



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 231 790 A5

4(51) C 07 D 277/18

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

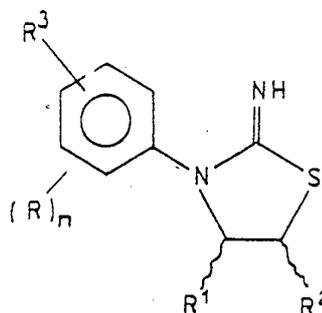
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 275 516 2	(22)	24.04.85	(44)	08.01.86
(31)	1581/84	(32)	25.04.84	(33)	HU

(71) siehe (73)  
 (72) Lempert, Károly, Dr.; Hornyák, Gyula, Dr.; Bartha, Ferenc; Doleschall, Gábor, Dr.; Fetter, József, Dr.; Nyitrai, József, Dr.; Simig, Gyula, Dr.; Zauer, Károly, Dr.; Huszthy, Péter, Dr.; Feller, Antal; Petöcz, Lujza, Dr.; Szirt, Enikő; Grasser, Katalin, Dr.; Berényi, Edit, Dr.; Orr, Zsuzsanna; Pjeczka, Etelka, Dr., HU  
 (73) EGIS Gyógyszergyár; 1106 Budapest, Kereszturi ut 30–38, HU

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen Iminothiazolidinderivaten

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Iminothiazolidinderivaten der allgemeinen Formel I, worin  $R_1$  und  $R_2$  gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder niederes Alkyl stehen;  $R_3$ : Nitro oder Amino ist;  $n$ : 0, 1 oder 2 bedeutet und  $R$ : für niederes Alkyl, Halogen, Halogenalkyl, Nitro, Hydroxy, nieders Alkoxy, Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl steht, und der pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalze davon. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen u. a. spasmolytische Eigenschaften. Bevorzugte Verbindungen sind 3-(2-Amino-4-chlorphenyl)-2-imino-thiazolidin, 3-(2-Amino-4-chlorphenyl)-2-imino-5-methyl-thiazolidin und 3-(2-Amino-4-methyl-phenyl)-2-imino-thiazolidin. Formel I



(I)

16 409 55

Verfahren zur Herstellung von neuen  
Iminothiazolidinderivaten

---

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Iminothiazolidinderivaten.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

In der HU-PS 164 034 sind 2-Imino-1-(o-nitrophenyl)-imidazolidine beschrieben. Die HU-PS 164 035 betrifft die Herstellung von 2-Imino-1-(o-amino-phenyl)-imidazolidin-Derivaten. T. Huno und seine Mitarbeiter (Chem. Pharm. Bull. /Tokio/ 14 /11/, 4201-4209 /1966/) offenbarten das am Phenylring unsubstituierte 2-Imino-3-phenyl-thiazolidin und berichteten über die Strahlungsschutzwirkung dieser Verbindung.

Ziel der Erfindung:

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung von neuen Iminothiazolidinderivaten der allgemeinen Formel I und von pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalze davon bereitzustellen. In der Formel I bedeuten

$R^1$  und  $R^2$ : die gleich oder verschieden sein können,  
Wasserstoff oder niederes Alkyl  
 $R^3$ : Nitro oder Amino,  
 $n$ : 0, 1 oder 2 und  
 $R$ : niederes Alkyl, Halogen, Halogenalkyl,  
Nitro, Hydroxy, niederes Alkoxy, Carboxy  
oder niederes Alkoxy-carbonyl.

Unter dem Ausdruck "niederes Alkyl" sind geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen zu verstehen (z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isobutyl usw.). Der Ausdruck "Halogenatom" umfaßt die Fluor-, Chlor-, Brom- und Jodatome. Unter dem Ausdruck "Halogenalkyl" sind mono-, di- oder trihalogenierte Alkylgruppen zu verstehen (z.B. Chlormethyl, Brommethyl, Chloräthyl, Dichlormethyl und insbesondere Trifluormethyl). Der Ausdruck "niederes Alkoxy" bezieht sich auf geradkettige oder verzweigte Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen (z.B. Methoxy, Äthoxy, n-Propoxy, Isobutoxy usw.). Die niedere Alkoxy-carbonylgruppe kann z.B. Methoxy- oder Äthoxy-carbonyl sein und 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten.

Die pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalze der Verbindungen der allgemeinen Formel I können mit anorganischen oder organischen Säuren gebildet werden (z.B. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Nitrate bzw. Acetate, Lactate, Fumarate, Maleate, Tartarate, Methansulfonate, Äthansulfonate usw.).

Eine Untergruppe der Verbindungen der allgemeinen Formel I stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia und deren pharmazeutisch geeignete Säureadditionssalze dar (worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R$  und  $n$  die obige Bedeutung haben).

Vorteilhafte Vertreter der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia sind jene Derivate, in welchen die Nitrogruppe der 2-Stellung des Phenylringes an die Verknüpfungsstelle des Thiazolidinringes gebunden ist.

In der allgemeinen Formel Ia stehen  $R_1$  und  $R_2$  vorzugsweise für Wasserstoff, n ist insbesondere 0 oder 1 und R bedeutet vorzugsweise Chlor, Trifluormethyl, Methoxy oder Amino.

Eine andere Untergruppe der Verbindungen der allgemeinen Formel I stellen die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib und deren pharmazeutisch geeignete Säureadditionssalze dar (worin  $R_1$ ,  $R_2$ , R und n die obige Bedeutung haben).

Vorteilhafte Vertreter der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib sind jene Derivate, in welchen die Aminogruppe in der 2-Stellung des Phenylringes an die Verknüpfungsstelle des Thiazolidinringes gebunden ist.

In der allgemeinen Formel Ib stehen  $R_1$  und  $R_2$  bevorzugt für Wasserstoff oder Methyl, n ist vorzugsweise 0 oder 1 und R bedeutet vorzugsweise Chlor, Trifluormethyl, Methoxy oder Methyl.

Das 3-(2-Amino-4-chlor-phenyl)-2-imino-thiazolidin und dessen pharmazeutisch geeignete Säureadditionssalze besitzen besonders vorteilhafte therapeutische Eigenschaften.

Weitere vorteilhafte Vertreter der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind die folgenden Derivate:

3-(2-Amino-4-chlor-phenyl)-2-imino-5-methyl-thiazolidin,  
3-(2-Amino-4-methyl-phenyl)-2-imino-thiazolidin und pharmazeutisch geeignete Säureadditionssalze davon.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen wertvolle antidepressante, antiparkinson, antiepileptische und spasmolytische Eigenschaften.

Die Erfindung umfaßt sämtliche Enantiomere, Diastereomere und racemische Formen der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I und pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalzen davon, bei dem man

- a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welchen  $R_3$  Nitro ist - d.h. von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, worin  $R_1$ ,  $R_2$ , R und n die obige Bedeutung haben -
  - a<sub>1</sub>) ein Isothiocyanat der allgemeinen Formel II in Gegenwart einer Säure cyclisiert; oder
  - a<sub>2</sub>) eine Verbindung der allgemeinen Formel III mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IVa oder einem Tautomeren der allgemeinen Formel IV b davon umsetzt; oder
  - a<sub>3</sub>) eine Verbindung der allgemeinen Formel V mit Thioharnstoff der allgemeinen Formel VI cyclisiert; oder
  - a<sub>4</sub>) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII mit einem Isothiocyanat der allgemeinen Formel VIII umsetzt; oder
  - a<sub>5</sub>) eine Verbindung der allgemeinen Formel IX nitriert; oder
  - a<sub>6</sub>) ein Disulfid der allgemeinen Formel XI mit Bromcyan umsetzt; oder
- b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welchen  $R_3$  Amino ist - d.h. von Verbindungen der allgemeinen Formel Ib, worin  $R_1$ ,  $R_2$ , R und n die obige Bedeutung haben -

- b<sub>1</sub>) eine Verbindung der allgemeinen Formel Ia reduziert;  
oder
- b<sub>2</sub>) ein Isothiocyanat der allgemeinen Formel II reduziert und die erhaltene Verbindung einer sauren Cyclisation unterwirft; oder
- b<sub>3</sub>) ein Isothiuronium-Salz der allgemeinen Formel VI reduziert und die erhaltene Verbindung cyclisiert;  
oder
- b<sub>4</sub>) in einer Verbindung der allgemeinen Formel VII die Aminogruppe schützt, die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel X reduziert, die erhaltene Verbindung mit einem Isothiocyanat der allgemeinen Formel VIII umsetzt und schließlich die Schutzgruppe W entfernt;

und gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz überführt. In den vorgenannten Formeln haben

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R und n die obige Bedeutung, während  
Z eine austretende Gruppe ist,  
R<sup>4</sup> für niederes Alkyl, Halogen, Halogenalkyl,  
Hydroxy, niederes Alkoxy, Carboxy oder  
niederes Alkoxy-carbonyl steht und  
W eine Schutzgruppe ist.

Nach der Variante a1) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird ein Isothiocyanat der allgemeinen Formel II in Gegenwart einer Säure cyclisiert. Die Reaktion wird vorzugsweise in einem dipolaren protischen Lösungsmittel (z.B. Methanol oder Athanol) bei erhöhter Temperatur - vorzugsweise bei 60-100°C, insbesondere am Siedepunkt des Reaktionsgemisches - durchgeführt. Als Säure kann vorteilhaft Chlorwasserstoff dienen (auch gasförmiges HCl). Andere Säuren können ebenfalls eingesetzt werden. Das gewünschte Produkt kann aus der Lösung

nach bekannten Methoden (z.B. Kühlung oder Eindampfen oder Zugabe eines Lösungsmittels, wie Äther) vorzugsweise in Form eines kristallinen Salzes isoliert werden.

Nach der Variante a<sub>2</sub>) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird eine Verbindung der allgemeinen Formel III mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IVa oder deren tautomerer Form der allgemeinen Formel IVb umgesetzt. Die Umsetzung kann vorteilhaft in einem aprotischen dipolaren Lösungsmittel (z.B. Dimethylsulfoxyd, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid) durchgeführt werden. Die Umsetzung wird bei einer 100°C nicht überschreitenden Temperatur vollzogen. Das Reaktionsgemisch wird so lange erwärmt, bis der Ausgangsstoff der allgemeinen Formel III nicht mehr anwesend ist. Das Reaktionsgemisch wird in bekannter Weise aufgearbeitet. Das Gemisch wird z.B. mit Wasser verdünnt und mit einem mit Wasser nicht vermischbaren Lösungsmittel (z.B. Dichlormethan) extrahiert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird das Produkt entweder in Form der freien Base oder als ein geeignetes Salz (z.B. Hydrochlorid, Hydrobromid usw.) in kristalliner Form isoliert.

Nach der Variante a<sub>3</sub>) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird eine Verbindung der allgemeinen Formel V mit Thioharnstoff in einem protischen dipolaren Lösungsmittel (vorzugsweise Methanol oder Äthanol) bei erhöhter Temperatur - vorzugsweise bei 60-100°C, insbesondere am Siedepunkt - umgesetzt. Die Reaktion nimmt einige Stunden in Anspruch. Wenn kein Ausgangsstoff der allgemeinen Formel V mehr anwesend ist, wird das Lösungsmittel entfernt und die gebildete Verbindung der allgemeinen Formel VI cyclisiert. Der Ringschluß kann mit Vorteil durch Erwärmen mit einer Säure - vorzugsweise Essigsäure - vollzogen werden. Als Ausgangsstoff können vorzugsweise Verbindungen der allgemeinen Formel V eingesetzt werden, in welchen Z ein Halogenatom (z.B. Chlor oder Brom)

oder eine niedere Alkylsulfonyloxygruppe (z.B. Mesityloxy) oder eine Arylsulfonyloxygruppe (z.B. p-Toluolsulfonyloxy) bedeutet.

Nach der Variante a<sub>4</sub>) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel VII und VIII vorzugsweise in einem hochsiedenden organischen Lösungsmittel (z.B. Butanol) oder in Abwesenheit eines Lösungsmittels in der Schmelze durchgeführt. Die Reaktionstemperatur liegt im allgemeinen zwischen etwa 100 und 150°C, man kann vorzugsweise am Siedepunkt des Lösungsmittels arbeiten. Das erhaltene Produkt kann in Form eines kristallinen Salzes isoliert werden. Als Ausgangsstoff können vorteilhaft Verbindungen der allgemeinen Formel VIII verwendet werden, in welchen Z Halogen (wie Chlor oder Brom) bedeutet.

Nach der Variante a<sub>5</sub>) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Nitrierung vorzugsweise mit Salpetersäure durchgeführt. Der Ausgangsstoff der allgemeinen Formel IX wird in einem geeigneten Lösungsmittel (bevorzugt halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform) gelöst und bei einer Temperatur von 0-20°C mit Salpetersäure umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird in bekannter Weise aufgearbeitet. Die überschüssige Salpetersäure wird entfernt (z.B. durch Behandlung mit kaltem Wasser), das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel kristallisiert.

Nach der Verfahrensvariante a<sub>6</sub>) wird eine Verbindung der allgemeinen Formel XI mit Bromcyan umgesetzt. Die Reaktion wird in einem inerten organischen Lösungsmittel (vorzugsweise in einem Äther, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan) unter Erwärmen (vorzugsweise am Siedepunkt des Lösungsmittels) durchgeführt. Das Bromcyan kann vorteilhaft im Überschuß eingesetzt werden.

Nach der Variante b<sub>1</sub>) kann eine Verbindung der allgemeinen Formel Ia vorzugsweise katalytisch hydriert werden.

Die Hydrierung kann in einem geeigneten Lösungsmittel (z.B. niedere Alkanole, vorteilhaft Methanol oder Äthanol) durchgeführt werden. Man kann vorzugsweise mit Hilfe eines Edelmetallkatalysators - insbesondere Palladium - arbeiten. Der Katalysator kann auf einen Träger aufgebracht werden. Die Hydrierung kann bei einem Druck von 1-5 atm. und bei erhöhter Temperatur oder bei Raumtemperatur vorgenommen werden. Man kann vorzugsweise bei Raumtemperatur und atmosphärischem Druck arbeiten. Das Reaktionsgemisch kann auf bekannte Weise aufgearbeitet werden. Der Katalysator kann entfernt, das Filtrat eingeeengt oder mit einem Überschuß der zur Salzbildung erforderlichen Säure bei einer niedrigen Temperatur (etwa 0°C) gerührt werden. Das Produkt kann in Form der freien Base oder eines kristallinen Salzes isoliert werden.

Nach der Variante b<sub>2</sub>) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird der Ausgangsstoff der allgemeinen Formel II vorzugsweise katalytisch hydriert. Als Katalysator können Edelmetallkatalysatoren - vorzugsweise Palladium - dienen. Der Katalysator kann auf einen Träger (z.B. Kohle) aufgebracht werden. Die Hydrierung kann in einem geeigneten organischen Lösungsmittel - vorzugsweise niedere Alkanole, insbesondere Methanol oder Äthanol - durchgeführt werden. Die Hydrierung kann unter einem Druck von etwa 1-5 atm. und bei Raumtemperatur oder leicht erhöhter Temperatur durchgeführt werden. Man kann besonders vorteilhaft bei Raumtemperatur unter dem atmosphärischen Druck arbeiten.

