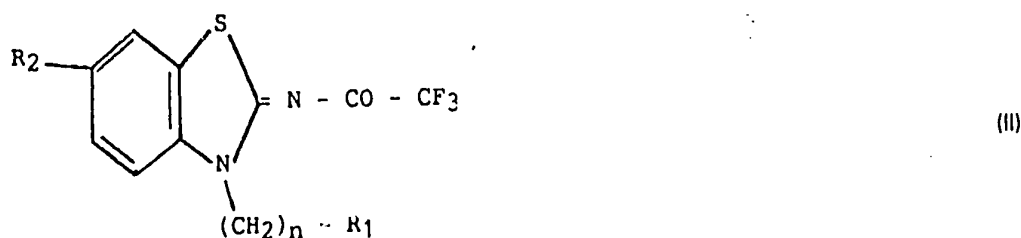
In den vorangegangenen und den folgenden Definitionen enthalten die Alkyl- und Alkoxy-Radikale und die Alkyl- und Alkoxyanteile 1 bis 4 Kohlenstoffatome in gerader oder verzweigter Kette.

Polyfluoroalkoxyradikale sind vorzugsweise Trifluoromethoxy-, Pentafluoroethoxy-, Trifluoro-2,2,2-ethoxy- und Tetrafluoro-1,1,2,2-ethoxyradikale.

Halogenatome sind vorzugsweise Fluor-, Chlor- und Bromatome.

Die Erfindung betrifft auch die Salze, die durch Zusatz der Verbindungen der Formel (I) zu Mineralsäuren oder organischen Säuren entstehen.

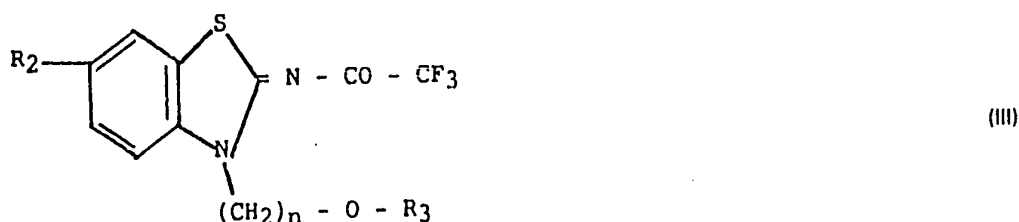
Die Verbindungen der Formel (I) können durch Hydrolyse eines Derivats der Formel:



zubereitet werden, in welcher R_1 , R_2 und n die gleichen Bedeutungen wie in Formel (I) haben.

Diese Hydrolyse geschieht allgemein mittels einer Base wie zum Beispiel einem Alkalimetallcarbonat (vorzugsweise Natrium, Kalium) oder konzentrierter Ammoniaklösung innerhalb einer Wasser-Alkohol-Mischung bei einer Temperatur um 20°C.

Die Derivate der Formel (II) können durch die Wirkung eines Derivats der Formel:



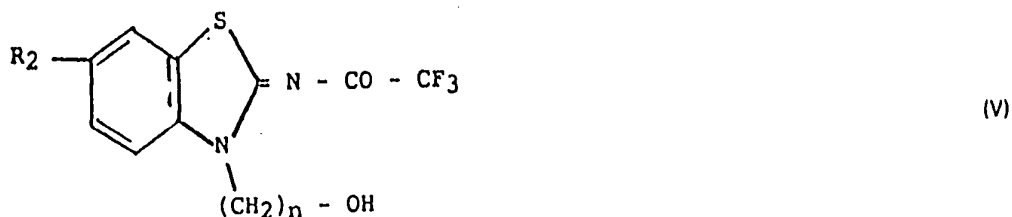
gewonnen werden, in welcher R_2 und n die gleichen Bedeutungen wie in Formel (I) haben und R_3 eine Reaktionsgruppe darstellt, zum Beispiel ein Methansulfonyl- oder p-Toluensulfonylradikal auf einem Amin der Formel:



in der R_1 die gleichen Bedeutungen wie in Formel (I) hat.

Diese Reaktion geschieht allgemein innerhalb eines inerten Lösungsmittels, zum Beispiel in einem aromatischen Lösungsmittel (Benzen, Toluol, Xylen z. B.) oder dem Dimethylformamid, und zwar bei einer Temperatur zwischen 20°C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels.

Die Derivate der Formel (III) können durch die Wirkung eines Derivats der Formel:



in welcher R_2 und n die gleichen Bedeutungen wie in Formel (I) haben, auf Methansulfosäurechlorid oder *p*-Toluensulfosäurechlorid zubereitet werden, entweder innerhalb eines inerten Lösungsmittels, zum Beispiel in einem aromatischen Lösungsmittel (Benzol, Toluol, Xylen z.B.) oder in einem chlorierten Lösungsmittel (Chloroform, Methylenchlorid z.B.), und zwar bei Vorhandensein eines tertiären Amins, wie zum Beispiel dem Triethylamin, und bei einer Temperatur um 20°C , oder innerhalb von Pyridin bei einer Temperatur um 0°C .

Die Derivate der Formel (V) können durch die Wirkung von Ethyltrifluoracetat auf ein Derivat der Formel:



gewonnen werden, in welcher R_2 und n die gleichen Bedeutungen wie in Formel (I) haben.

Diese Reaktion geschieht allgemein innerhalb eines Alkohols (Methanol, Ethanol zum Beispiel) bei Vorhandensein einer tertiären Base wie zum Beispiel Triethylamin bei einer Temperatur um 20°C .

Die Derivate der Formel (VI) können durch die Wirkung eines halogenierten Derivats der Formel:

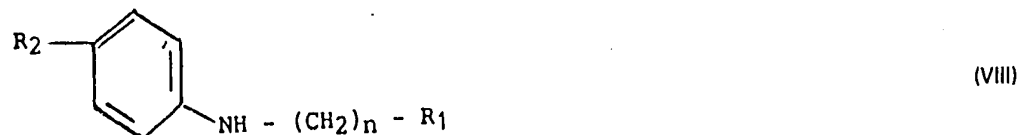


in der n die gleichen Bedingungen wie in der Formel (I) hat und Hal ein Halogenatom darstellt (vorzugsweise Brom oder Chlor), auf ein Amino-2-polyfluoroalkoxy-6-benzothiazol gewonnen werden.

Diese Reaktion geschieht innerhalb eines Alkohols (Ethanol, Methanol vorzugsweise) bei Siedetemperatur des Lösungsmittels.

Die Amino-2-polyfluoroalkoxy-6-benzothiazole können durch Anwendung oder Anpassung der von L. M. YAGUPOL'SKII und Mitarbeitern beschriebenen Methode, Zh. Obshch. Khim., 33(7), 2301, (1963), zubereitet werden.

Die Verbindungen der Formel (I) können auch durch die Wirkung von Brom und eines Alkalimetallthiocyanats auf ein Derivat der Formel:

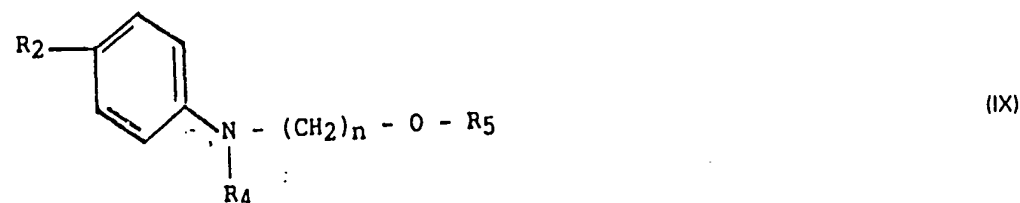


zubereitet werden, in der R_1 , R_2 und n die gleichen Bedeutungen haben wie in Formel (I).

Diese Reaktion geschieht vorzugsweise innerhalb einer Ethansäure bei einer Temperatur um 20°C .

Als Alkalimetallthiocyanat wird vorzugsweise Kaliumthiocyanat verwendet.

Die Derivate der Formel (VIII) können durch die Wirkung eines Amins der Formel (IV) auf ein Derivat der Formel:



gewonnen werden, in der R_2 und n die gleichen Bedeutungen wie in Formel (I) haben und R_4 und R_5 ein *p*-Toluensulfonylradikal darstellen.

Diese Reaktion geschieht vorzugsweise bei Vorhandensein von Natriumhydrogencarbonat innerhalb eines inerten Lösungsmittels, wie zum Beispiel dem Dimethylformamid, bei einer Temperatur zwischen 50 und 100°C .

Die Derivate der Formel (IX) können durch die Wirkung von *p*-Toluensulfonylchlorid auf ein Derivat der Formel:



gewonnen werden, bei der R_2 und n die gleichen Bedeutungen wie in Formel (I) haben.

Diese Reaktion geschieht im allgemeinen innerhalb eines inerten Lösungsmittels, wie zum Beispiel einem chlorierten Lösungsmittel (z. B. Chloroform, Methylenchlorid), bei einer Temperatur zwischen 0°C und 30°C.
Die Derivate der Formel (X) können durch die Wirkung eines Polyfluoroalkoxy-4-anilins auf ein Derivat der Formel (VII) gewonnen werden.

Diese Reaktion geschieht im allgemeinen bei einer Temperatur zwischen 100°C und 170°C.

Die Reaktionsmischungen, welche durch die vorangehend beschriebenen verschiedenen Verfahren gewonnen wurden, werden nach klassischen physikalischen Methoden (Verdampfen, Extrahieren, Destillieren, Kristallisieren, Chromatographieren) oder chemischen Methoden (Salzbildung usw.) aufbereitet.

Die Verbindungen der Formel (I) können in Form einer freien Base eventuell durch Zusatz zu einer Mineralsäure oder organischen Säure durch die Wirkung einer solchen Säure innerhalb eines organischen Lösungsmittels wie Alkohol, Ceton, Ether oder eines chlorierten Lösungsmittels in Salze umgewandelt werden.

Die Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze besitzen interessante pharmakologische Eigenschaften. Diese Verbindungen werden bei durch Glutamat ausgelösten Krämpfen wirksam und sind somit nützlich bei der Behandlung und Vorbeugung von Krampferscheinungen, Symptomen der Schizophrenie und insbesondere bei defizitären Formen der Schizophrenie, bei Schlafstörungen, bei mit Zerebralschämie verbundenen Erscheinungen sowie bei neurologischen Erkrankungen, bei denen Glutamat eine Rolle spielen kann, wie zum Beispiel bei der Alzheimerschen Krankheit, der Huntingtonschen Krankheit, der amyotrophischen Lateralsklerose und der olivo-pontozerebellären Atrophie.

Die Wirkung der Verbindungen der Formel (I) bei durch Glutamat hervorgerufenen Krämpfen wurde nach einer Technik bestimmt, die sich leiten ließ von der Technik I. P. LAPINS, J. Neural. Transmission, Bd. 54, 229-238, (1982); die Injektion von Glutamat auf intrazerebroventrikulärem Wege wurde nach einer bei R. CHERMAT und P. SIMON entlehnten Technik durchgeführt, J. Pharmacol. (Paris), Bd. 6, 489-492 (1975). Ihr DE_{50} ist im allgemeinen kleiner oder gleich 10 mg/kg.

Die Verbindungen der Formel (I) besitzen eine geringe Toxizität. Ihr DL_{50} beträgt i. p. bei der Maus über 15 mg/kg.

Für medizinische Zwecke können Verbindungen der Formel (I) als solche oder in Form pharmazeutisch akzeptabler Salze, das heißt bei den verwendeten Dosen nicht toxischer Salze, eingesetzt werden.

Als Beispiele für pharmazeutisch akzeptable Salze können diejenigen genannt werden, die mit Mineralsäuren oder organischen Säuren wie zum Beispiel Acetat, Propionat, Succinat, Benzoat, Fumarat, Maleat, Oxalat, Methansulfonat, Isethionat, Theophyllinacetat, Salicylat, Phenolphthalinat, Methylen-bis- β -oxynaphtoat, Chlorhydrat, Sulfat, Nitrat und Phosphat gewonnen werden.

Die folgenden, die Erfindung nicht beschränkenden Beispiele zeigen, wie die Erfindung praktisch angewendet werden kann.

Beispiel 1

1,3 g (((Pyridyl-2)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylimino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolin, gelöst in einer Mischung aus 19 cm³ 7%iger wässriger Kaliumcarbonatlösung und 32 cm³ Methanol, werden 4 Stunden lang bei einer Temperatur um 20°C gerührt. Das Medium wird unter vermindertem Druck (20 mm Quecksilbersäule; 2,7 kPa) konzentriert, und der Rückstand wird in 300 cm³ destilliertem Wasser aufgefangen. Die wässrige Phase wird durch 3mal 200 cm³ Ethylether extrahiert, auf Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck trockenkonzentriert. Der erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie über Kieselerde-Kolonne mit Aceton als Extraktionsmittel gereinigt. Nach Bildung von Trichlorhydrat durch den Zusatz von Chlorwasserstoffether 4,2 N zu Aceton werden 0,73 g Imino-2-(((pyridyl-2)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoromethoxy-6-benzothiazolintrichlorhydrat mit einem Schmelzpunkt um 230°C gewonnen.

Das (((Pyridyl-2)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylimino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolin kann nach folgendem Verfahren zubereitet werden: Eine Mischung aus 4,52 g (Trifluoroacetylimino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinyl-3)-2-ethylmethansulfonat in 100 cm³ Toluol und 6,9 g (Pyridyl-2)-piperazin wird 2 Stunden lang auf Rückfluß erhitzt, auf 4°C abgekühlt und dann zentrifugiert. Das toluenhaltige Filtrat wird unter vermindertem Druck verdampft und durch Chromatographie über Kieselerde-Kolonne mit Dichlormethan als Extraktionsmittel gereinigt. Es werden 1,3 g (((Pyridyl-2)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylimino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolin mit einem Schmelzpunkt von 132°C gewonnen.