Nach Entfernung des Katalysators wird das Filtrat mit einem Überschuß einer geeigneten Säure behandelt. Als Säure können mit Vorteil Salzsäure oder Äthansulfonsäure dienen. Die

Säure kann in einem kleinen Überschuß zugegeben werden. Der Ringschluß kann insbesondere bei niedriger Temperatur - bei etwa 0°C - erfolgen. Die Reaktionszeit beträgt einige Stunden. Das gewünschte Produkt kann in Form eines kristallinen Salzes isoliert werden. Die Hydrierung des Ausgangsstoffes der allgemeinen Formel II und der Ringschluß können auch in einem Verfahrensschritt durchgeführt werden.

Nach der Variante b<sub>3</sub>) wird eine Verbindung der allgemeinen Formel VI vorzugsweise katalytisch hydriert. Als Katalysator können Edelmetallkatalysatoren - vorzugsweise Palladium - dienen. Der Katalysator kann auf einen Träger aufgebracht werden. Die Hydrierung kann in einem geeigneten Lösungsmittel (wie niedere Alkohole oder Wasser, insbesondere Methanol oder Äthanol) durchgeführt werden. Die Reduktion kann unter einem Druck von 1-5 atm. und bei Raumtemperatur oder Erwärmen erfolgen. Man kann vorteilhaft bei Raumtemperatur und atmosphärischem Druck arbeiten. Nach Beendigung der Hydrierung wird der Katalysator entfernt und das Filtrat am Siedepunkt des Lösungsmittels erwärmt. Die Reduktion und der Ringschluß können auch in einem Verfahrensschritt durchgeführt werden.

Nach der Variante b<sub>4</sub>) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Aminogruppe einer Verbindung der allgemeinen Formel VII geschützt. Die Schutzgruppe W kann z.B. eine niedere Alkoxy-carbonylgruppe - vorteilhaft tert. Butoxycarbonyl - sein. Die tert. Butoxycarbonylgruppe kann z.B. so eingeführt werden, daß man die Verbindung der allgemeinen Formel VII mit tert. Butylazidoformiat umsetzt. Die Reaktion kann in einem inerten Lösungsmittel (z.B. wäßriges Dioxan oder Tetrahydrofuran) in Gegenwart einer Base (z.B. Triäthylamin) bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Die Nitrogruppe der Verbindung der allgemeinen Formel X wird reduziert. Die Reduktion kann vorzugsweise durch katalytische Hydrierung erfolgen.

Als Katalysator können Edelmetallkatalysatoren - vorzugsweise Palladium - dienen. Der Katalysator kann auf einen inerten Träger (z.B. Kohle) aufgebracht werden. Die Hydrierung kann unter einem Druck von 1-5 atm. und bei Raumtemperatur oder leicht erhöhter Temperatur vollzogen werden. Man kann vorzugsweise bei Raumtemperatur und atmosphärischem Druck arbeiten. Nach Entfernung des Katalysators wird das Filtrat eingeeignet und das Produkt mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII umgesetzt. Die Umsetzung kann bei erhöhter Temperatur (etwa 100-150°C) in Ab- oder Anwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Als Reaktionsmedium kommen hochsiedende organische Lösungsmittel (z.B. Butanol) infrage. Die Reaktion nimmt einige Stunden in Anspruch. Schließlich wird die Schutzgruppe W nach an sich bekannten Methoden entfernt. Die Alkoxy-carbonyl-Schutzgruppe kann z.B. durch Behandlung mit wäßriger oder alkoholischer Salzsäure oder Trifluoressigsäure abgespalten werden. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen durchgeführt werden. Die obigen Vorgänge können auch in einem Verfahrensschritt durchgeführt werden.

Die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können in ihre mit anorganischen oder organischen Säuren gebildeten Salze überführt oder aus ihren Salzen freigesetzt werden. Die Salzbildung und Freisetzung der Base können nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden. Zur Herstellung der Salze wird eine Verbindung der allgemeinen Formel I in einem geeigneten inerten Lösungsmittel mit einer stöchiometrischen oder leicht überschüssigen Menge der entsprechenden Säure umgesetzt.

Die bei dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendeten Ausgangsstoffe sind bekannt bzw. können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden. Die Herstellung der Ausgangsstoffe wird in den Beispielen ausführlich offenbart.

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel XI können entweder durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel XIII mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XII oder Behandlung einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit einem Alkalialkoholat hergestellt werden (worin X Halogen, vorteilhaft Chlor ist).

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen wertvolle antidepressante, antiparkinson, antiepileptische und spasmolytische Eigenschaften, welche mit einer mittelmäßigen analgetischen Wirkung verbunden sind. Die Wirksamkeit der Verbindungen der allgemeinen Formel I wird mit Hilfe der nachstehenden Testversuche nachgewiesen.

### Testmethoden

#### 1) Akute Toxizität an Mäusen

Die Toxizität wird an männlichen und weiblichen weißen Mäusen (CFLP Stamm, Körpergewicht 18-22 g) bestimmt. Für jede Dosis werden je 6 Tiere eingesetzt. Die Testverbindungen werden oral in einem Volumen von 20 ml/kg verabreicht. Die Tiere werden nach der Verabreichung 7 Tage lang beobachtet. Die Tiere erhalten Leitungswasser und einen standarden Mäusenährstoff ad libitum. Die Toxizitäten werden nach der Methode von Lichtfield-Wilcoxon ermittelt.

#### 2) Tetrabenazin Ptosis Antagonismus an Mäusen

Aus je 10 Mäusen bestehende Gruppen werden mit verschiedenen Dosen der Testverbindung oral behandelt. Die Kontrollgruppe erhält eine entsprechende orale Menge des Trägers. Nach 30 Minuten wird eine i.p. Dosis von 50 mg/kg Tetrabenazin verabreicht. Die Tiere mit Ptosis werden in jeder Gruppe nach 20, 60, 90 und 120 Minuten gezählt.

Auswertung der Ergebnisse:

Ein durchschnittlicher Ptosis-Wert wird auf Grund sämtlicher Messungen bei jeder Gruppe berechnet, und die Abweichung von der Kontrollgruppe (Hemmung) wird in % ausgedrückt. Auf Grund dieser Angaben werden die ED<sub>50</sub> Werte berechnet.

3) Reserpin Ptosis Antagonismus an Mäusen

Aus je 10 Mäusen bestehende Gruppen werden mit 6 mg/kg Reserpin s.c. behandelt. Die Sosis der Testverbindung wird nach 60 Minuten verabreicht. Die Kontrollgruppe erhält nur Träger. Die Tiere mit Ptosis werden in jeder Gruppe nach 60 und 120 Minuten gezählt. Die Ergebnisse werden wie bei dem vorherigen Ptosis-Test Nr. 2 ausgewertet und ermittelt.

4) Yohimbin Toxizität Test an Mäusen

Der Versuch wird nach der Methode von Quinton durchgeführt. Aus je 10 Mäusen bestehende Gruppen werden mit der entsprechenden Dosis der Testverbindung bzw. dem Träger behandelt. Eine sublethale Yohimbin-Dosis wird nach einer Stunde in einem Volumen von 20 ml/kg i.p. verabreicht. Die verendeten Tiere werden nach 1 bzw. 24 Stunde(n) gezählt.

5) Hemmung des Nikotinkrampfes

Der Testversuch wird an weißen Mäusen nach der Methode von Stone durchgeführt. Eine Stunde nach der oralen Behandlung werden 1,4 mg/kg Nikotin i.v. verabreicht. Die gebildeten Krämpfe und die Lethalität werden in der behandelten und Kontrollgruppe registriert.

#### 6) Hemmung des Pentetrazolkrampes

Der Versuch wird nach der modifizierten Methode von Banzinger und Hane an weißen Mäusen durchgeführt. Für jede Dosis werden aus 6 Tieren bestehende Gruppen eingesetzt. Durch Verabreichung einer 125 mg/kg i.p. Dosis von Pentetrazol wird Streckkrampf von Hinterextremitäten hervorgerufen. Die oralen Dosen der Testverbindung werden eine Stunde vor der Pentetrazolverabreichung eingegeben.

#### 7) Maximale Elektroschockhemmung

Die Versuche werden nach der Methode von Swinyard an weissen Mäusen (Körpergewicht 25 g) durchgeführt. Durch corneale Elektroden werden elektrische Stromschläge gegeben (50 Hz, 45 mA, 0,4 sec.). Als Kriterien der antikonvulsiven Wirkung wird die vollständige Hemmung des Streckkrampfes der Hinterextremitäten betrachtet. Die Testverbindung bzw. der Träger für die Kontrollgruppe werden eine Stunde vor dem Elektroschock oral verabreicht.

#### 8) Antiperistaltische Wirkung an Mäusen

Die antiperistaltische Wirkung wird nach der Methode von Stickney und Mitarbeiter an weißen Mäusen (Körpergewicht 20-25 g) bestimmt. Die Dosen der Testverbindung werden 60 Minuten vor Eingabe einer Kohlensuspension oral verabreicht. Die Kontrolltiere erhalten im selben Zeitpunkt eine physiologische Natriumschloridlösung bzw. einen anderen Träger. Die Tiere werden 20 Minuten nach Eingabe der Kohlensuspension getötet, und die Länge des gesamten Dünndarms und der mit Kohle gefüllten Strecke wird gemessen. Die auf die Kontrolle bezogene prozentuale Hemmung wird ermittelt. Als positive Wirkung werden jene Fälle betrachtet, in welchen die mit Kohle gefüllte Strecke 50 % der gesamten Dünndarm-

länge nicht übertrifft. Mit Hilfe der so transformierten Angaben werden ED<sub>50</sub> Werte berechnet.

9) Analgetische Wirkung an Mäusen  
(Writhing Test)

Der Versuch wird nach der modifizierten Methode von Newbould an weißen Mäusen durchgeführt. Eine 0,75 %-ige Essigsäurelösung wird in einem Volumen von 20 ml/kg i.p. verabreicht, und die charakteristischen "Writhing-Reaktionen" werden bei der behandelten Gruppe und der Kontrollgruppe ermittelt. Die auf die Kontrollgruppe bezogenen prozentualen Hemmungen werden angegeben.

Es werden folgende Testverbindungen verwendet:

- 1 = 3-(2-Amino-4-chlor-phenyl)-2-imino-thiazolidin-dihydrochlorid
- 2 = 3-(2-Amino-5-chlor-phenyl)-2-imino-thiazolidin-dihydrochlorid
- 3 = 3-(2-Amino-4-chlor-phenyl)-4-methyl-2-imino-thiazolidin-dihydrochlorid
- 4 = 3-(2-Amino-4-trifluormethyl-phenyl)-2-imino-thiazolidin-hydrochlorid
- 5 = 3-(4-Chlor-2-nitro-phenyl)-2-imino-thiazolidin-hydrochlorid
- 6 = 3-(2-nitro-4-trifluormethyl-phenyl)-2-imino-thiazolidin-hydrochlorid
- 7 = 3-(2-Amino-4-methoxy-phenyl)-2-imino-thiazolidin-dihydrochlorid
- 8 = 3-(2-Amino-4-chlor-phenyl)-2-imino-thiazolidin-diäthansulfonat
- 9 = 3-(5-Chlor-2-nitro-phenyl)-2-imino-thiazolidin
- 10 = 3-(2-Nitrophenyl)-2-imino-thiazolidin
- 11 = 3-(2-Nitro-4-methoxy-phenyl)-2-imino-thiazolidin-hydrobromid

12 = 3-(2-Amino-4-chlor-phenyl)-5-methyl-2-imino-thiazolidin-äthansulfonat

13 = 3-(2-Amino-4-methyl-phenyl)-2-imino-thiazolidin

14 = 3-(4-Aminophenyl)-2-imino-thiazolidin

15 = 3-(4-Amino-2-nitro-phenyl)-2-imino-thiazolidin.

Die Ergebnisse sind in den Tabellen I - IX zusammengefaßt.

Tabelle I

Test- verbindung Nr.	LD <sub>50</sub> mg/kg	Tetrabenazin Ptosis Antagonismus	
		ED <sub>50</sub> mg/kg	Therapeutischer Index
1	700	18	39
2	800	25	32
4	1300	40	32,5
3	200	3	67
7	1200	16	75
8	1000	1,5	667
11	650	40	16,3
12	600	7,2	83,0
Amitriptilin	225	12	18,7

Tabelle II

Test verbindung Nr.	LD <sub>50</sub> mg/kg	Reserpin Ptosis Antagonismus	
		ED <sub>50</sub> mg/kg	Therapeutischer Index
1	700	50	14
4	1300	34	38
3	200	3	67
8	1000	20	50
11	650	40	16,3
13	1300	70	18,5
Amitriptilin	225	65	3,5

Tabelle III

Test- verbindung Nr.	LD <sub>50</sub> mg/kg	Potenzierung der Yohimbintoxizität	
		ED <sub>50</sub> mg/kg	Therapeutischer Index
2	800	50	16
8	1000	22	45,5
14	400	20	20,0
12	60	45	13,3
13	1300	52	25,0
Amitriptilin	225	12,5	18

Tabelle IV

Test- verbindung Nr.	LD <sub>50</sub> mg/kg	Hemmung der Nikotinlethalität	
		ED <sub>50</sub> mg/kg	Therapeutischer Index
13	1300	10	130
12	600	6,0	100
1	700	25	5,6
3	200	6,4	31,3
5	1100	9	122
10	700	50	24
11	650	45	14,4
8	1000	12	83,3
Trihexyfenidil	365	40	9,1

Tabelle V

Test- verbindung Nr.	LD <sub>50</sub> mg/kg	Hemmung des Pentetrazolkrampfes ED <sub>50</sub> mg/kg	Therapeutischer Index
1	700	22	31,8
2	800	78	10,2
4	1300	160	8,1
3	200	7,8	25,6
5	1100	66	16,6
11	650	34	19,11
8	1000	14	71,4
12	600	15	40
Trimethadion	2050	490	4,3

Tabelle VI

Test- verbindung Nr.	LD <sub>50</sub> mg/kg	Hemmung von max. Elektroschock ED <sub>50</sub> mg/kg	Therapeutischer Index
1	700	70	10
3	200	14	14,2
9	1000	80	12,5
12	600	12	50
Trimethadion	2050	400	5,3

Tabelle VII

Test- verbindung Nr.	LD <sub>50</sub> mg/kg	Hemmung der Darmperistaltika ED <sub>50</sub> mg/kg	Therapeutischer Index
4	1300	66	19,7
6	800	8	100
10	700	140	5
9	700	18	38,9
11	650	105	6,2
8	1000	95	10,5
7 (Diäthan- sulfonat)	2000	200	10
14	400	50	4,4
15	1200	130	12
4 (Ditähan- sulfonat)	1300	25	52
Papaverin	380	185	2,01

Tabelle VIII

Test- verbindung Nr.	LD <sub>50</sub> mg/kg	Analgetische Wirkung (Writhing Test)	
		ED <sub>50</sub> mg/kg	Therapeutischer Index
4 (Diäthan- sulfonat)	1300	160	8,1
15	1200	115	10,4
2	800	43	18,6
10	700	40	17,5
9	700	54	13
8	1000	170	5,9
12	600	39	17,7
13	1300	160	8,1
Paracetamol	510	180	2,8

Tabelle IX

Test- verbindung Nr.	LD <sub>50</sub> mg/kg	Narkosepotenzierung	
		ED <sub>50</sub> mg/kg	Therapeutischer Index
12	600	41,0	14,0
Meprobramat	1100	260,0	4,2

Die tägliche Dosis der Verbindungen der allgemeinen Formel I liegt im Bereich von etwa 0,25 - 15 mg/kg.

Pharmazeutische Präparate enthalten als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder Salze davon. Die pharmazeutischen Präparate können oral, rektal oder parenteral verabreicht werden. Der Wirkstoff kann in fester (z.B. Tabletten, Kapseln, Dragées usw.), halbfester (z.B. Salben) oder flüssiger (z.B. Lösungen, Emulsionen, Suspensionen) Form hergestellt werden. Die pharmazeutischen Präparate können geeignete inerte, feste oder flüssige, anorganische oder organische pharmazeutische Träger enthalten (z.B. Stärke, Magnesiumstearat, Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Talk, Wasser, Polyäthylenglykol usw.). In den Präparaten können auch übliche pharmazeutische Hilfsstoffe (z.B. Stabilisierungs-, Netzmittel, Salze zur Änderung des osmotischen Druckes, Puffer usw.) anwesend sein.

Die Herstellung der pharmazeutischen Präparate kann nach an sich bekannten Methoden der pharmazeutischen Industrie durchgeführt werden.

Weitere Einzelheiten der vorliegenden Erfindung sind den nachstehenden Beispielen zu entnehmen, ohne den Schutzzumfang auf diese Beispiele einzuschränken.

#### Ausführungsbeispiele:

##### Beispiel 1

Herstellung des N-(2-Bromäthyl)-4-methoxy-2-nitro-anilins

---

Zu 100 ml konzentrierter Schwefelsäure werden unter Eiskühlung und Rühren 100 g (0,24 Mol) N-(2-Bromäthyl)-N-tosyl-4-methoxy-2-nitro-anilin (K. Lempert und Mitarbeiter: Tetrahedron 39 1212 /1983/) gegeben. Die Lösung wird 24

Stunden lang stehengelassen, auf 300 g Eis gegossen, filtriert und mit Wasser gewaschen. Es werden 62 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 97 %, F.: 53-55°C (aus Methanol). Das erhaltene Produkt besteht aus einem roten Kristallpulver.

Analyse: auf die Formel  $C_9H_{11}BrN_2O_3$  (275,1)

berechnet:	Br 29,05 %	N 10,18 %
gefunden:	Br 29,19 %	N 10,21 %

### Beispiel 2

Herstellung des 4-Chlor-N-(2-methyl-2-mesyloxy-  
-äthyl)-2-nitro-anilins

Einer Lösung von 16 g (70 Millimole) 4-Chlor-N-(2-hydroxy-2-methyl-äthyl)-2-nitro-anilin und 50 ml wasserfreiem Pyridin werden bei 0°C 11,4 g (17 ml, 100 Millimole) Mesylchlorid tropfenweise zugegeben, worauf die Lösung 3 Stunden lang gerührt wird. Das Reaktionsgemisch wird in 200 ml eiskaltes Wasser gegossen, filtriert und mit Wasser gewaschen, Es werden 14 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 65 %. Das orangefarbene Kristallpulver schmilzt bei 106-108°C (Äthanol).

Analyse: auf die Formel  $C_{10}H_{13}ClN_2O_5S$  (308,8)

berechnet:	Cl 11,49 %	N 9,07 %	S 10,40 %
gefunden:	Cl 11,52 %	N 9,25 %	S 10,52 %

### Beispiel 3

Herstellung des 4-Chlor-N-(2-Mesyloxyäthyl)-2-  
-nitro-anilins

Einer Lösung von 21,7 g (0,1 Mol) 2-(4-Chlor-2-nitro-anilino)-äthanol und 60 ml Pyridin werden unter Eiskühlung und Rühren bei einer Temperatur unter 5°C 16,3 g (10,8 ml

0,14 Mol) Methansulfonsäurechlorid tropfenweise zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die Lösung unter Kühlung eine weitere Stunde lang gerührt und in 400 ml eiskaltes Wasser gegossen. Die ausgeschiedene gelbe kristalline Substanz wird abfiltriert, mit eiskaltem Wasser gründlich gewaschen, getrocknet und aus 500 ml Methanol umkristallisiert. Es werden 22 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 75 %. F.: 108-109°C (Methanol), gelbes Kristallpulver.

Analyse: auf die Formel  $C_9H_{11}ClN_2O_5S$  (294,8)

berechnet: Cl 12,04 % N 9,50 % S 10,88 %

gefunden: Cl 12,34 % N 9,30 % S 10,52 %.

Dünnschichtchromatographie: Benzol/Aceton = 4/1  $R_f=0,8$ .

#### Beispiel 4

#### Herstellung des 4-Methyl-N-(2-mesyloxyäthyl)-2-nitro-anilins

Einer Lösung von 7,5 g (28 Millimole) 2-(4-Methyl-2-nitro-anilino)-äthanol (T. Matsukawa, K. Shirakawa: J. Pharm. Soc. Japan 63, 370 /1943/; C.A. 45 2876 /1951/) und 23 ml Pyridin werden unter Eiskühlung und Rühren bei einer Temperatur unter 5°C 4,2 ml (54 Millimole) Methansulfonsäurechlorid tropfenweise zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die Lösung bei dieser Temperatur 4 Stunden lang gerührt und in 120 ml eiskaltes Wasser gegossen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit ein wenig kaltem Wasser gewaschen. Es werden 9,7 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 93 %. F.: 65-67°C (aus einem Gemisch von Dichlormethan und Äther), gelbes Kristallpulver.

Analyse: auf die Formel  $C_{10}H_{14}N_2O_5S$  (274,3)

berechnet: C 43,79 % H 5,14 % N 10,21 % S 11,69 %

gefunden: C 43,78 % H 5,20 % N 9,88 % S 11,62 %.

Beispiel 5

Herstellung des 5-Chlor-N-(2-mesyloxyäthyl)-2-nitro-anilins

Einer Lösung von 21,7 g (0,1 Mol) 2-(5-Chlor-2-nitro-anilino)-äthanol und 60 ml Pyridin werden unter Eiskühlung bei einer Temperatur unter 5°C 16,3 g (10,8 ml, 0,14 Mol) Methansulfonsäurechlorid tropfenweise zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die Lösung eine weitere Stunde lang unter Kühlung gerührt und in eiskaltes Wasser gegossen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit eiskaltem Wasser gründlich gewaschen. Es werden 29 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 98 %. Das zitronengelbe Kristallpulver schmilzt bei 181-182°C (aus Methanol).

Analyse: auf die Formel  $C_9H_{11}ClN_2O_5S$  (294,8)

berechnet: Cl 12,04 % N 9,50 % S 10,88 %

gefunden: Cl 11,71 % N 9,45 % S 11,00 %.

Beispiel 6

Herstellung des N-(2-Mesyloxyäthyl)-4-trifluor-methyl-2-nitro-anilins

Einer Lösung von 20 g (77 Millimole) 2-(4-Trifluormethyl-2-nitro-anilino)-äthanol und 100 ml Pyridin werden bei 0°C 12 ml (17,6 g, 160 Millimole) Methansulfonsäurechlorid tropfenweise zugegeben, worauf das Gemisch weitere 40 Stunden lang gerührt wird. Das Reaktionsgemisch wird in 1 Liter eiskaltes Wasser gegossen, Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit Wasser gründlich gewaschen. Es werden 19 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 75 %. Das zitronengelbe Kristallpulver schmilzt bei 68-70°C (Äthylacetat-Petroläther).

Analyse: auf die Formel  $C_{10}H_{11}F_3N_2O_5S$  (328,3)  
berechnet: N 8,53 % S 9,76 %  
gefunden: N 8,56 % S 10,21 %  
Dünnschichtchromatographie: Benzol/Aceton = 4/1  
 $R_f = 0,65$ .

### Beispiel 7

Herstellung des 2-Nitro-N-(2-mesyloxyäthyl)-  
-anilins

---

Einer Lösung von 2,5 g (13 Millimole) 2-Nitro-N-(2-hydroxy-  
äthyl)-anilin und 25 ml Pyridin werden bei 0°C 2,3 g (1,6  
ml, 20 Millimole) Mesylchlorid tropfenweise zugegeben. Das  
Reaktionsgemisch wird eine Stunde lang gerührt und in 200 ml  
eiskaltes Wasser gegossen. Die ausgeschiedenen Kristalle  
werden filtriert und mit Wasser gründlich gewaschen. Es wer-  
den 3,1 g der im Titel genannten Verbindung erhalten,  
Ausbeute 91 %. Die gelblich roten Kristalle schmelzen bei  
86-87°C (Athanol).

Analyse: auf die Formel  $C_9H_{12}N_2O_3S$  (260,3)  
berechnet: C 41,53 % H 4,65 % N 10,76 % S 12,32 %  
gefunden: C 41,76 % H 4,41 % N 10,63 % S 12,54 %.

### Beispiel 8

Herstellung des Methyl-4- $\bar{N}$ -(mesyloxyäthyl)-  
-amino $\bar{7}$ -3-nitro-benzoats

---

24 g (0,1 Mol) Methyl-4- $\bar{N}$ -(2-hydroxyäthyl)-amino $\bar{7}$ -3-  
-nitro-benzoat werden in 100 ml Pyridin gelöst, daraufhin  
der Lösung bei 0°C 12,4 ml (17,6 g, 0,15 Mol) Mesylchlor-  
rid tropfenweise zugegeben werden. Das Reaktionsgemisch  
wird eine weitere Stunde lang gerührt und in 250 ml eis-

kaltes Wasser gegossen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit Wasser gründlich gewaschen. Es werden 20,6 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 65 %. F.: 109-111°C (Methanol), braunrote Kristalle.

Analyse: auf die Formel  $C_{11}H_{14}N_2O_7S$  (318,3)  
berechnet: C 41,50 % H 4,43 % N 8,80 % S 10,07 %  
gefunden: C 41,80 % H 4,61 % N 8,91 % S 10,24 %.

### Beispiel 9

#### Herstellung des 2-Nitro-4-trifluormethyl-N-(2-thiocyanatoäthyl)-anilins

Ein Gemisch von 10,4 g (30 Millimole) 4-Trifluormethyl-N-(2-mesyloxyäthyl)-2-nitro-anilin, 6 g (60 Millimole) Kaliumrhodanid und 200 ml Äthanol wird 6 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in 500 ml Wasser gegossen, filtriert und mit Wasser gewaschen. Es werden 7,4 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 85 %. F.: 115-117°C (Methanol), gelbe Nadelkristalle.

Analyse: auf die Formel  $C_{10}H_8N_3F_3O_2S$  (291,3)  
berechnet: N 14,42 % S 11,01 %  
gefunden: N 14,38 % S 11,46 %.

### Beispiel 10

#### Herstellung des 4-Methoxy-2-nitro-N-(2-thiocyanatoäthyl)-anilins

Ein Gemisch von 5,5 g (20 Millimole) 4-Methoxy-2-nitro-N-(2-bromäthyl)-anilin, 3 g (30 Millimole) Kaliumrhodanid und 50 ml Äthanol wird unter Rühren 8 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in 200 ml Wasser

gegossen, die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit Wasser gewaschen. Es werden 4,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 89 %, F.: 116-118°C (Äthanol), orangefarbene Kristalle.

Analyse: auf die Formel  $C_{10}H_{11}N_3O_3S$  (253,3)

berechnet: C 47,41 % H 4,38 % N 16,60 % S 12,67 %

gefunden: C 47,51 % H 4,10 % N 16,75 % S 12,62 %.

### Beispiel 11

#### Herstellung des 5-Chlor-2-nitro-N-(2-thiocyanato-äthyl)-anilins

Ein Gemisch von 10 g (34 Millimol) N-(2-Mesyloxyäthyl)-5-chlor-2-nitroanilin, 6,6 g (68 Millimole) Kaliumrhodanid und 200 ml Äthanol wird unter Rühren 5 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Die ausgeschiedenen anorganischen Salze werden heiß filtriert, und dem warmen Filtrat werden etwa 200 ml Wasser zugegeben. Nach Abkühlen werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert und mit Wasser gründlich gewaschen. Es werden 8,1 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 92 %. Das gelbe Kristallpulver schmilzt bei 115 bis 116°C (Äthanol).

Analyse: auf die Formel  $C_9H_8ClN_3O_2S$  (257,7)

berechnet: Cl 13,77 % N 16,30 % S 12,44 %

gefunden: Cl 14,09 % N 16,32 % S 19,79 %.

Dünnschichtchromatographie: Cyclohexan /EtoAc = 2/3

$R_f = 0,6$

### Beispiel 12

#### Herstellung des 4-Chlor-2-nitro-N-(2-thiocyanato-äthyl)-anilins

Ein Gemisch von 5,9 g (20 Millimole) N-(2-Mesyloxyäthyl)-4-chlor-2-nitroanilin, 4 g (41 Millimole) Kaliumrhodanid

und 200 ml Äthanol wird unter Sieden 5 Stunden lang erhitzt. Die anorganischen Salze werden heiß abfiltriert, und zu dem warmen Filtrat werden etwa 100 ml Wasser gegeben. Nach Abkühlung werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert und mit Wasser gründlich gewaschen. Es werden 5,0 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 97 %, F.: 154-155°C (Isopropanol), orangegelbes Kristallpulver.

Analyse: auf die Formel  $C_9H_8N_3ClO_2S$  (257,7)

berechnet: C 41,94 % H 3,12 % Cl 13,77 % N 16,30 %

gefunden: S 12,44 %

C 42,13 % H 3,07 % Cl 13,94 % N 16,59 %

S 12,65 %.

Dünnschichtchromatographie: Cyclohexan /EtoAc = 2/3

$R_f = 0,7$

### Beispiel 13

Herstellung des 4-Chlor-2-nitro-N-(2-methyl-2-thiocyanato-äthyl)-anilins

Ein Gemisch von 13 g (42 Millimole) 4-Chlor-N-(2-methyl-2-mesyloxyäthyl)-2-nitro-anilin, 5,8 g (60 Millimole) Kaliumrhodanid und 60 ml Äthanol wird unter Rühren 4 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Die ausgeschiedenen anorganischen Salze werden heiß abfiltriert, und das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingedampft. Das zurückgebliebene Öl wird mit Wasser verrieben, die gebildeten Kristalle werden filtriert, mit Wasser gründlich gewaschen und getrocknet. Es werden 8,2 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 72 %.