Das (Trifluoroacetylimino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinyl-3)-2-ethylmethansulfonat kann auf folgende Weise zubereitet werden: 6,9 g Triethylamin werden nach und nach einer Mischung von 120 cm³ Methylenchlorid, 7,34 g Methansulfonsäurechlorid und 12 g (Trifluoroacetylimino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinyl-3)-2-ethanol zugegeben. Nach einstündigem Rühren bei einer Temperatur um 20°C wird das Reaktionsgemisch auf 10°C abgekühlt, zentrifugiert, mit 20 cm³ kaltem Methylenchlorid ausgewaschen und dann bei 40°C unter vermindertem Druck getrocknet. Es werden 10 g (Trifluoroacetylimino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinyl-3)-2-ethylmethansulfonat mit einem Schmelzpunkt von 145°C gewonnen. Eine zweite Menge von 2,7 g wird durch Auswaschen des Filtrats mit 100 cm³ Wasser, Trocknung auf Magnesiumsulfat, Konzentration bis auf ein Restvolumen von etwa 50 cm³, Abkühlung auf 5°C und anschließendem Zentrifugieren gewonnen.

Das (Trifluoroacetylimino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinyl-3)-2-ethanol kann auf folgende Weise zubereitet werden: 20,7 g (Imino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinyl-3)-2-ethanolbromhydrat, 9,8 g Ethyltrifluoroacetat und 16,1 cm³ Triethylamin werden in 100 cm³ Ethanol 22 Stunden lang bei einer Temperatur um 20°C gerührt. Nach Trockenkonzentrieren unter vermindertem Druck wird der gewonnene Rückstand durch Chromatographie über Kieselerde-Kolonne mit Ethylacetat als Extraktionsmittel gereinigt. Gewonnen werden 19,2 g (Trifluoroacetylimino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinyl-3)-2-ethanol mit einem Schmelzpunkt von 144°C.

Das (Imino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinyl-3)-2-ethanol kann nach folgendem Verfahren zubereitet werden: 9,4 g Amino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazol und 10 g Bromo-2-ethanol werden in 30 cm³ absolutem Ethanol 95 Stunden lang bis zum Siedepunkt erhitzt. Die Mischung wird dann auf eine Temperatur um 20°C abgekühlt. Der gebildete Niederschlag wird filtriert und mit 100 cm³ Ethylether ausgewaschen. Erhalten werden 6,4 g (Imino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinyl-3)-2-ethanolbromhydrat mit einem Schmelzpunkt von 219°C.

Das Amino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazol kann nach der von L. M. YAGUPOL'SKII und Mitarbeitern, Zh. Obshch. Khim., 33(7), 2301 (1963) beschriebenen Methode zubereitet werden.

Beispiel 2

Durch gleiches Vorgehen wie in Beispiel 1, jedoch ausgehend von 0,9 g (((Methyl-4-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolin in 18 cm³ Methanol und von 14 cm³ einer Hydroalkohollösung mit 7%igem Kaliumcarbonat werden 0,7 g Imino-2-(((methyl-4-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoromethoxy-6-benzothiazolin mit einem Schmelzpunkt von 120°C gewonnen.

Das (((Methyl-4-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolin kann folgendermaßen zubereitet werden: Es wird wie in Beispiel 1 vorgegangen, jedoch ausgehend von 4,52 g (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinyl-3)-2-ethylmethansulfonat in 150 cm³ Toluol und von 5,29 g (Methyl-4-phenyl)-4-piperazin. Nach Reinigung durch Chromatographie über Kieselerde-Kolonne mit einer Mischung aus Dichlormethan und Ethylacetat (Volumenverhältnis 98–2) als Extraktionsmittel werden 0,9 g (((Methyl-4-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolin gewonnen.

Beispiel 3

Durch gleiches Vorgehen wie in Beispiel 1, ausgehend von 5,88 g (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinyl-3)-2-ethylmethansulfonat in 200 cm³ Toluol und von 6,87 g (Methyl-2-phenyl)-4-piperazin sowie nach 2 Stunden auf Rückfluß wird das toluenhaltige Filtrat unter vermindertem Druck verdampft. Dem so gewonnenen Rückstand werden 100 cm³ Methanol und 20 cm³ einer 7%igen Kaliumcarbonat-Hydroalkohollösung zugesetzt, und es wird zwei Stunden lang bei etwa 20°C gerührt. Der Alkohol wird unter vermindertem Druck verdampft, und der Rückstand wird durch Chromatographie über Kieselerde-Kolonne mit einer Mischung aus Dichlormethan und Ethylacetat (Volumenverhältnis 70–30) als Extraktionsmittel und dann einer Mischung Ethylacetat–Cyclohexan (Volumenverhältnis 50–50) als Extraktionsmittel gereinigt. So werden 1,8 g Imino-2-(((methyl-2-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoromethoxy-6-benzothiazolin mit einem Schmelzpunkt von 135°C gewonnen.

Beispiel 4

Durch gleiches Vorgehen wie in Beispiel 1, jedoch ausgehend von 3,8 g ((Benzyl-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolin in 20 cm³ Methanol und von 10 cm³ einer Hydroalkohollösung mit 7%igem Kaliumcarbonat sowie nachfolgender Reinigung durch Chromatographie über Kieselerde-Kolonne mit einer Mischung aus Ethylacetat und Cyclohexan (Volumenverhältnis 50–50) als Extraktionsmittel und folgendem Zusatz von Chlorwasserstoffether 4,2 N werden 2,5 g des ((Benzyl-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-imino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinchlorhydrats mit einem Schmelzpunkt um 230°C gewonnen.

Das ((Benzyl-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolin kann folgendermaßen zubereitet werden: Es wird, ausgehend von 4,52 g (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinyl-3)-2-ethylmethansulfonat in 120 cm³ Toluol und von 7 g Benzyl-4-piperazin, wie in Beispiel 1 vorgegangen. Nach Reinigung durch Chromatographie über Kieselerde-Kolonne mit einer Mischung aus Dichlormethan und Ethylacetat (Volumenverhältnis 50–50) als Extraktionsmittel werden 3,8 g ((Benzyl-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolin gewonnen.

Beispiel 5

Wie in Beispiel 1 wird, ausgehend von 4,52 g (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinyl-3)-2-ethylmethansulfonat in 150 cm³ Toluol und von 6,5 g (Pyrimidinyl-2)-4-piperazin sowie nach 4 Stunden auf Rückfluß, das toluenhaltige Filtrat unter vermindertem Druck verdampft. Dem toluenhaltigen Rückstand werden 100 cm³ Methanol und 20 cm³ einer Hydroalkohollösung mit 7%igem Kaliumcarbonat zugesetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei etwa 20°C wird das Methanol unter vermindertem Druck verdampft, und der Rückstand wird durch Chromatographie über Kieselerde-Kolonne mit einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (Volumenverhältnis 90–10) als Extraktionsmittel gereinigt. Nach der Bildung von Trichlorhydrat durch Zusatz von Chlorwasserstoffether 4,2 N werden 1,13 g Imino-2-((pyrimidinyl-2)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoromethoxy-6-benzothiazolintrichlorhydrat mit einem Schmelzpunkt um 270°C gewonnen.

Beispiel 6

3,6 g ((Phenyl-4-piperazinyl-1)-3-propyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinchlorhydrat, gelöst in einer Mischung aus 45 cm³ 7%iger wässriger Kaliumcarbonatlösung und 150 cm³ Methanol werden 4 Stunden lang bei einer Temperatur um 20°C gerührt. Nach Trockenkonzentration wird das Reaktionsmedium in 100 cm³ destilliertem Wasser aufgefängt und die durch zweimal 100 cm³ Ethylacetat extrahierte organische Phase auf Magnesiumsulfat getrocknet sowie unter vermindertem Druck (20 mm Quecksilbersäule, 2,7 kPa) trockenkonzentriert. Nach der Bildung von Dichlorhydrat durch Zusatz von 4 cm³ Chlorwasserstoffether 4,2 N in Ethylacetat wird der Niederschlag in einer Mischung aus absolutem Ethanol und Ethylether (Volumenverhältnis 50–50) rekristallisiert. Es werden 1,6 g Imino-2-((phenyl-4-piperazinyl-1)-3-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinyl-3)-3-propyl-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinchlorhydrat mit einem Schmelzpunkt von 260°C gewonnen.

Das ((Phenyl-4-piperazinyl-1)-3-propyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinchlorhydrat kann nach folgendem Verfahren zubereitet werden: 4,4 g (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinyl-3)-3-propyl-p-toluensulfonat, 1,44 g N-Phenylpiperazin und 0,68 g Natriumhydrogencarbonat werden in 50 cm³ Dimethylformamid 19 Stunden lang auf 80°C erwärmt. Das Reaktionsmedium wird unter vermindertem Druck (7 mm Quecksilbersäule; 0,95 kPa) trockenkonzentriert, der Rückstand wird in 100 cm³ destilliertem Wasser aufgenommen und die organische Phase durch 50 cm³ Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung auf Magnesiumsulfat und Trockenkonzentration unter vermindertem Druck werden der gewonnene ölige Rückstand in 15 cm³ wässriger Chlorwasserstoffsäure 1 N und das gebildete und ausgefällte Chlorhydrat in 15 cm³ destilliertem Wasser aufgenommen. Es werden 4 g ((Phenyl-4-piperazinyl-1)-3-propyl-3)-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinchlorhydrat mit einem Schmelzpunkt von 238°C gewonnen.

Das (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinyl-3)-3-propyl-p-toluensulfonat kann nach folgendem Verfahren zubereitet werden: 11 g (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinyl-3)-3-propanol werden nach und nach zu 10,8 g p-Toluensulfonylchlorid, gelöst in 200 cm³ Pyridin und gekühlt auf 0°C, hinzugegeben. Die Reaktion wird eine Stunde lang bei 5°C durchgeführt, und dann wird das Reaktionsgemisch 15 Stunden lang kühl gehalten (6–7°C). Nach Zusatz von 2 Litern

destilliertem Wasser, Extraktion durch 200 cm³ Ethylacetat, Auswaschen durch 2mal 50 cm³ Chlorwasserstoffsäure 1 N, Trocknung auf Magnesiumsulfat und Trockenkonzentration unter vermindertem Druck werden 6,7 g (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-3-propyl-p-toluensulfonat mit einem Schmelzpunkt von 139°C gewonnen.

Das (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-3-propanol kann auf folgende Weise zubereitet werden: 24,8 g (Imino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-3-propanol, 14,2 g Ethyltriäthylacetat und 8,6 g Triethylamin werden in 250 cm³ absolutem Ethanol 24 Stunden lang bei einer Temperatur um 20°C gerührt. Das Reaktionsmedium wird dann auf 0–5°C gekühlt und der gebildete Niederschlag filtriert und getrocknet. Es werden 28,2 g (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-3-propanol mit einem Schmelzpunkt von 144°C gewonnen.

Das (Imino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-3-propanol kann nach folgendem Verfahren zubereitet werden: 82 g Amino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazol und 65 cm³ Bromo-3-propanol werden in 25 cm³ absolutem Ethanol 72 Stunden lang bis zum Siedepunkt erhitzt. Die Mischung wird dann auf eine Temperatur um 20°C abgekühlt. Das erhaltene Öl wird in 1 Liter destilliertem Wasser aufgenommen, und die organische Phase wird durch 3mal 200 cm³ Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung auf Magnesiumsulfat und Trockenkonzentration unter vermindertem Druck wird das Rohprodukt durch Chromatographie über Kieselerde-Kolonnen mit Ethylacetat als Extraktionsmittel gereinigt. Es werden 25 g (Imino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-3-propanol mit einem Schmelzpunkt von 106°C gewonnen.

Beispiel 7

Es wird wie in Beispiel 1 vorgegangen, jedoch ausgehend von 1 g ((m-Tolyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolin in 30 cm³ Methanol und von 15 cm³ einer Hydroalkohollösung mit 7%igem Kaliumcarbonat, und nach Reinigung durch Chromatographie über Kieselerde-Kolonnen mit einer Mischung aus Ethylacetat und Cyclohexan (Volumenverhältnis 50–50) als Extraktionsmittel und nachfolgender Zugabe von Hydrochlorether 4,2 N werden 0,6 g Imino-2-((m-tolyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl-3-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinchlorhydrat mit einem Schmelzpunkt um 250°C gewonnen.

Das ((m-Tolyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolin kann auf folgende Weise zubereitet werden: Es wird wie in Beispiel 1 vorgegangen, jedoch ausgehend von 4,52 g (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethylmethansulfonat in 150 cm³ Toluol und von 5,29 g (Methyl-3-phenyl)-4-piperazin. Nach Reinigung durch Siliciumdioxidsäulenchromatographie mit einer Mischung aus Dichlormethan und Ethylacetat (Volumenverhältnis 70–30) als Extraktionsmittel wird 1 g ((m-Tolyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolin gewonnen.

Beispiel 8

Einer Mischung aus 2,62 g Phenyl-4-((trifluoromethoxy-4-anilino)-2-ethyl-1-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin) und 2,8 g Kaliumthiocyanat in 50 cm³ Essigsäure werden Tropfen für Tropfen 1,15 g Brom zugegeben, gelöst in 15 cm³ Essigsäure und bei einer Temperatur von etwa 20°C. Nach der üblichen Behandlung werden 0,67 g Imino-2-((phenyl-4-tetrahydro-1,2,3,6-pyridinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinchlorhydrat mit einem Schmelzpunkt von 256°C gewonnen.