F.: 69-70°C (Methanol), gelblich rote Kristalle.

Analyse: auf die Formel  $C_{10}H_{10}ClN_3O_2S$  (271,8)

berechnet: Cl 13,06 % N 15,46 % S 11,80 %

gefunden: Cl 12,96 % N 15,61 % S 11,73 %.

Beispiel 14

Herstellung des 2-Nitro-N (2-thiocyanatoäthyl)-  
-anilins

Ein Gemisch von 2,6 g (10 Millimole) 2-Nitro-N-(2-mesyloxyäthyl)-anilin, 1,95 g (20 Millimole) Kaliumrhodanid und 40 ml Isopropanol wird 3 Stunden lang erhitzt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingeengt, der Rückstand mit 20 ml Dichlormethan verrieben, filtriert und eingedampft. Dieser Vorgang wird wiederholt. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. Es werden 1,9 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 85 %. F.: 112-113°C (Äthanol). Gelblichrote Kristalle.

Analyse: auf die Formel  $C_9H_9N_3O_2S$  (223,3)

berechnet: C 48,42 % H 4,06 % N 18,82 % S 14,36 %

gefunden: C 48,52 % H 4,13 % N 18,80 % S 14,56 %.

Beispiel 15

Herstellung von Methyl-(3-Nitro-4-N-(2-thiocyanatoäthyl)-amino)-benzoat

Ein Gemisch von 9,6 g (30 Millimole) Methyl-4-(4-N-(2-mesyloxyäthyl)-amino)-3-nitro-benzoat, 5,8 g (60 Millimole) Kaliumrhodanid und 100 ml Methanol wird 18 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter vermindertem Druck eingeengt, die zurückgebliebenen Kristalle werden mit Wasser gründlich verrieben, filtriert und mit Wasser gewaschen. Es werden 6,7 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 79 %, F.: 102 bis 103°C (Methanol), gelblichrote Kristalle.

Analyse: auf die Formel  $C_{11}H_{11}N_3O_4S$  (281,3)

berechnet: C 46,97 % H 3,94 % N 14,94 % S 11,40 %

gefunden: C 46,72 % H 4,24 % N 14,92 % S 11,36.

Beispiel 16

Herstellung des 4-Methyl-2-nitro-N-(2-thiocyanato-  
äthyl)-anilins

Ein Gemisch von 9,5 g (35 Millimole) 4-Methyl-N-(2-mesyloxyäthyl)-2-nitro-anilin, 6,4 g (66 Millimole) Kaliumrhodamid und 70 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird bei 140°C eine Stunde lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit 100 ml Wasser vermischt und wieder abgekühlt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit etwas kaltem Wasser gewaschen und getrocknet. Es werden 7,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 91 %.  
F.: 123-125°C (Dichlormethan-Äther).

Analyse: auf die Formel  $C_{10}H_{11}N_3O_2S$  (237,3)  
berechnet: C 50,62 % H 4,67 % N 17,71 % S 13,51 %  
gefunden: C 50,42 % H 4,67 % N 17,57 % S 13,33 %

Beispiel 17

Herstellung des 2-Imino-3-(2-Amino-4-methoxy-  
-phenyl)-thioazolidin-diäthansulfonats

2,5 g (10 Millimole) 4-Methoxy-2-nitro-N-(2-thiocyanatoäthyl)-anilin werden in einem Gemisch von 50 ml Methanol und 50 ml Dichloräthan in Gegenwart von 0,3 g eines Palladium-Kohle-Katalysators hydriert. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt, filtriert und das Filtrat mit 1,7 ml (2,2 g, 20 Millimole) Äthansulfonsäure eine Stunde lang bei dieser Temperatur gerührt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingeengt. Der kristalline Rückstand wird mit Aceton verrieben, filtriert und mit Aceton gewaschen. Es werden 3,1 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 70 %. Die erhaltenen farblosen Kristalle schmelzen bei 187°C (Äthanol).

Analyse auf die Formel  $C_{14}H_{25}N_3O_7S_3$  (443,6)

berechnet: N 9,47 % S 21,69 %

gefunden: N 9,49 % S 22,02 %.

### Beispiel 18

Herstellung des 2-Imino-3-(2-amino-4-chlor-phenyl)-  
-thiazolidin-dimethansulfonats

---

2,6 g (10 Millimole) 4-Chlor-2-nitro-N-(2-thiocyanatoäthyl)-anilin werden in einem Gemisch von 50 ml Methanol und 50 ml Dichloräthan in Gegenwart von 0,3 g eines Palladium-Kohle-Katalysators hydriert. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt, filtriert, und der Lösung werden 1,7 ml (2,2 g, 20 Millimole) Athansulfonsäure zugegeben. Die Lösung wird bei der obigen Temperatur eine Stunde lang gerührt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wird aus einem Gemisch von Methanol und Äther umkristallisiert. Es werden 3,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 78 %. Die farblosen Kristalle schmelzen bei 162 bis 164°C (Methanol-Äther).

Analyse: auf die Formel  $C_{13}H_{23}ClN_3O_6S_3$  (449,0)

berechnet: Cl 7,90 % N 9,35 % S 21,42 %

gefunden: Cl 8,22 % N 9,14 % S 21,20 %.

Dünnschichtchromatographie: MeOH  $R_f = 0,8$ .

### Beispiel 19

Herstellung des 2-Imino-3-(2-amino-4-methoxy-  
-phenyl)-thiazolidin-dihydrochlorids

---

2,5 g (10 Millimole) 4-Methoxy-2-nitro-N-(2-thiocyanatoäthyl)-anilin werden in einem Gemisch von 50 ml Dichlormethan und 50 ml Methanol in Gegenwart von 0,5 g eines 5 %igen Palladium-Kohle-Katalysators hydriert. Die Lösung

wird auf 0°C gekühlt, der Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit gasförmigem Chlorwasserstoff gesättigt und unter vermindertem Druck eingeengt. Der ölige Rückstand wird mit Äthanol verrieben, filtriert und mit Äther gewaschen. Es werden 1,8 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 61 %. F.: 198-200°C (Zersetzung; aus einem Gemisch von Äthanol und Äther).

Analyse: auf die Formel  $C_{10}H_{15}Cl_2N_3OS$  (296,2)

berechnet: Cl 23,94 % N 14,18 % S 10,83 %

gefunden: Cl 24,38 % N 14,10 % S 11,04 %

Dünnschichtchromatographie: Essigsäure  $R_f = 0,6$ .

### Beispiel 20

Herstellung des 2-Imino-3-(2-amino-4-methoxy-carbonyl-phenyl)-thiazolidin-dihydrochlorids

2,8 g (10 Millimole) Methyl-(3-nitro-4- $\bar{N}$ -(2-thiocyanato-äthyl)-amino)benzoat) werden in 150 ml Methanol in Gegenwart von 1 g eines 5 %igen Palladium-Kohle-Katalysators hydriert. Das Gemisch wird auf 0°C gekühlt, der Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit Chlorwasserstoffgas gesättigt und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wird mit Aceton verrieben, filtriert und mit Aceton gewaschen. Es werden 2,4 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 74 %. Das farblose Kristallpulver schmilzt bei 163-164°C (Zersetzung: aus Methanol-Äther).

Analyse: auf die Formel  $C_{11}H_{15}Cl_2N_3O_2S$  (324,2)

berechnet: Cl 21,87 % N 12,96 % S 9,89 %

gefunden: Cl 21,91 % N 12,77 % S 10,24 %.

Beispiel 21

Herstellung des 2-Imino-3-(2-amino-4-methyl-phenyl)-thiazolidin-dihydrochlorids

1,0 g (4,2 Millimole) 4-Methyl-2-nitro-N-(2-thiocyanatoäthyl)-anilin werden in einem Gemisch von 50 ml Dichlormethan und 50 ml Methanol in Gegenwart von 0,3 g eines 5 %-igen Palladium-Kohle-Katalysators hydriert. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt, der Katalysator filtriert, das Filtrat mit Chlorwasserstoffgas gesättigt und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wird mit Äthylacetat verrieben. Die Kristalle werden filtriert und mit ein wenig kaltem Äthylacetat gewaschen. Es werden 0,8 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 68 %. F.: 178°C (Methanol-Äthylacetat).

Analyse: auf die Formel  $C_{10}H_{15}Cl_2N_3S$  (280,2)  
berechnet: C 42,86 % H 5,40 % Cl 25,30% N 15,00 %  
S 11,44 %  
gefunden: C 42,52 % H 5,77 % Cl 24,78 % N 14,90 %  
S 11,21 %.

$R_f = 0,65$  1:19 = 5 % wäßriger NaCl:EtOH

Beispiel 22

Herstellung des 2-Imino-3-(2-amino-4-chlor-phenyl)-thiazolidin-dihydrochlorids

4 g (16 Millimole) 4-Chlor-2-nitro-N-(2-thiocyanatoäthyl)-anilin werden in 100 ml Dioxan in Gegenwart von 1g eines 5 %-igen Palladium-Kohle-Katalysators hydriert. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt, der Katalysator abfiltriert, mit wasserfreiem Chlorwasserstoffgas gesättigt und unter vermindertem Druck (Badtemperatur unter 40°C) eingedampft. Das zurückgebliebene Öl wird mit etwas Äthanol verrieben, filtriert und nacheinander mit Äthanol und Äther gewaschen.

Es werden 3,7 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 76 %. F.: 185-186°C. Das farblose Kristallpulver schmilzt bei 185-186°C (Zersetzung; aus einem Gemisch von Methanol und Äther).

Analyse: auf die Formel  $C_9H_{12}Cl_3N_3S$  (300,6)  
berechnet: Cl 35,38 % N 13,97 % S 10,66 %  
gefunden: Cl 35,26 % N 14,03 % S 11,02 %.

### Beispiel 23

#### Herstellung des 2-Imino-(2-amino-5-chlor-phenyl)-thiazolidin-dihydrochlorids

4 g (16 Millimole) 5-Chlor-2-nitro-N-(2-thiocyanatoäthyl)-anilin werden in 80 ml wasserfreiem Dioxan in Gegenwart von 1 g eines 5 %-igen Palladium-Kohle-Katalysators bei Raumtemperatur hydriert. Nach Beendigung des Wasserstoffaufnahme wird die Lösung auf 0°C gekühlt, der Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit wasserfreiem Chlorwasserstoffgas gesättigt und unter vermindertem Druck eingeeengt (Badtemperatur unter 40°C). Das zurückgebliebene Öl wird mit etwas Äthanol verrieben, die Kristalle filtriert und mit Äther gewaschen. Es werden 3,2 g der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 67 %, F.: 184-185°C (Zersetzung, Methanol-Äther).

Farbloses Kristallpulver.

Analyse: auf die Formel  $C_9H_{12}Cl_3N_3S$  (300,6)  
berechnet: Cl 35,38 % N 13,97 % S 10,66 %  
gefunden: Cl 35,31 % N 13,75 % S 10,82 %  
Dünnschichtchromatographie: Benzol/MeOH = 1/1  $R_f = 0,4$

Beispiel 24

Herstellung des Imino-3-(2-Amino-4-trifluormethyl-phenyl)-thiazolidin-dihydrochlorids

10,5 g (36 Millimole) 2-Nitro-4-trifluormethyl-N-(2-thiocyanatoäthyl)-anilin werden in 100 ml wasserfreiem Dioxan in Gegenwart von 2 g eines 5 %-igen Palladium-Kohle-Katalysators hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat unter Kühlung mit Chlorwasserstoffgas gesättigt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit wasserfreiem Aceton verrieben, filtriert und mit Aceton gewaschen. Es werden 10,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 87 %, F.: 171-172°C (Zersetzung, Methanol-Äther).

Analyse: auf die Formel  $C_{10}H_{12}Cl_2F_3N_3S$  (334,2)

berechnet: Cl 21,22 % N 12,57 % S 9,59 %

gefunden: Cl 20,78 % N 12,63 % S 9,40 %.

Beispiel 25

Herstellung des 2-Imino-2-(2-amino-phenyl)-thiazolidin-dihydrochlorids

6,7 g (30 Millimole) 2-Nitro-N-(2-thiocyanatoäthyl)-anilin werden in 150 ml wasserfreiem Dioxan in Gegenwart von 2 g eines 5 %-igen Palladium-Kohle-Katalysators hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat unter Kühlung mit Chlorwasserstoffgas gesättigt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird mit wasserfreiem Äthanol verrieben, filtriert und mit Äther gewaschen. Es werden 6,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 81 %. F.: 178-179°C (Methanol-Äther). Farbloses Kristallpulver.

Analyse: auf die Formel  $C_8H_{13}Cl_2N_3S$  (266,2)

berechnet: Cl 26,63 %    N 15,78 %    S 12,04 %  
gefunden: Cl 26,50 %    N 15,65 %    S 12,44 %  
Dünnschichtchromatographie: Benzol/MeOH = 2/1  
R<sub>f</sub> = 0,3 .

#### Beispiel 26

Herstellung des 2-Imino-3-(2-amino-4-chlor-phenyl)-5-methyl-thiazolidin-dihydrochlorids

2,7 g (10 Millimole) 4-Chlor-2-nitro-N-(2-methyl-2-thiocyanato-äthyl)-anilin werden in 50 ml Methanol in Gegenwart von 1 g eines 5 %-igen Palladium-Kohle-Katalysators hydriert. Das Gemisch wird auf 0°C gekühlt, der Katalysator abfiltriert, das Filtrat mit Chlorwasserstoffgas gesättigt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird mit wasserfreiem Aceton verrieben und kristallisiert. Es werden in Form von farblosen Kristallen 2,1 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 67 %.

F.: 172-174°C (Zersetzung, Methanol-Aceton).

Analyse: auf die Formel  $C_{10}H_{14}Cl_3N_3S$  (314,7)

berechnet: C 38,17 %    H 4,48 %    N 13,35 %    S 10,19 %  
gefunden: C 38,52 %    H 4,19 %    N 13,53 %    S 9,71 %

#### Beispiel 27

Herstellung des 2-Imino-3-(4-amino-phenyl)-thiazolidins

1,1 g (5 Millimole) 2-Imino-3-(4-nitro-phenyl)-thiazolidin werden in 30 ml wasserfreiem Dioxan in Gegenwart von 0,8 g eines 10 %-igen Palladium-Kohle-Katalysators hydriert. Der Katalysator wird durch Filtrieren entfernt und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Der kristalline Rückstand wird mit Äther verrieben und filtriert, Es werden

0,68 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 70 %, F.: 148°C (Isopropanol-Petroläther), farblose Kristalle.

Analyse: auf die Formel  $C_9H_{11}N_3S$  (193,3)

berechnet: C 55,93 % H 5,74 % N 21,74 %

gefunden: C 56,13 % H 5,83 % N 21,62 %.

Dünnschichtchromatographie: EtOH/Dioxan/cc.  $NH_4OH$  = 3/6/1

$R_f$  = 0,6.