Das Phenyl-4-((trifluoromethoxy-4-anilino)-2-ethyl)-1-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin kann auf folgende Weise zubereitet werden: Eine Mischung aus 5,56 g N-p-Toluensulfonyl-(trifluoromethoxy-4-anilino)-2-ethyl-p-toluensulfonat, 1,84 g Phenyl-4-tetrahydro-1,2,3,6-pyridin und 0,97 g Natriumhydrogencarbonat in 95 cm³ Dimethylformamid wird 18 Stunden lang auf 80°C erwärmt. Nach der üblichen Behandlung werden 2,62 g Phenyl-4-((trifluoromethoxy-4-anilino)-2-ethyl)-1-tetrahydro-1,2,4,6-pyridin in Form eines Öles gewonnen, das in den folgenden Synthesen in dieser Form verwendet wird.

Das N-p-Toluensulfonyl-(trifluoromethoxy-4-anilino)-2-ethyl-p-toluensulfonat kann nach folgendem Verfahren zubereitet werden: Zu 5,0 g (Trifluoromethoxy-4-anilino)-2-ethanol und 6,35 cm³ Triethylamin in 50 cm³ Dichlormethan von 0°C werden nach und nach 8,6 g p-Toluensulfonylchlorid hinzugegeben. Die Reaktion wird zwei Stunden lang bei einer Temperatur um 20°C fortgesetzt, dann wird das Reaktionsmedium 3mal mit 50 cm³ destilliertem Wasser ausgewaschen, und die organische Phase wird auf Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck (20 mm Quecksilbersäule; 2,7 kPa) trockenkonzentriert. Nach Zusatz von 50 cm³ absolutem Ethanol wird der gebildete Niederschlag gefiltert. Es werden 7,3 g N-p-Toluensulfonyl-(trifluoromethoxy-4-anilino)-2-ethyl-p-toluensulfonat mit einem Schmelzpunkt von 88°C gewonnen.

Das (Trifluoromethoxy-4-anilino)-2-ethanol kann auf folgende Weise zubereitet werden: 88,5 g Trifluoromethoxy-4-anilin und 31,2 g Bromo-2-ethanol werden 1,5 Stunden lang auf 160°C erwärmt. Nach Abkühlung auf eine Temperatur um 20°C wird das Reaktionsmedium in 200 cm³ Dichlormethan aufgenommen, die unlöslichen Bestandteile filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck trockenkonzentriert. Nach Reinigung durch Chromatographie über Kieselerde-Kolonnen mit einer Mischung aus Ethylacetat und Cyclohexan (Volumenverhältnis 40–60) als Extraktionsmittel werden 26,8 g (Trifluoromethoxy-4-anilino)-2-ethanol in Form eines orangefarbenen Öles gewonnen.

Beispiel 9

1,1 g ((Phenyl-4-piperazinyl)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinchlorhydrat, gelöst in einer Mischung aus 5 cm³ einer 7%igen wässrigen Kaliumcarbonatlösung und 100 cm³ Methanol, werden bei einer Temperatur um 20°C 5 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsmedium wird zu 200 cm³ destilliertem Wasser hinzugegeben und die organische Phase durch 3mal 150 cm³ Ethylether extrahiert, auf Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck (20 mm Quecksilbersäule; 2,7 kPa) trockenkonzentriert. Nach Bildung von Chlorhydrat durch Zusatz von 0,45 cm³ Chlorwasserstoffether 4,2 N in 30 cm³ Ethylacetat werden 0,8 g Imino-2-((phenyl-4-piperazinyl)-2-ethyl)-3-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinchlorhydrat mit einem Schmelzpunkt von 230°C gewonnen.

Das ((Phenyl-4-piperazinyl)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinchlorhydrat kann nach folgendem Verfahren zubereitet werden: 6,5 g (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethyl-p-toluensulfonat, 2,2 g N-Phenylpiperazin und 1,0 g Natriumbicarbonat in 80 cm³ Dimethylformamid werden 19 Stunden lang auf 60°C erwärmt. Das Reaktionsmedium wird zu 300 cm³ destilliertem Wasser hinzugegeben, und die organische Phase wird durch 3mal 50 cm³ Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung auf Magnesiumsulfat und Trockenkonzentration unter vermindertem Druck wird der erhaltene ölige Rückstand durch 20 cm³ Chlorwasserstoffsäure 1 N aufgenommen und das gebildete Chlorhydrat

in 20 cm³ Ethanol ausgefällt. Es werden 1,1 g ((Phenyl-4-piperazinyl)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinchlorhydrat mit einem Schmelzpunkt von 204°C gewonnen.

Das (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethyl-p-toluensulfonat kann nach folgendem Verfahren zubereitet werden: 19,3 g (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethanol werden nach und nach zu 19,7 g p-Toluensulfonylchlorid, gelöst in 120 cm³ auf 0°C gekühltem Pyridin, zugegeben. Die Reaktion wird eine Stunde lang bei 10–15°C durchgeführt. Das Reaktionsmedium wird zu 500 cm³ destilliertem Wasser hinzugegeben, und die organische Phase wird durch 3mal 100 cm³ Dichlormethan extrahiert. Nach dem Auswaschen mit 2mal 50 cm³ Chlorwasserstoffsäure 1 N und dann 2mal 50 cm³ destilliertem Wasser, dem Trocknen auf Magnesiumsulfat und dem Trockenkonzentrieren unter vermindertem Druck (20 mm Quecksilbersäule; 2,7 kPa) werden 14,1 g (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethanol-p-toluensulfonat mit einem Schmelzpunkt bei 143°C gewonnen.

Das (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethanol kann auf folgende Weise zubereitet werden: 20,7 g (Imino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethanolbromhydrat, 9,8 g Ethyltrifluoroacetat und 16,1 cm³ Triethylamin werden 22 Stunden lang bei einer Temperatur um 20°C in 100 cm³ Ethanol gerührt. Nach Trockenkonzentration unter vermindertem Druck wird der gewonnene Rückstand durch Chromatographie über Kieselerde-Kolonne mit Ethylacetat als Extraktionsmittel gereinigt. Es werden 19,2 g (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethanol mit einem Schmelzpunkt von 144°C gewonnen.

Das (Imino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethanol kann nach folgendem Verfahren zubereitet werden: 9,4 g Amino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazol und 10 g Bromo-2-ethanol werden in 30 cm³ absolutem Ethanol 95 Stunden lang bis zum Siedepunkt erhitzt. Dann wird die Mischung auf eine Temperatur um 20°C gekühlt. Der gebildete Niederschlag wird filtriert und mit 100 cm³ Ethylether ausgewaschen. Es werden 6,4 g (Imino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethanolbromhydrat mit einem Schmelzpunkt von 219°C gewonnen.

Das Amino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazol kann nach der von L. M. YAGUPOL'SKII und Mitarbeitern beschriebenen Methode, Zh. Obshch. Khim., 33(7), 2301 (1963) zubereitet werden.