### Beispiel 28

Herstellung des 2-Imino-3-(2-nitro-phenyl)-thiazolidin-hydrochlorids

---

In eine Lösung von 4,0 g (18 Millimole) 2-Nitro-N-(2-thiocyanato-äthyl)-anilin in 50 ml Äthanol wird unter Sieden 30 Minuten lang Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Nach Abkühlung werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert und mit Äther gewaschen. Es werden in Form eines gelben Kristallpulvers 3,9 g der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 83 %, F.: 286°C (Zersetzung, Äthanol-Äther).

Analyse: auf die Formel  $C_9H_{10}ClN_3O_2S$  (259,8)

berechnet: Cl 13,66 % N 16,17 % S 12,34 %

gefunden: Cl 13,54 % N 16,23 % S 12,04 %.

### Freisetzung der Base:

1,3 g (5 Millimole) des obigen Hydrochlorids werden in 30 ml Wasser gelöst, woraufhin die Lösung mit einer 40 %-igen wässrigen Natriumhydroxydlösung auf einen pH-Wert von 9 eingestellt wird. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit Wasser gewaschen und aus einem Gemisch von Äthylacetat und Petroläther kristallisiert. Es werden in Form eines gelben Kristallpulvers 1,0 g des 2-Imino-3-(2-nitro-phenyl)-thiazolidins erhalten, Ausbeute 90 %, F.: 127°C.

Beispiel 29

Herstellung des 2-Imino-3-(2-nitro-phenyl)-  
-thiazolidins

Eine Lösung von 0,8 g (8 Millimole) 2-Amino-thiazol, 0,56 g (4 Millimole) O-Fluor-nitrobenzol und 10 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxyd wird bei 80°C 3 Stunden lang gerührt. Die Lösung wird in 50 ml Wasser gegossen, dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der ölige Rückstand wird aus einem Gemisch von Äthylacetat und Petroläther umkristallisiert. Es werden 0,4 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 46 %, F.: 127°C (Äthylacetat-Petroläther). Gelbes Kristallpulver.

Die so erhaltene Substanz ist mit der nach Beispiel 28 hergestellten Base auf Grund von Schmelzpunkt, IR und Dünnschichtchromatographie identisch.

Dünnschichtchromatographie: Toluol/Äthylacetat 1:1  
R<sub>f</sub> = 0,12.

Beispiel 30

Herstellung des 2-Imino-3-(4-methyl-2-nitro-phenyl)-  
thiazolidin-hydrochlorids

2,0 g (8,4 Millimole) 4-Methyl-2-nitro-N-(2-thiocyanato-äthyl)-anilin werden in 50 ml Äthanol unter Chlorwasserstoffgaseinleitung eine Stunde lang zum Sieden erhitzt. Das anfangs heterogene Reaktionsgemisch wird am Ende der Umsetzung homogen. Die Lösung wird auf etwa die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingedampft und abgekühlt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit etwas Äthanol und Äther gewaschen. Es werden 1,8 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 78 %. Das gelbe Kristallpulver

schmilzt bei 287-289°C.

Freisetzung der Base:

1 g des obigen Hydrochlorids wird mit einem Gemisch von 20 ml einer gesättigten Kaliumcarbonatlösung und 25 ml Chloroform gründlich ausgeschüttelt. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase zweimal mit je 10 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Es werden 0,78 g des 2-Imino-3-(4-methyl-2-nitro-phenyl)-thiazolidins erhalten, Ausbeute 90 %. F.: 132-134°C (Äther-Petroläther), gelbes Kristallpulver.

Analyse: auf die Formel  $C_{10}H_{11}N_3O_2S$  (237,3)

berechnet:	C 50,62 %	H 4,67 %	N 17,71 %	S 13,51 %
gefunden:	C 50,42 %	H 4,59 %	N 17,89 %	S 13,69 %.

Beispiel 31

Herstellung des 2-Imino-3-(4-methoxycarbonyl-2-nitro-phenyl)-thiazolidins

Eine Lösung von 1 g (10 Millimole) 2-Amino-thiazol, 1 g (5 Millimole) Methyl-(4-fluor-3-nitro-benzoat) (G.C. Finger und C.W. Kruse: J.Am.Chem.Soc. 78 6034 /1956/) und 10 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird bei 90°C eine Stunde lang gerührt, danach in 60 ml Wasser gegossen und dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wird mit etwas Äthylacetat verrieben, getrocknet und mit Äther gewaschen. Es werden 0,9 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 64 %. Das gelbe Kristallpulver schmilzt bei 156°C (Äthylacetat-Petroläther).

Analyse: auf die Formel  $C_{11}H_{11}N_3O_4S$  (281,3)  
berechnet: C 46,97 % H 3,94 % N 14,34 % S 11,40 %  
gefunden: C 47,02 % H 4,16 % N 14,07 % S 11,30 %  
Dünnschichtchromatographie: Toluol:Äthylacetat = 1:1,  
 $R_f = 0,25$ .

### Beispiel 32

#### Herstellung des 2-Imino-3-(4-methoxycarbonyl-2-nitro-phenyl)-thiazolidin-hydrochlorids

In ein Gemisch von 0,5 g (1,8 Millimole) Methyl-(3-nitro-4- $\bar{N}$ -(2-thiocyanatoäthyl)-amino $\bar{7}$ -benzoat und 10 ml wasserfreiem Methanol wird wasserfreies Chlorwasserstoffgas unter Sieden eine Stunde lang eingeleitet. Die Lösung wird auf etwa ein Drittel des ursprünglichen Volumens eingedampft und durch Zugabe von Äther zur Kristallisierung gebracht. Nach Abkühlung werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert und mit Äther gewaschen. Es werden 0,4 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 71 %.  
F.: 242°C (Zersetzung; Methanol-Äther).

#### Freisetzung der Base:

1g des obigen Hydrochlorids wird mit einem Gemisch von 20 ml einer gesättigten wäßrigen Natriumcarbonatlösung und 30 ml Dichlormethan gründlich ausgeschüttelt. Die Phasen werden voneinander getrennt und die wäßrige Phase wird noch zweimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft. Es werden 0,8 g des 2-Imino-3-(4-methoxycarbonyl-2-nitro-phenyl)-thiazolidins erhalten. Ausbeute 80 %. F.: 156°C.

Die so erhaltene Base ist auf Grund von Schmelzpunkt, IR-Spektrum und Dünnschichtchromatographie mit dem nach Bei-

spiel 31 hergestellten Produkt identisch.

### Beispiel 33

#### Herstellung des 2-Imino-3-(2-nitro-4-trifluor- methyl-phenyl)-thiazolidins

Eine Lösung von 1,04 g (5 Millimole) 1-Fluor-2-nitro-4-trifluormethylbenzol (G.C. Finger und C.W. Kruse: J.Am.Chem. Soc. 78, 6034 /1965/), 1 g (10 Millimole) 2-Amino-thiazol und 10 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxyd wird eine Stunde lang bei 90°C stehengelassen, woraufhin das Reaktionsgemisch in 60 ml Wasser gegossen, dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt wird. Der Rückstand wird mit etwas Äthylacetat verrieben, filtriert und mit Äther gewaschen. Es werden 0,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 35 %. F.: 153°C.

(Dünnschichtchromatographie: Toluol-Äthylacetat = 1:1,  
R<sub>f</sub> = 0,3).

### Beispiel 34

#### Herstellung des 2-Imino-3-(2-nitro-4-trifluormethyl- -phenyl)-thiazolidin-hydrochlorids

In eine Lösung von 5 g (17 Millimole) 2-Nitro-4-trifluormethyl-N-(2-thiocyanatoäthyl)-anilin und 30 ml Äthanol wird eine Stunde lang unter Sieden wasserfreies Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Am Ende der Reaktion beginnt die Ausscheidung von Kristallen. Nach Abkühlung werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert und mit Äther gewaschen. Es werden 4,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 81 %. Das blaßgelbe Kristallpulver schmilzt bei 295°C (Zersetzung, Äthanol).

Analyse: auf die Formel C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (327,8)

berechnet: Cl 10,83 %    N 12,82 %    S 9,78 %  
gefunden:    Cl 10,98 %    N 12,78 %    S 9,57 %.

### Beispiel 35

#### Herstellung des 2-Amino-3-(4-Methoxy-2-nitro-phenyl)-thiazolidin-hydrochlorids

In eine Suspension von 2,5 g (10 Millimole) 4-Methoxy-2-nitro-N-(2-thiocyanatoäthyl)-anilin und 60 ml wasserfreiem Äthanol wird unter Sieden eine Stunde lang wasserfreies Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Nach Abkühlung werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert und mit Äther gewaschen. Es werden 2,1 g der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 73 %. Das gelblich weiße Kristallpulver schmilzt bei 288-290°C (Dimethylformamid-Äther).

Analyse: auf die Formel  $C_{10}H_{12}ClN_3O_3S$  (289,8)

berechnet: Cl 12,25 %    N 14,50 %    S 11,06 %  
gefunden:    Cl 12,43 %    N 14,23 %    S 10,91 %.

Die Base wird aus dem obigen Salz mit einer 40 %-igen wäßrigen Natriumhydroxydlösung freigesetzt.

F.: 108-110°C (Äthylacetat-Petroläther). Rotes Kristallpulver.

### Beispiel 36

#### Herstellung des 2-Imino-3-(4-methoxy-2-nitro-phenyl)-thiazolidin-hydrochlorids

Ein Gemisch von 3 g (20 Millimole) 4-Methoxy-2-nitro-anilin und 3,5 g (21 Millimole) 2-Bromäthyl-rhodanid wird in einem Ölbad (Temperatur 140°C) 4 Stunden lang gerührt. Die Schmelze wird innerhalb von etwa 3 Stunden kristallin. Die erhaltenen Kristalle werden mit Äther verrieben, getrocknet und mit Äther gewaschen. Es werden 5,0 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 75 %. F.: 290°C (Dimethylformamid-

-Äther). Rotes Kristallpulver.

Analyse: auf die Formel  $C_{10}H_{12}BrN_3O_3S$  (334,2)

berechnet: Br 23,91 % N 12,57 % S 9,59 %

gefunden: Br 23,86 % N 12,42 % S 9,45 %.

Die Base wird aus dem obigen Salz mit einer 40 %-igen wäßrigen Natriumhydroxydlösung freigesetzt. Das rote Kristallpulver schmilzt bei 108-110°C (Äthylacetat-Petroläther).

Auf Grund des Schmelzpunktes sind die nach den Beispielen 35 und 36 hergestellten Basen identisch.

#### Beispiel 37

Herstellung des 2-Imino-3-(4-chlor-2-nitro-phenyl)-  
-thiazolidin-hydrochlorids

In eine Suspension von 5,15 g (20 Millimole) 4-Chlor-2-nitro-N-(2-thiocyanatoäthyl)-anilin und 50 ml wasserfreiem Äthanol wird unter Sieden eine Stunde lang wasserfreies Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Die Farbe der Kristallmasse schlägt von orangegelb in hellgelb über. Nach dem Abkühlen werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert und mit Äther gewaschen. Es werden 5,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten.

Ausbeute 93 %. F.: 295-296°C (Zersetzung; Äthanol).

Analyse: auf die Formel  $C_9H_9Cl_2N_3O_2S$  (295,0)

berechnet: Cl 24,04 % N 14,24 % S 10,87 %

gefunden: Cl 24,08 % N 13,88 % S 10,61 %.

Beispiel 38

Herstellung des 2-Imino-3-(5-chlor-2-nitro-phenyl)-  
-thiazolidin-hydrochlorids

---

In eine Suspension von 11,5 g (45 Millimole) 5-Chlor-2-nitro-N-(2-thiocyanatoäthyl)-anilin in 100 ml wasserfreiem Methanol wird unter Sieden 30 Minuten lang wasserfreies Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Die Lösung wird unter vermindertem Druck auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingedampft. Nach dem Abkühlen werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert und mit Äther gewaschen. Es werden in Form eines blaßgelben Kristallpulvers 11 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 83 %. F.: 279-281°C (Zersetzung, Methanol-Äther).

Analyse: auf die Formel  $C_9H_9Cl_2N_3O_2S$ . (295,0)

berechnet: Cl 24,04 % N 14,24 % S 10,87 %

gefunden: Cl 23,92 % N 14,43 % S 11,20 %.

Beispiel 39

Herstellung des 2-Imino-3-(4-nitro-phenyl)-  
-thiazolidins

---

Eine Lösung von 0,8 g (8 Millimole) 2-Amino-thiazolidin, 0,56 g (4 Millimole) 1-Fluor-4-nitro-benzol und 10 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxyd wird 3 Stunden lang bei 80°C gerührt, woraufhin das Reaktionsgemisch in 50 ml Wasser gegossen und dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert wird. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wird mit Äther verrieben, filtriert und mit Petroläther gewaschen. Es werden 0,35 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 40 %, F.: 166°C (Äthylacetat-Petroläther).

Beispiel 40

Herstellung des 2-Imino-3-(4-nitro-phenyl)-thiazolidins

---

Zu 2 ml rauchender Salpetersäure (spez. Gewicht 1,52) wird eine Lösung von 1,8 g (10 Millimole) 3-Phenyl-2-imino-thiazolidin in 30 ml Chloroform innerhalb von 30 Minuten bei 0°C tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird eine weitere Stunde lang bei dieser Temperatur gerührt. Das Gemisch wird auf 50 g Eis gegossen. Nach dem Schmelzen des Eises werden die Phasen voneinander getrennt, die wäßrige Schicht wird zweimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert, die vereinigten Chloroformphasen werden dreimal mit je 20 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus einem Gemisch von Äthylacetat und Petroläther kristallisiert. Es werden in Form eines gelben Kristallpulvers 1,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 67 %. F.: 166°C (Äthylacetat-Petroläther).

Analyse: auf die Formel  $C_9H_9N_3O_2S$  (223,2)

berechnet: C 48,39 % H 4,03 % N 18,82 % S 14,37 %

gefunden: C 48,59 % H 4,26 % N 18,67 % S 14,41 %.

Auf Grund von Schmelzpunkt, IR- und Dünnschichtchromatographie ist das Produkt mit der nach Beispiel 39 hergestellten Verbindung identisch.

Dünnschichtchromatographie: Toluol-Äthylacetat = 1:1,

$R_f = 0,25$  .

Beispiel 41

Herstellung des 2-Imino-3-(4-methoxycarbonyl-  
-2,6-dinitro-phenyl)-thiazolidins

Ein Gemisch von 13 g (50 Millimole) Methyl-(4-chlor-2,6-dinitro-benzoat), 10,2 g (100 Millimole) 2-Amino-thiazolidin und 200 ml wasserfreiem Dichlormethan wird so lange gerührt, bis kein Ausgangsstoff mehr anwesend ist (Dünnschichtchromatographie: Petroläther-Äthylacetat = 2:1, etwa 3 Stunden). Die Lösung wird dreimal mit je 25 ml Wasser ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther verrieben, filtriert und mit Äther gewaschen. Es werden in Form eines gelben Kristallpulvers 14,6 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 90 %. F.: 138°C (Äthylacetat-Petroläther).