Beispiel 10

1,53 g (((Methoxy-4-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinchlorhydrat, 33 cm³ Methanol und 21 cm³ einer 7%igen Kaliumcarbonatlösung in einer Mischung aus 2 Methanolanteilen und 5 Wasseranteilen werden 4 Stunden lang bei einer Temperatur um 20°C gerührt. Das Reaktionsmedium wird unter vermindertem Druck konzentriert und dann mit Ethylether extrahiert. Die organische Phase wird auf Magnesiumsulfat getrocknet und dann mit einem Überschuß an in Alkohol gelöster Chlorwasserstoffsäure versehen. Der Niederschlag wird zentrifugiert, mit Ethylether ausgewaschen und bei 50°C unter 20 mm Quecksilbersäule getrocknet. Es werden 1,05 g Imino-2-(((methoxy-4-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinchlorhydrat mit einem Schmelzpunkt bei 240°C gewonnen.

Das (((Methoxy-4-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinchlorhydrat kann auf folgende Weise zubereitet werden: Eine Mischung aus 4,52 g (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethylmethansulfonat, aus 120 cm³ Toluol und aus der ausgehend von 10,56 g p-Methoxyphenyl-4-piperazindichlorhydrat freigesetzten Base wird eine Stunde auf Rückfluß erhitzt, auf +4°C gekühlt und dann zentrifugiert. Das toluenhaltige Filtrat wird unter vermindertem Druck verdampft, worauf ihm 45 cm³ einer wässrigen Chlorwasserstoffsäurelösung 1,2 N zugesetzt werden. Das Chlorhydrat scheidet sich in amorpher Form ab und kristallisiert dann durch Triturieren mit 50 cm³ Ethanol. Nach dem Zentrifugieren, Auswaschen mit 15 cm³ Ethanol und Trocknen bei 50°C und unter 20 mm Quecksilbersäule werden 1,7 g (((Methoxy-4-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinchlorhydrat gewonnen.

Das (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethylmethansulfonat kann auf folgende Weise zubereitet werden: 6,9 g Triethylamin werden nach und nach einer Mischung aus 120 cm³ Methylenchlorid, 7,34 g Methansulfonsäurechlorid und 12 g (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethanol zugegeben. Nach einstündigem Rühren bei einer Temperatur um 20°C wird das Reaktionsmedium auf 10°C gekühlt, zentrifugiert, mit 20 cm³ kaltem Methylenchlorid ausgewaschen und dann bei 40°C und unter vermindertem Druck getrocknet. Es werden 10 g (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethylmethansulfonat mit einem Schmelzpunkt von 145°C gewonnen. Eine zweite Menge von 2,7 g wird durch Auswaschen des Filtrats mit 100 cm³ Wasser, Trocknen auf Magnesiumsulfat, Konzentrieren bis zu einem Restvolumen von etwa 50 cm³, Abkühlen auf 5°C und abschließendem Zentrifugieren gewonnen.

Beispiel 11

Durch gleiches Vorgehen wie in Beispiel 9, jedoch ausgehend von 1,4 g (((Dimethoxy-3,4-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinchlorhydrat in 30 cm³ Methanol und von 19 cm³ einer Hydroalkohollösung mit 7%igem Kaliumcarbonat, werden 0,97 g Imino-2-(((dimethoxy-3,4-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinchlorhydrat mit einem Schmelzpunkt von 250°C gewonnen.

Das (((Dimethoxy-3,4-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinchlorhydrat kann auf folgende Weise gewonnen werden: Es wird wie in Beispiel 9 vorgegangen, jedoch ausgehend von 4,3 g (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethylmethansulfonat, 70 cm³ Toluol und der ausgehend von 14 g (Dimethoxy-3,4-phenyl)-4-piperazindichlorhydrat freigesetzten Base. Es werden 1,45 g des erwarteten Chlorhydrats mit einem Schmelzpunkt von 260°C gewonnen.

Beispiel 12

Vorgegangen wird wie in Beispiel 9, jedoch ausgehend von 1,7 g (((Fluoro-4-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinchlorhydrat, 36 cm³ Methanol und 21 cm³ einer Hydromethanolösung mit 7%igem Kaliumcarbonat. Gewonnen wird (((Fluoro-4-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-imino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolindichlorhydrat mit einem Schmelzpunkt von 260°C.

Das (((Fluoro-4-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinchlorhydrat kann

auf folgende Weise zubereitet werden: Es wird wie in Beispiel 9 vorgegangen, jedoch ausgehend von 9 g (Fluoro-4-phenyl)-4-piperazin, 70 cm³ Toluol und 4,52 g (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethylmethansulfonat. Es werden 1,7 g des erwarteten Produktes mit einem Schmelzpunkt von 240°C gewonnen.

Beispiel 13

Durch gleiches Vorgehen wie in Beispiel 9, jedoch ausgehend von 1,40 g (((Chloro-4-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethylmethansulfonat, 30 cm³ Methanol und 19 cm³ einer Hydromethanol-Lösung mit 7%igem Kaliumcarbonat werden 0,9 g (((Chloro-4-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-imino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolindichlorhydrat mit einem Schmelzpunkt von 270°C gewonnen.

Das (((Chloro-4-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethylmethansulfonat, 70 cm³ Toluol und der ausgehend von 13,45 g (Chloro-4-phenyl)-4-piperazindichlorhydrat freigesetzten Base wird eine Stunde und 15 Minuten lang auf Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung auf 10°C und Zentrifugieren des Niederschlags wird das toluenhaltige Filtrat konzentriert und dann durch Chromatographie über Kieselerde-Kolonnen mit einer Mischung aus Cyclohexan und Ethylacetat (Volumenverhältnis 50–50) als Extraktionsmittel gereinigt. Nach Rekristallisierung in 50 cm³ Ethanol werden 1,4 g des erwarteten Produktes mit einem Schmelzpunkt bei 165°C gewonnen.

Beispiel 14

3,0 g Phenyl-4-((trifluoromethoxy-4-anilino)-2-ethyl)-1-piperidin und 3,2 g Kaliumthiocyanat in 25 cm³ Essigsäure werden tropfenweise mit 1,3 g Brom, gelöst in 15 cm³ Essigsäure, bei einer Temperatur um 20°C behandelt. Die Reaktion wird 18 Stunden lang bei dieser Temperatur fortgesetzt. Nach Zusatz von 100 cm³ destilliertem Wasser wird das Reaktionsmedium durch 30%iges Natriumcarbonat neutralisiert und die organische Phase durch 3mal 50 cm³ Ethylacetat extrahiert, auf Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck (20 mm Quecksilbersäule; 2,7 kPa) trockenkonzentriert. Der gewonnene Rückstand wird durch Chromatographie über Kieselerde-Kolonnen mit Ethylacetat als Extraktionsmittel gereinigt. Nach der Bildung von Dichlorhydrat durch Zusatz von 4 cm³ Chlorwasserstoffsäure, 4,2 N in 30 cm³ Ethylacetat werden 2,4 g Imino-2-((phenyl-4-piperidino)-2-ethyl)-3-trifluoromethoxy-6-benzothiazolindichlorhydrat mit einem Sublimationspunkt um 220°C gewonnen. Das Phenyl-4-((trifluoromethoxy-4-anilino)-2-ethyl)-1-piperidin kann auf folgende Weise zubereitet werden: Eine Mischung aus 7,2 g N-p-Toluensulfonyl-(trifluoromethoxy-4-anilino)-2-ethyl-p-toluensulfonat, 4,9 g Phenyl-4-piperidin und 2,4 g Natriumhydrogencarbonat in 50 cm³ Dimethylformamid wird 18 Stunden lang auf 80°C erwärmt. Nach Abkühlung auf eine Temperatur um 20°C wird das Reaktionsmedium unter vermindertem Druck (7 mm Quecksilbersäule; 0,95 kPa) trockenkonzentriert. Der Rückstand wird 2mal mit 30 cm³ Wasser ausgewaschen, danach in 50 cm³ Ethanol aufgenommen und unter vermindertem Druck trockenkonzentriert. Das Rohprodukt wird durch 30 cm³ 37%iger Chlorwasserstoffsäure in einer Mischung aus Essigsäure (30 cm³) und destilliertem Wasser (20 cm³) behandelt. Die Mischung wird 3 Stunden lang auf den Siedepunkt erhitzt. Nach Abkühlung auf eine Temperatur um 20°C und Zusatz von 100 cm³ destilliertem Wasser wird die wässrige Lösung durch 30%iges Natriumcarbonat neutralisiert und die organische Phase durch Ethylacetat extrahiert. Es werden 4,0 g Phenyl-4-((trifluoromethoxy-4-anilino)-2-ethyl)-1-piperidin in Form eines braunen Öles gewonnen, das in der folgenden Reaktion im Rohzustand verwendet wird.