Analyse: auf die Formel  $C_{11}H_{10}N_4O_6S$  (326,3)

berechnet: C 40,49 % H 3,09 % N 17,17 % S 9,83 %

gefunden: C 40,21 % H 3,21 % N 16,98 % S 10,14 %.

Beispiel 42

Herstellung des 3-Phenyl-2-imino-thiazolidin-  
-hydrobromids

Ein Gemisch von 19,5 g (0,12 Mol) 2-Bromäthylrhodanid, 11 ml (0,12 Mol) Anilin und 30 ml Butanol wird 3 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert, mit Aceton und Äther gewaschen. Es werden in Form von farblosen Nadelkristallen 26 g der im Titel benannten Verbindung erhalten, Ausbeute 85 %, F.: 219°C (Äthanol).

Analyse: auf die Formel  $C_9H_{11}BrN_2S$  (259,2)

berechnet: C 41,71 % H 4,27 % N 10,81 % S 12,37 %

gefunden: C 41,69 % H 4,47 % N 10,84 % S 12,46 %.

Beispiel 43

Herstellung des 2-Imino-3-(3-hydroxy-4-carboxy-phenyl)-thiazolidin-hydrobromids

Ein Gemisch von 15,3 g (0,1 Mol) 4-Amino-2-hydroxy-benzoesäure, 18,5 g (0,11 Mol) 2-Bromäthyl-rhodanid, 8,0 ml (0,1 Mol) Pyridin und 140 ml n-Butanol wird 10 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingengt, der Rückstand mit 50 ml Äthanol verrieben, filtriert, mit etwas Äthanol und Aceton gewaschen. Es werden in Form eines farblosen Kristallpulvers 14,1 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 44 %. F.: 237-239°C (Methanol-Aceton).

Analyse: auf die Formel  $C_{10}H_{11}BrN_2O_3S$  (319,2)  
berechnet: C 37,63 % H 3,47 % Br 25,03 % N 8,78 %  
S 10,05 %  
gefunden: C 37,87 % H 3,51 % Br 25,14 % N 8,51 %  
S 10,40 %

Dünnschichtchromatographie: 2/18 = 5 % wäbriges NaCl-  
Äthanol  $R_f = 0,7$ .

Beispiel 44

Herstellung des 2-Imino-3-(2-methoxy-phenyl)-thiazolidin-hydrobromids

Ein Gemisch von 12,3 g (0,1 Mol) 2-Methoxy-anilin, 16,6 g (0,1 Mol) 2-Bro äthyl-rhodanid und 75 ml n-Butanol wird 12 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert, mit etwas Äthanol und Aceton gewaschen. Es werden in Form eines farblosen Kristallpulvers 20,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 71 %.

F.: 243-245°C (Methanol-Aceton).

Analyse: auf die Formel  $C_{10}H_{13}BrN_2OS$  (289,2)  
berechnet: C 41,53 % H 4,53 % Br 27,63 % N 9,69 %  
S 11,09 %  
gefunden: C 41,77 % H 4,35 % Br 27,41 % N 9,82 %  
S 11,40 %.

Dünnschichtchromatographie: 1:19 = 5 % wäßriges NaCl-  
-Äthanol  $R_f = 0,6$

#### Beispiel 45

#### Herstellung des 2-Imino-3-(4-chlor-phenyl)- -thiazolidin-hydrobromids

Ein Gemisch von 5 g (40 Millimole) 4-Chlor-anilin, 6,7 g (40 Millimole) 2-Bromäthyl-rhodanid und 15 ml n-Butanol wird eine Stunde lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert und mit Äther gewaschen. Es werden 9,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 81 %. Das farblose Kristallpulver schmilzt bei 300°C (Zersetzung; Äthanol-Äther).

Analyse: auf die Formel  $C_9H_{10}BrClN_2S$  (293,6)  
berechnet: C 36,81 % H 3,43 % N 9,54 %  
gefunden: C 36,76 % H 3,63 % N 9,66 %.

Die Base schmilzt bei 74-76°C.

#### Beispiel 46

#### Herstellung des 2-Imino-3-(4-brom-phenyl)-thia- zolidin-hydrobromids

Ein Gemisch von 8,6 g (50 Millimole) 4-Brom-anilin, 8,3 g (50 Millimole) 2-Bromäthyl-rhodanid und 30 ml n-Butanol wird 3 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert und mit Äther ge-

waschen. Es werden in Form eines farblosen Kristallpulvers 14 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 82 %. F.: 306°C (Zersetzung; Methanol-Äther).

Analyse: auf die Formel  $C_9H_{10}BrN_2S$  (338,1)

berechnet: C 31,97 % H 2,98 % N 8,28 %

gefunden: C 31,79 % H 2,97 % N 8,08 %.

Die Base wird aus dem obigen Hydrobromid mit einer 40 %-igen wäßrigen Natriumhydroxydlösung freigesetzt. F.: 58-60°C (Benzol-Petroläther).

#### Beispiel 47

Herstellung des 2-Imino-3-(4-methoxy-phenyl)-  
-thiazolidin-hydrobromids

---

Ein Gemisch von 6,15 g (50 Millimole) 4-Methoxy-anilin, 8,3 g (50 Millimole) 2-Bromäthyl-rhodanid und 15 ml n-Butanol wird eine Stunde lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert und mit Äther gewaschen. Es werden in Form eines farblosen Kristallpulvers 12 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 83 %, F.: 274°C (Methanol-Äther).

Analyse: auf die Formel  $C_{10}H_{13}BrN_2OS$  (289,2)

berechnet: C 41,52 % H 4,53 % N 9,68 % S 11,09 %

gefunden: C 41,67 % H 4,27 % N 9,39 % S 11,36 %.

Die Base wird aus dem obigen Hydrobromid mit einer 40 %-igen wäßrigen Natriumhydroxydlösung freigesetzt. F.: 116°C (Äthylacetat).

Beispiel 48

Herstellung des 2-Imino-3-(4-chlor-3-trifluor-  
methyl-phenyl)-thiazolidin-hydrobromids

Ein Gemisch von 1,95 g (10 Millimole) 4-Chlor-3-trifluor-  
methyl-anilin, 1,7 g (10 Millimole) 2-Bromäthyl-rhodanid  
und 20 ml n-Butanol wird 6 Stunden lang zum Sieden erhitzt.  
Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingeengt, der kri-  
stalline Rückstand mit Aceton verrieben, filtriert und mit  
Aceton gewaschen. Es werden 2,5 g der im Titel genannten Ver-  
bindung erhalten, Ausbeute 71 %. F.: 328-330°C (Zersetzung:  
Äthanol-Äther), farbloses Kristallpulver.

Analyse: auf die Formel  $C_9H_9BrClF_2S$  (349,8)

berechnet: Br 22,85 % N 8,01 % S 9,17 %

gefunden: Br 22,48 % N 7,73 % S 8,64 %.

Beispiel 49

Herstellung des 4-Chlor-N-(1-Äthyl-2-mesyloxy-  
äthyl)-2-nitro-anilins

Einer Lösung von 12,2 g (50 Millimole) N-(1-Äthyl-2-hydroxy-  
äthyl)-4-chlor-2-nitro-anilin und 20 ml wasserfreiem Pyri-  
din werden bei 0°C 6,3 g (4,2 ml, 55 Millimole) Mesylchlorid  
tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden lang  
gerührt, in 100 ml eiskaltes Wasser gegossen, filtriert und mit  
Wasser gewaschen. Es werden in Form eines roten Kristallpulvers  
10,2 g der im Titel genannten Verbindung erhalten,  
Ausbeute 63 %, F.: 91-93°C (Äthanol).

Analyse: auf die Formel  $C_{11}H_{15}ClN_2O_5S$  (322,8)

berechnet: Cl 10,99 % N 8,68 %

gefunden: Cl 10,62 % N 8,47 %.

Beispiel 50

Herstellung des 4-Chlor-2-nitro-N-(1-äthyl-2-thiocyanatoäthyl)-anilins

---

Ein Gemisch von 6,5 g (20 Millimole) 4-Chlor-N-(1-äthyl-2-mesyloxyäthyl)-2-nitro-anilin, 2,9 g (30 Millimole) Kaliumrhodanid und 100 ml Äthanol wird 6 Stunden lang zum Sieden erhitzt, Das Reaktionsgemisch wird in 300 ml Wasser gegossen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit Wasser gewaschen. Es werden in Form eines gelblich roten Kristallpulvers 4,8 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 84 %. F.: 126-128°C (Methanol).

Analyse: auf die Formel  $C_{11}H_{12}ClN_3O_2S$  (285,8)

berechnet: Cl 12,42 % N 14,70 % S 11,22 %

gefunden: Cl 12,10 % N 14,53 % S 11,25 %.

Beispiel 51

Herstellung des 4-Äthyl-2-imino-3-(2-amino-4-chlor-phenyl)-thiazolidin-dihydrochlorids

---

8,6 g (30 Millimole) 4-Chlor-2-nitro-N-(1-äthyl-2-thiocyanatoäthyl)-anilin werden in einem Gemisch von 50 ml Dichlormethan und 100 ml Methanol in Gegenwart von 1 g eines Palladium-Kohle-Katalysators hydriert. Der Katalysator wird filtriert, die Lösung bei 0°C mit Chlorwasserstoffgas gesättigt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird aus einem Gemisch von Methanol und Äther umkristallisiert. Es werden 4,2 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Aubeute 63 %. F.: 123-125°C (Methanol-Äther).

Analyse: auf die Formel  $C_{11}H_{16}Cl_3N_3S$  (328,7)

berechnet: C 40,19 % H 4,90 % N 12,78 % S 9,76 %

gefunden: C 39,94 % H 4,71 % N 13,03 % S 10,13 %.

Beispiel 52

Herstellung des 2-Imino-5-methyl-3-(4-chlor-2-nitro-phenyl)-thiazolidin-hydrochlorids

In eine Suspension von 12 g (44 Millimole) 4-Chlor-2-nitro-N-(2-methyl-2-thiocyanato-äthyl)-anilin und 150 ml wasserfreiem Äthanol wird unter Sieden 2 Stunden lang Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Nach 30 Minuten wird eine homogene Lösung gebildet, und es beginnt eine Ausscheidung von Kristallen. Nach dem Abkühlen werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert und nacheinander mit Äthanol und Äther gewaschen. Es werden in Form eines hellgelben Kristallpulvers 11,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 85 %. F.: 281-283°C (Äthanol).

Analyse: auf die Formel  $C_{10}H_{11}Cl_2N_3O_2S$  (308,3)

berechnet: C 38,96 % H 3,59 % S 10,40 %

gefunden: C 38,75 % H 3,30 % S 10,72 %.

Beispiel 53

Herstellung des 2-Imino-5-methyl-3-(2-amino-4-chlor-phenyl)-thiazolidin-diäthansulfonats

5 g (18 Millimole) 4-Chlor-2-nitro-N-(2-methyl-2-thiocyanatoäthyl)-anilin werden in einem Gemisch von 100 ml Methanol und 50 ml Chloroform in Gegenwart von 0,5 g eines Palladium-Kohle-Katalysators hydriert. Die Lösung wird bei 0°C filtriert und nach Zugabe von 3,13 ml (4,23 g, 38 Millimole) Äthansulfonsäure bei dieser Temperatur stehengelassen. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand aus einem Gemisch von Methanol und Äther kristallisiert. Es werden in Form von farblosen Nadelkristallen 3 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 35 %.

F.: 141-143°C (Methanol-Äther).

Analyse: auf die Formel  $C_{14}H_{24}ClN_3O_6S_3$  (462,0)  
berechnet: C 36,39 % H 5,23 % Cl 7,67 % S 20,82 %  
gefunden: C 36,28 % H 5,36 % Cl 7,86 % S 20,80.

#### Beispiel 54

#### Herstellung des N-(1-Äthyl-2-hydroxyäthyl)-4-chlor-2-nitro-anilins

Ein Gemisch von 38,4 g (0,2 Mol) 2,5-Dichlor-nitro-benzol, 20 ml (0,22 Millimole) (+)-2-Amino-1-butanol und 100 ml Pyridin wird 5 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingedampft. Der ölige Rückstand wird durch Verreiben mit Wasser kristallisiert, filtriert, getrocknet und aus etwas Äther kristallisiert. Es werden in Form von orangeroten Nadelkristallen 36 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 73 %.  
F.: 45°C (Äther).

Analyse: auf die Formel  $C_{20}H_{13}ClN_2O_3$  (244,7).  
berechnet: C 49,07 % H 5,35 % N 11,44 %  
gefunden: C 49,11 % H 5,32 % N 11,55 %.

#### Beispiel 55

#### Herstellung des 2-Imino-3-(2-amino-4-chlor-phenyl)-thiazolidin-dihydrochlorids

2,6 g (10 Millimole) 2-Imino-3-(4-chlor-2-nitro-phenyl)-thiazolidin und 11,3 g (50 Millimole) Zinn(II)-chlorid-dihydrat werden in Äthanol unter Rühren in einem inerten Gas bei 70°C erhitzt. Die Umsetzung verläuft innerhalb von etwa 30 Minuten und kann durch die Änderung der Farbe der Lösung verfolgt werden. Das Gemisch wird in etwa 200 ml Wasser gegossen, woraufhin der Alkohol unter vermindertem Druck entfernt und das Gemisch mit einer 10 %-igen wäßrigen Natriumhydroxydlösung auf einen pH-Wert von 9 alkalisiert

wird. Die Lösung wird dreimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wird in salzsaurem Methanol gelöst und aus Äther kristallisiert. Es werden in Form von farblosen Kristallen 1,2 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 40 %. F.: 185-186°C (Zersetzung, Methanol-Äther).

#### Beispiel 56

#### Herstellung des 2-Imino-(4-nitro-phenyl)- -thiazolidins

Ein Gemisch von 1 g (3,8 Millimole) 1-(4-Nitrophenyl)-thioharnstoff (G.H. Dyson, H.I. George: J. Chem. Soc. 125, 1703-7 /1924/), 10 ml Dibromäthan und 10 ml Dimethylformamid wird bei 140°C 2 Stunden lang gerührt. Die Lösung wird abgekühlt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit Aceton gewaschen. Es werden 0,4 g der im Titel genannten Verbindung als Hydrobormid erhalten. Ausbeute 35 %. F.: 276-278°C (Äthanol-Äther).

Die aus dem obigen Kristallpulver freigesetzte Base schmilzt bei 166°C (Äthylacetat-Petroläther).

Ausbeute 0,27 g, 95 %.

#### Beispiel 57

#### Herstellung des 3-(4-Nitro-phenyl)-2-imino- -thiazolidins

#### a) N-(2-Mesyloxyäthyl)-4-nitro-anilin

Einer Lösung von 3,6 g (20 Millimole) N-(2-Hydroxyäthyl)-4-nitro-anilin (Farbwerke Hoechst A.G., BE-PS 639 251; C.A. 63, 4427d /1965/) und 11 ml Pyridin werden bei 0°C 1,86 ml

(24 Millimole) Methansulfonsäurechlorid tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird weitere 4 Stunden lang bei dieser Temperatur gerührt und in 100 ml eiskaltes Wasser gegossen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit Wasser gewaschen. Es werden in Form von rotbraunen Kristallen 3,4 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 65 %. F.: 136-138°C. (Äthylacetat).