Das N-p-Toluensulfonyl-(trifluoromethoxy-4-anilino)-2-ethyl-p-toluensulfonat kann nach folgendem Verfahren zubereitet werden: Zu 5,0 g (Trifluoromethoxy-4-anilino)-2-ethanol und 6,35 cm³ Triethylamin in 50 cm³ Dichlormethan von 0°C werden nach und nach 8,6 g p-Toluensulfonylchlorid hinzugegeben. Die Reaktion wird 2 Stunden lang bei einer Temperatur um 20°C fortgesetzt, das Reaktionsmedium dann 3mal mit 50 cm³ destilliertem Wasser ausgewaschen und die organische Phase auf Magnesiumsulfat getrocknet sowie unter vermindertem Druck (20 mm Quecksilbersäule; 2,7 kPa) trockenkonzentriert. Nach Zusatz von 50 cm³ absolutem Ethanol wird der gebildete Niederschlag filtriert. Es werden 7,3 g N-p-Toluensulfonyl-(trifluoromethoxy-4-anilino)-2-ethyl-p-toluensulfonat mit einem Schmelzpunkt von 88°C gewonnen.

Das (Trifluoromethoxy-4-anilino)-2-ethanol kann auf folgende Weise zubereitet werden: 88,5 g Trifluoromethoxy-4-anilin und 31,2 g Bromo-2-ethanol werden 1,5 Stunden lang auf 160°C erwärmt. Nach Abkühlung auf eine Temperatur um 20°C wird das Reaktionsmedium in 200 cm³ Dichlormethan aufgenommen, die unlöslichen Bestandteile ausfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck trockenkonzentriert. Nach Reinigung durch Chromatographie über Kieselerde-Kolonnen mit einer Mischung aus Ethylacetat und Cyclohexan (Volumenverhältnis 40–60) als Extraktionsmittel werden 26,8 g (Trifluoromethoxy-4-anilino)-2-ethanol in Form eines orangefarbenen Öles gewonnen.

Beispiel 15

Es wird wie in Beispiel 1 vorgegangen, jedoch ausgehend von 0,6 g (((Fluoro-2-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethylmethansulfonat, 20 cm³ Methanol und 10 cm³ einer Hydroalkohollösung mit 7%igem Kaliumcarbonat. Nach Zusatz von Chlorwasserstoffsäure 4,2 N werden 0,335 g Imino-2-((fluoro-2-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoromethoxy-6-benzothiazolindichlorhydrat mit einem Schmelzpunkt um 260°C gewonnen.

Das (((Fluoro-2-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethylmethansulfonat wird wie in Beispiel 1 bei der Zubereitung des (((Pyridyl-2)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethylmethansulfonats, und zwar ausgehend von 4,52 g (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethylmethansulfonat in 70 cm³ Toluol und von 9 g (Fluoro-2-phenyl)-4-piperazin. Nach Reinigungen durch Chromatographie über Kieselerde-Kolonnen mit Ethylacetat als Extraktionsmittel werden 0,6 g (((Fluoro-2-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethylmethansulfonat gewonnen.

Beispiel 16

Vorgegangen wird wie in Beispiel 1, jedoch ausgehend von 4,52 g (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolyl-3)-2-ethylmethansulfonat in 120 cm³ Toluol und von 7,8 g (Chloro-3-phenyl)-4-piperazin. Nach 2 Stunden auf Rückfluß wird das toluenhaltige Filtrat unter vermindertem Druck verdampft, und dem toluenhaltigen Rückstand werden 100 cm³ Methanol und 10 cm³ einer Hydroalkohollösung mit 7%igem Kaliumcarbonat zugegeben. Die Mischung wird bei etwa 20°C gerührt. Das

Methanol wird unter vermindertem Druck verdampft, und der Rückstand wird durch Chromatographie über Kieselerde-Kolonne mit einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (Volumenverhältnis 95–5) als Extraktionsmittel und dann mit Ethylacetat als Extraktionsmittel gereinigt. Nach Zusatz von Chlorwasserstoffether 4,2N werden 0,9g Imino-2-(((chloro-3-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoromethoxy-6-benzothiazolintrichlorhydrat mit einem Schmelzpunkt um 260°C gewonnen.

Beispiel 17

Es wird wie in Beispiel 1 vorgegangen, jedoch ausgehend von 4,52g ((Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinyl-3)-2-ethylmethansulfonat in 120cm³ Toluol und von 6,7g (Fluoro-3-phenyl)-4-piperazin. Nach zwei Stunden auf Rückfluß wird das toluenhaltige Filtrat unter vermindertem Druck verdampft, und dem toluenhaltigen Rückstand werden 100cm³ Methanol und 20cm³ einer Hydroalkohollösung mit 7%igem Kaliumcarbonat zugegeben. Nach zweistündigem Rühren bei etwa 20°C wird das Methanol bei vermindertem Druck verdampft, und der Rückstand wird durch Chromatographie über Kieselerde-Kolonne mit einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol (Volumenverhältnis 98–2) als Extraktionsmittel und dann mit Ethylacetat gereinigt. Nach Zusatz von Chlorwasserstoffether 4,2N wird 1g Imino-2-(((fluoro-3-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoromethoxy-6-benzothiazolintrichlorhydrat mit einem Schmelzpunkt um 270°C gewonnen.

Beispiel 18

Verfahren wird wie in Beispiel 1, jedoch ausgehend von 1,8g (((Methoxy-2-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolintrichlorhydrat in 39cm³ Methanol und von 23cm³ einer Hydroalkohollösung mit 7%igem Kaliumcarbonat. Nach Reinigung durch Chromatographie über Kieselerde-Kolonne mit Aceton als Extraktionsmittel und darauffolgendem Zusatz von Chlorwasserstoffether 4,2N werden 1,2g Imino-2-(((methoxy-2-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoromethoxy-6-benzothiazolintrichlorhydrat mit einem Schmelzpunkt von 210°C gewonnen. Das (((Methoxy-2-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolintrichlorhydrat kann auf folgende Weise zubereitet werden: Vorgegangen wird wie in Beispiel 1, jedoch ausgehend von 4,52g (Trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolinyl-3)-2-ethylmethansulfonat in 120cm³ Toluol und von 7,7g (Methoxy-2-phenyl)-4-piperazin. Nach Zusatz von Chlorwasserstoffether 4,2N werden 1,8g (((Methoxy-2-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoroacetylmino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolintrichlorhydrat mit einem Schmelzpunkt von 230°C gewonnen. Die vorliegende Erfindung betrifft auch die aus einer Verbindung der Formel (I) bestehenden Medikamente oder ein Salz einer solchen Verbindung im Reinzustand oder in Form einer Zusammensetzung, in der es mit einem beliebigen anderen pharmazeutisch kompatiblen Produkt verbunden ist, welches inert oder physiologisch aktiv sein kann. Die Applikation der erfindungsgemäßen Medikamente kann auf oralem, parenteralem oder rektalem Wege oder aber örtlich erfolgen. Als feste Zusammensetzungen zur oralen Verabreichung können Tabletten, Pillen, Pulver (Gelatinekapseln, Stärkemehlkapseln) oder Granulate verwendet werden. In diesen Zusammensetzungen wird das erfindungsgemäße Wirkprinzip mit einem oder mehreren inerten Streckmitteln wie zum Beispiel Stärke, Cellulose, Saccharose, Lactose oder Siliciumdioxid gemischt. Diese Zusammensetzungen können neben den Streckmitteln auch andere Substanzen umfassen, zum Beispiel ein oder mehrere Gleitmittel wie Magnesiumstearat oder Talcum, einen Farbstoff, eine Umhüllung (Dragee) oder eine Glasur. Als flüssige Zusammensetzungen zur oralen Applikation können Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Sirupe und pharmazeutisch akzeptable Elixiere verwendet werden, die inerte Streckmittel wie zum Beispiel Wasser, Ethanol, Glycerol, pflanzliche Öle oder Paraffinöl enthalten. Diese Zusammensetzungen können neben den Streckmitteln auch andere Substanzen umfassen, zum Beispiel Benetzung-, Süßungs-, Verdickungs-, Aromatisierungs- oder Stabilisierungsprodukte. Die zur parenteralen Applikation vorgesehenen sterilen Zusammensetzungen können vorzugsweise wässrige oder nicht wässrige Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen sein. Als Lösungsmittel oder Träger können Wasser, Propylenglycol, ein Polyethylenglycol, pflanzliche Öle, insbesondere Olivenöl, injizierbare organische Ester wie zum Beispiel das Ethyloleat oder andere geeignete organische Lösungsmittel verwendet werden. Diese Zusammensetzungen können auch Zusatzstoffe enthalten, insbesondere Benetzungs-, Isotonisierungs-, Emulgier-, Dispergier- und Stabilisierungsmittel. Die Sterilisierung kann auf verschiedene Arten erfolgen, zum Beispiel durch Sterilfiltration, oder indem der Zusammensetzung sterilisierende Mittel zugesetzt werden oder aber durch Bestrahlung oder Erwärmung. Sie können auch in Form von festen sterilen Zusammensetzungen zubereitet werden, welche vor der Benutzung in aseptischem Wasser oder einem beliebigen anderen injizierbaren sterilen Medium gelöst werden können. Die Zusammensetzungen zur rektalen Applikation sind Zäpfchen oder Rektalkapseln, die neben dem Wirkprodukt Exzipienten wie Kakaobutter, halbsynthetische Glyceride oder Polyethylenglycole enthalten. Verbindungen zur örtlichen Anwendung können zum Beispiel Cremes, Salben, Lotionen, Augentropfen, Kollutorien, Nasentropfen oder Sprays sein. In der Humantherapie sind die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders nützlich bei der Behandlung und Verhütung von Krampferscheinungen, Symptomen der Schizophrenie und insbesondere defizitären Formen der Schizophrenie, Schlafstörungen, bei mit Zerebralschämie verbundenen Erscheinungen sowie bei neurologischen Erkrankungen, bei denen Glutamat eine Rolle spielen kann, zum Beispiel bei der Alzheimerschen Krankheit, der Huntingtonschen Krankheit, der amyotrophischen Lateralsklerose und der olivo-ponto-zerebellären Atrophie. Die Dosen sind abhängig von der gewünschten Wirkung, der Behandlungsdauer und der Applikationsform; sie betragen bei oraler Applikation im allgemeinen bei einem Erwachsenen zwischen 30 und 300mg je Tag und bei Einheitsdosen von 10 bis 100mg Wirksubstanz. Die geeignete Dosierung ist in Abhängigkeit vom Alter, vom Gewicht und von allen anderen Faktoren, die mit dem behandelten Patienten in Beziehung stehen, generell vom Mediziner festzulegen. Folgende Beispiele illustrieren die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen:

Beispiel A

Nach der üblichen Technik werden Gele mit 50 mg Wirkprodukt zubereitet, die folgende Zusammensetzung haben:

– Imino-2-(((pyridyl-2)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoromethoxy-6-benzothiazolin	50 mg
– Cellulose	18 mg
– Lactose	55 mg
– Kolloid-Siliciumdioxid	1 mg
– Natrium-Carboxymethylstärke	10 mg
– Talcum	10 mg
– Magnesiumstearat	1 mg

Beispiel B

Nach der üblichen Technik werden Tabletten zubereitet, die mit 50 mg Wirkprodukt dosiert sind und folgende übliche Zusammensetzung haben:

– Imino-2-(((methyl-4-phenyl)-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-trifluoromethoxy-6-benzothiazolin	50 mg
– Lactose	104 mg
– Cellulose	40 mg
– Polyvidon	10 mg
– Natrium-Carboxymethylstärke	22 mg
– Talcum	10 mg
– Magnesiumstearat	2 mg
– Kolloid-Siliciumdioxid	2 mg
– Mischung aus Hydroxynäthylcellulose, Glycerin, Titanoxid (71–3,5–24,5)	q.s.p. 1 Tablette
Überzug beendet bei 245 mg.	

Beispiel C

Zubereitet wird eine injizierbare Lösung mit 10 mg Wirkprodukt, welche folgende Zusammensetzung hat:

– ((Benzyl-4-piperazinyl-1)-2-ethyl)-3-imino-2-trifluoromethoxy-6-benzothiazolin	10 mg
– Benzoesäure	80 mg
– Benzylalkohol	0,06 cm ³
– Natriumbenzoat	80 mg
– 95%iges Ethanol	0,4 cm ³
– Natriumhydroxid	24 mg
– Propylenglycol	1,6 cm ³
– Wasser	q.s.p. 4 cm ³