Analyse: auf die Formel  $C_9H_{12}N_2O_5S$

berechnet: C 41,53 % H 4,65 % N 10,76 % S 12,32 %

gefunden: C 41,31 % H 4,54 % N 10,49 % S 12,41 %.

b) S- $\int$ -2-(4-nitro-anilino)-äthyl $\int$ -isothiuronium-  
-mesylat

Ein Gemisch von 2,0 g (8 Millimole) N-(2-Mesyloxyäthyl)-4-nitro-anilin, 1,2 g (16 Millimole) Thioharnstoff und 20 ml Äthanol wird 6 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Der Lösung werden 30 ml Äthylacetat zugegeben. Nach Abkühlen werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert und mit Äthylacetat gewaschen. Es werden in Form von gelben Kristallen 2,2 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 85 %. F.: 169-171°C (Methanol-Äthylacetat).

Analyse: auf die Formel  $C_{10}H_{16}N_4O_5S_2$

berechnet: C 35,71 % H 4,79 % N 16,66 % S 19,06 %

gefunden: C 35,67 % H 4,61 % N 16,80 % S 19,02 %.

c) 3-(4-Nitro-phenyl)-2-imino-thiazolidin

1,0 g (3 Millimole) S- $\int$ -2-(4-nitro-anilino)-äthyl $\int$ -isothiuronium-mesylat werden in 50 ml destilliertem Wasser unter einem inerten Gas 10 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlung werden der Lösung 5 g Natriumcarbonat zugegeben, woraufhin das Gemisch je dreimal mit je 50 ml Dichlormethan extrahiert wird. Die organischen Extrakte werden vereinigt,

eingengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt. (Äthylacetat-Hexan = 1:1,  $R_f = 0,25$ ). Es werden 80 mg der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 12 %. F.: 165-166°C (Äthylacetat-Petroläther).

#### Beispiel 58

#### Herstellung des 2-Imino-3-(2-chlor-6-nitro-phenyl)-thiazolidin-hydrochlorids

a) Einer Lösung von 19,5 g (0,09 Mol) 2-(2-Chlor-6-nitro-anilini)-äthanol und 60 ml Pyridin werden unter Eiskühlung bei einer Temperatur unter 5°C 9,7 ml (0,12 Millimol) Methansulfonsäurechlorid tropfenweise zugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird die Lösung 2 Stunden lang gerührt und in 300 ml eiskaltes Wasser gegossen. Das ausgeschiedene rote Öl wird abgetrennt und die wäßrige Schicht dreimal mit je 30 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Es werden 21,0 g eines roten Öls erhalten, Ausbeute 93 %.

Analyse: auf die Formel  $C_9H_{11}ClN_2O_5S$

berechnet: N 9,51 % S 10,88 %

gefunden: N 9,28 % S 11,19 %.

b) Ein Gemisch von 25 g (0,1 Mol) des nach Absatz a) hergestellten 2-Chlor-N-(2-mesyloxyäthyl)-6-nitro-anilins, 16 g (0,16 Mol) Kaliumrhodanid und 300 ml Äthanol wird unter Rühren 12 Stunden lang erhitzt. Der große Teil des Äthanols wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in 500 ml Wasser gegossen. Nach Abkühlen werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert und mit Wasser gewaschen. Es werden 20,5 g des 2-Chlor-6-nitro-N-(2-thiocyanatoäthyl)-anilins erhalten, Ausbeute 79,5 %. F.: 92-94°C (Äthanol), ein orangefarbenes Kristallpulver.

Analyse: auf die Formel  $C_9H_8ClN_3O_2S$   
berechnet: Cl 13,77 % N 16,30 % S 12,40 %  
gefunden: Cl 13,88 % N 16,51 % S 12,87 %.

c) In eine Suspension von 3 g (11,7 Millimole) 2-Chlor-6-nitro-N-(2-thiocyanatoäthyl)-anilin und 50 ml Äthanol wird unter Sieden bis zur Sättigung Chlorwasserstoffgas eingeleitet, Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt, der kristalline Rückstand mit Äther verrieben, filtriert und mit Äther gewaschen. Es werden in Form eines blaßgelben Kristallpulvers 2,9 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 84 %. F.: 279-280°C (Äthanol-Äther).

Analyse: auf die Formel  $C_9H_9Cl_2N_3O_2S$   
berechnet: Cl 24,04 % N 14,24 % S 10,87 %  
gefunden: Cl 23,57 % N 14,17 % S 10,98 %.

#### Beispiel 59

#### Herstellung des 2-Imino-3-(2-amino-6-chlor-phenyl)-thiazolidin-äthansulfonats

2,95 g (11,7 Millimole) 2-Chlor-6-nitro-N-(2-thiocyanatoäthyl)-anilin werden in einem Gemisch von 50 ml Methanol und 50 ml Dichlormethan in Gegenwart von 0,3 g eines Palladium-Kohle-Katalysators hydriert. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt, filtriert und nach Zugabe von 2,5 ml (3,3 g, 30 Millimole) Äthansulfonsäure bei dieser Temperatur 2 Stunden lang gerührt. Die Lösung wird unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand mit Aceton verrieben, filtriert und mit Aceton gewaschen. Es werden in Form von farblosen Kristallen 2,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 63 %. F.: 168-170°C (Methanol-Äther).

Analyse: auf die Formel  $C_{11}H_{18}ClN_3O_3S_2$   
berechnet: Cl 10,47 % N 12,39 % S 18,88 %  
gefunden: Cl 10,12 % N 12,40 % S 19,11 %.

Beispiel 60

Herstellung des 2-Chlor-4-nitro-N-(2-thiocyanato-  
äthyl)-anilins

a) Einer Lösung von 7,1 g (33 Millimole) 2-(2-Chlor-4-nitro-anilino)-äthanol und 20 ml Pyridin werden unter Eiskühlung 3,6 ml (44 Millimole) Methansulfonsäurechlorid tropfenweise zugegeben. Die Lösung wird eine Stunde lang gerührt und in 100 ml eiskaltes Wasser gegossen. Das ausgescheidene kristalline 2-Chlor-N-(2-mesyloxyäthyl)-4-nitro-anilin wird filtriert und mit Wasser gewaschen. Ausbeute 7,0 g 72 %. Die gelben Kristalle schmelzen bei 114-115°C (Äthanol).

Analyse: auf die Formel  $C_9H_{11}ClN_2O_5S$

berechnet: Cl 12,04 % N 9,51 % S 10,88 %

gefunden: Cl 11,89 % N 9,72 % S 10,54 %.

b) Ein Gemisch von 7 g (23,7 Millimole) 2-Chlor-N-(2-mesyloxyäthyl)-4-nitro-anilin, 3,7 g (38 Millimole) Kaliumrhodanid und 150 ml Äthanol wird unter Rühren 12 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Das Gemisch wird in 150 ml Wasser gegossen. Die ausgescheidene Kristalle werden filtriert und mit Wasser gewaschen. Es werden in Form von gelben Kristallen 6,0 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 98 %. F.: 148-150°C (Dimethylformamid).

Analyse: auf die Formel  $C_9H_8ClN_3O_2S$

berechnet: Cl 13,77 % S 12,40 %

gefunden: Cl 13,54 % S 12,12 %.

Beispiel 61

Herstellung des 2-Imino-3-(2-chlor-4-nitro-phenyl)-thiazolidin-hydrochlorids

In eine Suspension von 6 g (23,4 Millimole) 2-Chlor-4-nitro-N-(2-thiocyanatoäthyl)-anilin und 100 ml Äthanol wird innerhalb von etwa einer Stunde Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Nach Abkühlen werden die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert und mit Äther gewaschen. Es werden in Form von gelben Kristallen 5,6 g der im Titel genannten Verbindung erhalten.

Ausbeute 82 %. F.: 194-196°C (Äthanol).

Analyse: auf die Formel  $C_9H_9Cl_2N_3O_2S$

berechnet: Cl 24,04 % N 14,24 % S 10,87 %

gefunden: Cl 24,27 % N 14,30 % S 11,02 %.

Beispiel 62

Herstellung des 2,4,6-Trinitro-N-(2-thiocyanatoäthyl)-anilins

a) 6 g (22 Millimole) N-(2-Hydroxyäthyl)-2,4,6-trinitroanilin (K.F. Waldtötter: Rec. Trav. Chim. 57, 1294 /1938/) werden in 18 ml Pyridin gelöst, worauf 2,4 ml (31 Millimole) Methansulfonsäurechlorid unter Eiskühlung tropfenweise zugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden lang gerührt und in 200 ml eiskaltes Wasser gegossen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit Wasser gewaschen. Es werden in Form von orangegelben Kristallen 5,5 g N-(2-Mesyloxyäthyl)-2,4,6-trinitro-anilin erhalten, Ausbeute 71 %. F.: 121-123°C (Äthylacetat).

Analyse: auf die Formel  $C_9H_{10}N_4O_9S$

berechnet: C 30,86 % H 2,88 % N 16,00 % S 9,15 %

gefunden: C 30,90 % H 2,71 % N 15,92 % S 9,21 %.

b) Ein Gemisch von 5 g (14 Millimole) N-(2-Mesyloxy-äthyl)-2,4,6-trinitro-anilin, 4 g (40 Millimole) Kaliumrhodanid und 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird andert-halb Stunden lang bei 110°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in eiskaltes Wasser gegossen, die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit Wasser gründlich gewaschen. Es werden in Form von orangeroten Kristallen 3,8 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 87 %.

F.: 124-126°C (Äthylacetat).

Analyse: auf die Formel  $C_9H_7N_5O_6S$

berechnet: C 34,51 % H 2,25 % N 22,36 % S 10,24 %

gefunden: C 34,34 % H 2,50 % N 21,94 % S 10,35 %.

### Beispiel 63

Herstellung des 2-Imino-3-(2,4,6-trinitro-phenyl)-  
-thiazolidins

---

1,2 g (3,8 Millimole) 2,4,6-trinitro-N-(2-thiocyanatoäthyl)-anilin werden in 120 ml wasserfreiem Äthanol 5 Stunden lang unter Chlorwasserstoffeinleitung zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird entfernt, der Rückstand in 30 ml Äthylacetat 10 Minuten lang zum Sieden erhitzt und warm filtriert. Der unlösliche Teil wird mit einem Gemisch von 30 ml Äthylacetat und 20 ml einer 10 %-igen Natriumhydroxydlösung ausgeschüttelt. Die wäßrige Phase wird zweimal mit je 10 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingeengt. Es werden 84 mg der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 7 %.

F.: 160-162°C (Äthylacetat).

Beispiel 64

Herstellung des 2-Imino-3-(2,4,6-trinitro-phenyl)-  
-thiazolidins

Einer Lösung von 11,5 g (113 Millimole) 2-Amino-thiazolidin in 225 ml wasserfreiem Äthylacetat wird bei Raumtemperatur eine Lösung von 12,5 g (50 Millimole) 2,4,6-Trinitro-chlor-benzol und 150 ml wasserfreiem Äthylacetat tropfenweise zugegeben. Dem Reaktionsgemisch werden nach 2 Stunden 600 ml Äthylacetat und 800 ml einer 10 %-igen Natriumcarbonatlösung zugegeben. Das Gemisch wird gründlich geschüttelt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Schicht wird zweimal mit je 100 ml Äthylacetat extrahiert, die Äthylacetatphasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Es werden 13,8 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 88 %. F.: 160-162°C (Äthylacetat).

Analyse: auf die Formel  $C_9H_7N_5O_6S$

berechnet: C 34,51 % H 2,25 % N 22,36 % S 10,23 %

gefunden: C 34,35 % H 2,08 % N 21,90 % S 10,38 %

Beispiel 65

Herstellung des bis-[2-(4-Chlor-2-nitro-anilino)-  
-äthyl]-disulfids

a) Ein Gemisch von 3,8 g (20 Millimole) 2,5-Dichlor-nitro-benzol, 2,3 g (20 Millimole) 2-Amino-äthanthiol-hydrochlorid, 6 ml Triäthylamin und 25 Äthanol wird 10 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert und mit kaltem Methanol gewaschen. Es werden orangegelbe Kristalle erhalten, Ausbeute 3,2 g. F.: 187-188°C (Dioxan).

Analyse: auf die Formel  $C_{16}H_{16}Cl_2N_4O_4S_2$

berechnet: C 41,47 % H 3,48 % S 13,84 %

gefunden: C 41,53 % H 3,36 % S 13,56 %

b) 2,6 g (10 Millimole) des nach Absatz a) hergestellten 4-Chlor-2-nitro-N-(2-thiocyanatoäthyl)-anilins werden in einer Lösung von 0,3 g (13 Millimole) Natrium und 30 ml wasserfreiem Äthanol 10 Minuten lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert und mit Äther gewaschen. Es werden 2 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 86 %. F.: 187-188°C (Dioxan oder Dimethylformamid).

#### Beispiel 66

Herstellung des 2-Imino-3-(4-chlor-2-nitro-phenyl)-  
-thiazolidin-hydrobromids

---

Ein Gemisch von 1 g (2,2 Millimole) bis -[2-(4-Chlor-2-nitro-anilino)-äthyl]-disulfid, 0,8 g (7,5 Millimole) Bromcyan und 30 ml Dioxan wird 4 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlung werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert und mit Dioxan und Äther gewaschen. Es werden in Form von gelben Kristallen 1,2 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 81 %. F.: 335-336°C (Äthanol).

#### Beispiel 67

Herstellung des 4-Acetylamino-N-(2-thiocyanato-  
äthyl)-2-nitro-anilins

---

a) Eine Lösung von 27,7 g (0,14 Mol) 4-Acetyl-amino-2-nitro-fluor-benzol (Swarts: Rec. Trav. Chim. 35, 141), 17,8 ml (0,29 Mol) 2-Aminoäthanol und 300 ml n-Butanol wird 2,5 Stunden lang zum Sieden erhitzt und danach unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird mit Wasser verrieben, filtriert und mit Wasser gewaschen. Es werden 33 g 4-Acetylamino-N-(2-hydroxy-äthyl)-2-nitro-anilin erhalten, Ausbeute 98 %. Die gelben Kristalle schmelzen bei

186°C (Nitromethan).

Analyse: auf die Formel  $C_{10}H_{13}N_3O_4$

berechnet: C 50,20 % H 5,48 % N 17,57 %

gefunden: C 49,92 % H 5,25 % N 17,69 %.

b) 33,5 g (0,13 Mol) 4-Acetylamino-N-(2-hydroxy-äthyl)-2-nitroanilin werden in 200 ml Pyridin gelöst. Der Lösung werden unter Eiskühlung 14,1 ml (0,18 Mol) Methansulfonsäurechlorid tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden lang gerührt und dann in 1,5 Liter eiskaltes Wasser gegossen. Das ausgeschiedene Produkt wird filtriert und nacheinander mit Alkohol und Äther gewaschen. Es werden 41,4 g 4-Acetylamino-N-(2-mesyloxyäthyl)-2-nitroanilin erhalten. Ausbeute 93 %. Die gelben Kristalle schmelzen bei 166°C (Dioxan).

Analyse: auf die Formel  $C_{11}H_{15}N_3O_6S$

berechnet: N 13,24 % S 10,11 %

gefunden: N 13,09 % S 10,37 %.

c) Ein Gemisch von 41,4 g (0,13 Mol) 4-Acetylamino-N-(2-mesyloxyäthyl)-2-nitroanilin, 25,4 g (0,26 Mol) Kaliumrhodanid, 350 ml wasserfreiem Dioxan und 350 ml wasserfreiem Äthanol wird 14 Stunden lang zum Sieden erhitzt, woraufhin das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wird. Der kristalline Rückstand wird mit Wasser verrieben, filtriert und mit Wasser gewaschen. Es werden 33,8 g der im Titel genannten Verbindung erhalten. Ausbeute 93 %. Die gelben Kristalle schmelzen bei 168°C (Dioxan).

Analyse: auf die Formel  $C_{11}H_{12}N_4O_3S$

berechnet: C 47,14 % H 4,32 % N 19,99 % S 11,44 %

gefunden: C 46,94 % H 4,58 % N 20,20 % S 11,30 %.

Beispiel 68

Herstellung des 2-Imino-3-(4-amino-2-nitro-phenyl)-  
-thiazolidins

1,4 g (5 Millimole) 4-Acetylamino-N-(2-isothiocyanato-  
äthyl)-2-nitro-anilin werden in einem Gemisch von 80 ml  
wasserfreiem Methanol und 20 ml Dioxan gelöst. Die Lösung  
wird 10 Stunden lang zum Sieden erhitzt, wobei wasserfreies  
Chlorwasserstoffgas eingeleitet wird. Die Lösung wird ein-  
gedampft, der Rückstand in etwas Wasser gelöst und mit einer  
5 %-igen Natriumcarbonatlösung bis zu einem pH-Wert von 9  
verdünnt. Das Gemisch wird mit Äthylacetat extrahiert, ge-  
trocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rück-  
stand (50 g eines roten Öls) wird durch Chromatographie ge-  
reinigt. Die Verunreinigungen werden mit einer 10:1 Mischung  
von Dichlormethan und Aceton entfernt, und das gewünschte  
Produkt wird von der Säule mit Aceton abgelöst. Es werden  
0,8 g der im Titel genannten Verbindung erhalten,  
Ausbeute 65 %, F.: 138-139°C (Äthylacetat).

Analyse: auf die Formel  $C_9H_{10}N_4O_2S$

berechnet:	C 45,37 %	H 4,23 %	N 23,52 %	S 13,46 %
gefunden:	C 45,56 %	H 4,25 %	N 23,77 %	S 13,33 %

P a t e n t a n s r p ü c h e :

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I und der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze davon, worin

$R_1$  und  $R_2$ : gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder niederes Alkyl stehen;  
 $R_3$  : Nitro oder Amino ist;  
 $n$  : 0, 1 oder 2 bedeutet und  
 $R$  : für niederes Alkyl, Halogen, Halogenalkyl, Nitro, Hydroxy, niederes Alkoxy, Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl steht,

gekennzeichnet dadurch, daß man

- a) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welchen  $R_3$  Nitro ist, d.h. von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R$  und  $n$  die obige Bedeutung haben,  
a<sub>1</sub>) ein Isothiocyanat der allgemeinen Formel II in Gegenwart einer Säure cyclisiert;  
oder  
a<sub>2</sub>) eine Verbindung der allgemeinen Formel III mit einer Verbindung der allgemeinen Formel IVa oder einem Tautomeren der allgemeinen Formel IVb davon umsetzt;  
oder  
a<sub>3</sub>) eine Verbindung der allgemeinen Formel V mit Thioharnstoff umsetzt und die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel VI cyclisiert; oder  
a<sub>4</sub>) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII mit einem Isothiocyanat der allgemeinen Formel VIII umsetzt;  
oder  
a<sub>5</sub>) eine Verbindung der allgemeinen Formel IX nitriert;  
oder

- a<sub>6</sub>) ein Disulfid der allgemeinen Formel XI mit Bromcyan umgesetzt; oder
- b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welchen R<sub>3</sub> Amino ist, d.h. von Verbindungen der allgemeinen Formel Ib, worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R und die obige Bedeutung haben,
- b<sub>1</sub>) eine Verbindung der allgemeinen Formel Ia reduziert; oder
- b<sub>2</sub>) ein Isothiocyanat der allgemeinen Formel II reduziert und die erhaltene Verbindung einer sauren Cyclisation unterwirft; oder
- b<sub>3</sub>) ein Isothiuronium-Salz der allgemeinen Formel VI reduziert und die erhaltene Verbindung cyclisiert; oder
- b<sub>4</sub>) in einer Verbindung der allgemeinen Formel VII die Aminogruppe schützt, die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel X reduziert, die erhaltene Verbindung mit einem Isothiocyanat der allgemeinen Formel VIII umsetzt und schließlich die Schutzgruppe W entfernt;

und gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz überführt, wobei in den Formeln

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R und n: die obige Bedeutung haben,

Z : eine austretende Gruppe bedeutet;

R<sup>4</sup> : niederes Alkyl, Halogen, Halogenalkyl, Hydroxy, niederes Alkoxy, Carboxy oder niederes Alkoxycarbonyl bedeutet und

W : eine Schutzgruppe ist.

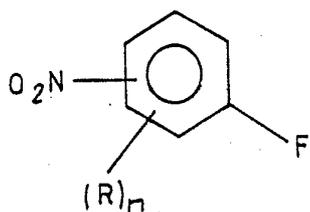
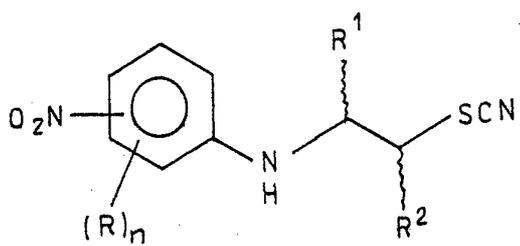
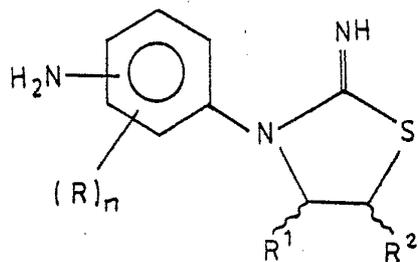
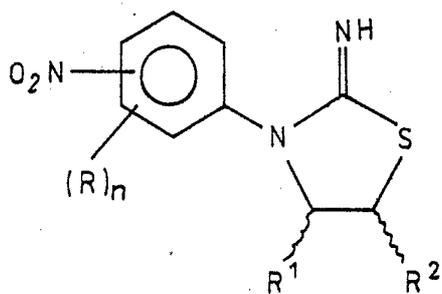
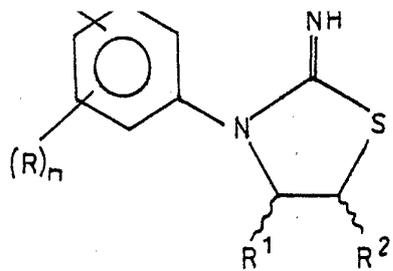
2. Verfahren nach Anspruch 1, Variante a<sub>1</sub>), gekennzeichnet dadurch, daß man den Ringschluß der Isothiocyanate der allgemeinen Formel II in Gegenwart von Chlorwasserstoff durchführt.

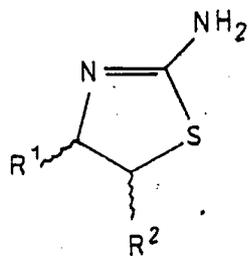
3. Verfahren nach Anspruch 1, Variante  $a_2$ , gekennzeichnet dadurch, daß man die Reaktion in einem aprotischen dipolaren Lösungsmittel, vorzugsweise in Dimethylsulfoxyd, durchführt.
4. Verfahren nach Anspruch 1, Variante  $a_3$ , gekennzeichnet dadurch, daß man als Ausgangsstoff Verbindungen der allgemeinen Formel V verwendet, in welchen Z Halogen, niederes Alkylsulfonyloxy oder Arylsulfonyloxy, vorzugsweise Methansulfonyloxy oder p-Toluolsulfonyloxy, bedeutet.
5. Verfahren nach Anspruch 1, Variante  $a_4$ , gekennzeichnet dadurch, daß man als Ausgangsstoff Verbindungen der allgemeinen Formel VIII verwendet, in welchen Z Halogen bedeutet.
6. Verfahren nach Anspruch 1, Variante  $a_5$ , gekennzeichnet dadurch, daß man die Nitrierung mit Salpetersäure durchführt.
7. Verfahren nach Anspruch 1, Variante  $b_1$ , gekennzeichnet dadurch, daß man die Reduktion durch katalytische Hydrierung durchführt.
8. Verfahren nach Anspruch 7, gekennzeichnet dadurch, daß man einen Palladiumkatalysator verwendet.
9. Verfahren nach Anspruch 1, Variante  $b_2$ , gekennzeichnet dadurch, daß man das Isothiocyanat der allgemeinen Formel II katalytisch, vorzugsweise in Gegenwart eines Palladiumkatalysators, reduziert.
10. Verfahren nach Anspruch 8, gekennzeichnet dadurch, daß man die Reduktion des Isothiocyanats der allgemeinen Formel II und den Ringschluß in einem Verfahrensschritt durchführt.

11. Verfahren nach Anspruch 1, Variante  $b_3$ , gekennzeichnet dadurch, daß man das Isothiuronium-Salz der allgemeinen Formel VI katalytisch, vorzugsweise in Gegenwart eines Palladium-Katalysators, hydriert.
12. Verfahren nach Anspruch 10, gekennzeichnet dadurch, daß man die Reduktion und den Ringschluß in einem Verfahrensschritt durchführt.
13. Verfahren nach Anspruch 1, Variante  $b_4$ , gekennzeichnet dadurch, daß man die Aminogruppe des Ausgangsstoffes der allgemeinen Formel VII mit einer Alkoxy-carbonylgruppe, vorzugsweise mit einer tert. Butoxy-carbonylgruppe, schützt.
14. Verfahren nach Anspruch 1, Variante  $b_4$ , und nach Anspruch 13, gekennzeichnet dadurch, daß man die Reduktion durch katalytische Hydrierung, vorzugsweise in Gegenwart eines Palladium-Katalysators, durchführt.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 13 und 14, gekennzeichnet dadurch, daß man die Einführung der Schutzgruppe, die Reduktion, die Umsetzung mit dem Isothiocyanat der allgemeinen Formel VIII und die Abspaltung der Schutzorgane in einem Verfahrensschritt durchführt.
16. Verfahren nach Anspruch 1, Varianten  $b_1$  und  $b_4$  und nach einem der Ansprüche 7 bis 13, gekennzeichnet dadurch, daß man 3-(2-Amino-4-chlorphenyl)-2-imino-thiazolidin oder dessen pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze herstellt.
17. Verfahren nach Anspruch 1, Varianten  $b_1$  bis  $b_4$  und einem der Ansprüche 7 bis 13, gekennzeichnet dadurch, daß man 3-(2-Amino-4-chlorphenyl)-2-imino-5-methyl-thiazolidin,

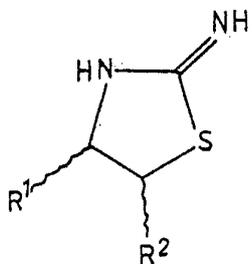
3-(2-Amino-4-methy-phenyl)-2-imino-thiazolidin und deren pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze herstellt.

- Hierzu 4 Blatt Formeln -

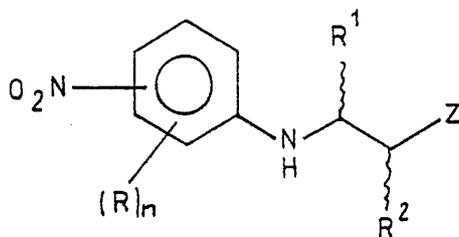




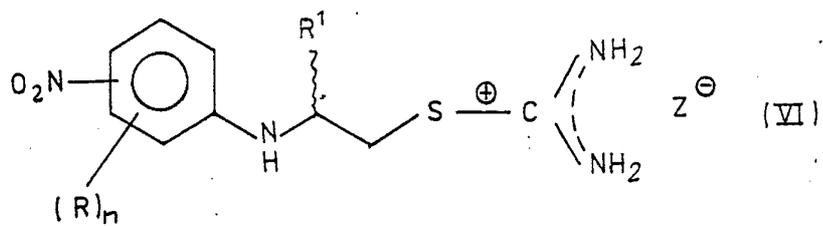
(IVa)



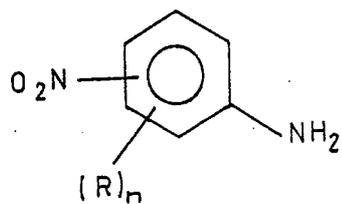
(IVb)



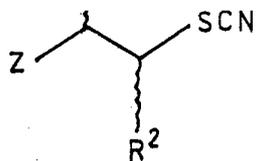
(V)



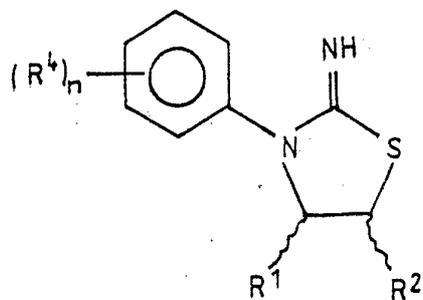
(VI)



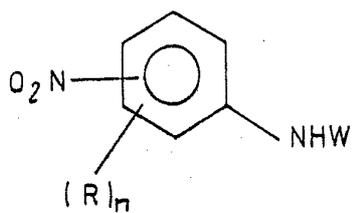
(VII)



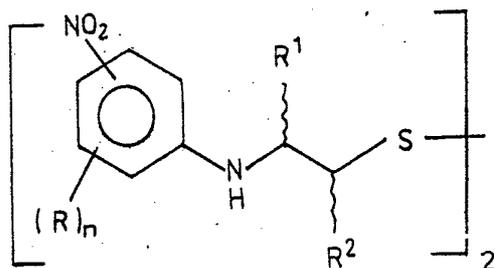
(VIII)



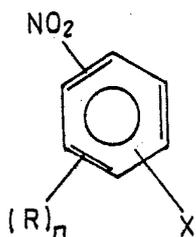
(IX)



(X)

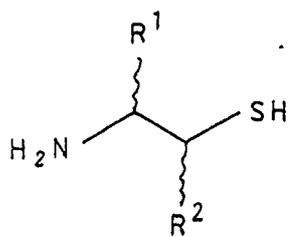


(XI)



(XII)

4642317



(XIII)