



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤1 Int. Cl.³: C 07 D 277/18

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

617 431

⑫1 Gesuchsnummer: 9689/75

⑫2 Anmeldungsdatum: 24.07.1975

⑫0 Priorität(en): 27.07.1974 DE 2436263

⑫4 Patent erteilt: 30.05.1980

⑫5 Patentschrift
veröffentlicht: 30.05.1980

⑫3 Inhaber:
Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt a.M. (DE)

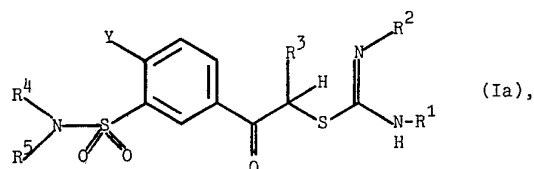
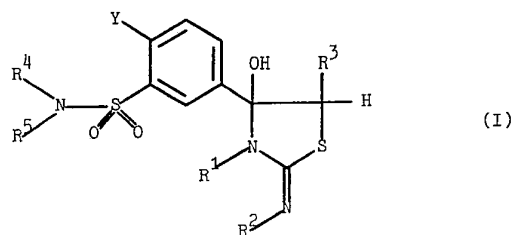
⑫2 Erfinder:
Dr. Hans-Jochen Lang, Altenhain/Taunus (DE)
Dr. Roman Muschaweck, Frankfurt a.M. (DE)

⑫4 Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

⑫4 Verfahren zur Herstellung neuer Thiazolidinderivate.

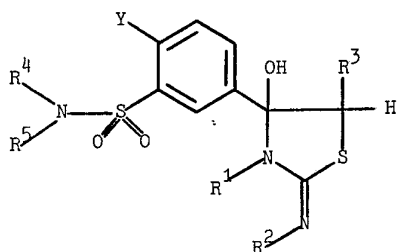
⑫7 Neue Verbindungen der nebenstehenden Formel I bzw. Ia, worin die Symbole R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 und Y die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, werden hergestellt, indem man ein entsprechend substituiertes 3-Sulfamoyl- oder 3-Chlorsulfonylaceto-phenon, welches eine aktivierte Estergruppe trägt, mit einem entsprechend substituierten Thioharnstoff umsetzt und, falls man von der 3-Chlorsulfonylverbindung ausgegangen ist, anschliessend die Gruppe R^4R^5N - einführt.

Die Verfahrensprodukte zeichnen sich durch eine sehr gute diuretische und saluretische Wirksamkeit aus und können zu entsprechenden Arzneimitteln verarbeitet werden.

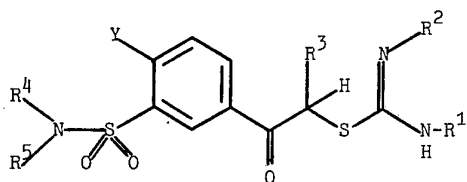


PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer Thiazolidinderivate der Formel I



bzw. ihrer tautomeren Form entsprechend der Formel Ia



worin

R¹ Alkyl- oder Alkenylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkylreste mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Dialkylaminogruppen mit insgesamt 7 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls gemeinsam mit dem Stickstoffatom der Aminogruppe einen gesättigten heterocyclischen Ring bilden können;

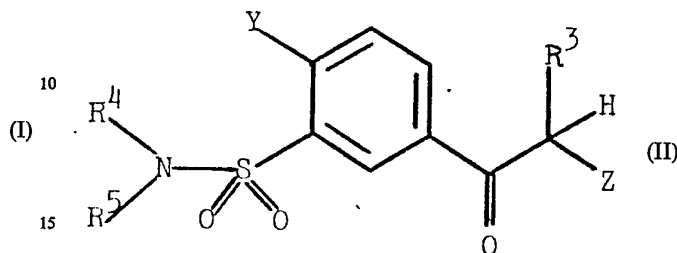
R² einen Alkyl- oder Alkenyl- oder Alkynylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls durch Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, Cycloalkylreste mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenylalkylreste mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, die gegebenenfalls im Phenylring durch Halogen, niederes Alkyl, Alkoxy, Alkylendioxy substituiert sind, Alkylgruppen mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, die durch Cycloalkylreste mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten O-, N- oder S-haltigen heterocyclischen Resten substituiert sind, oder Dialkylaminogruppen mit insgesamt 7 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls gemeinsam mit dem Stickstoffatom der Aminogruppe einen gesättigten heterocyclischen Ring bilden können, und worin R¹ und R² auch gemeinsam für eine Alkylengruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen stehen können;

R³ Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen;

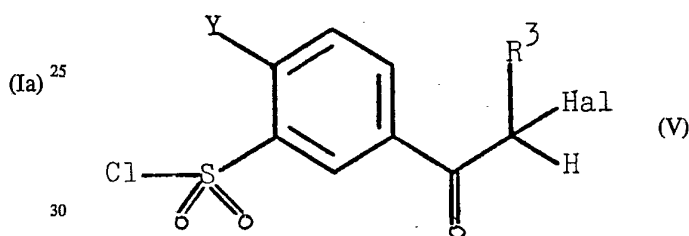
R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Alkyl- oder Alkenylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Phenylalkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wobei der Phenylring gegebenenfalls durch Halogen, niederes Alkyl, Alkoxy, Alkylendioxy substituiert sein kann, Alkylgruppen mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, die durch 5- oder 6-gliedrige ungesättigte O-, N- oder S-haltige heterocyclische Reste substituiert sind, wobei R⁴ und R⁵ auch gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen gesättigten, gegebenenfalls methylen-substituierten, 5- bis 6-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, wor-

in gegebenenfalls eine CH₂-Gruppe durch Sauerstoff ersetzt sein kann; und

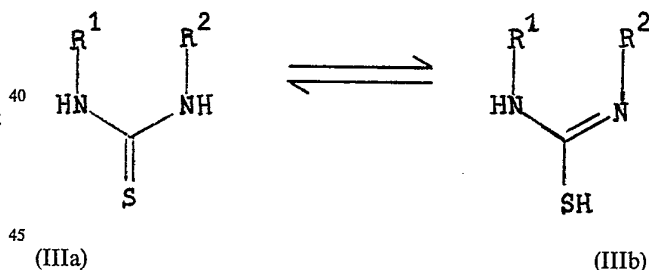
Y Wasserstoff, Halogen, Methyl oder Trifluormethyl bedeuten, sowie von deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



worin Z für den Rest eines aktivierten Esters einer anorganischen oder organischen Säure steht, oder eine Verbindung der Formel V



worin Hal Chlor oder Brom bedeutet, mit einem Thioharnstoff der Formel III, der in Form der Tautomeren der Formel IIIa bzw. IIIb



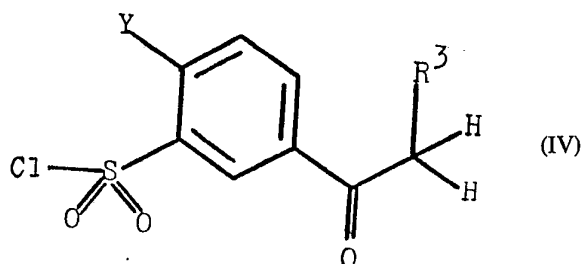
vorliegen kann, umgesetzt und, falls man von einer Verbindung der Formel V ausgegangen ist, das Verfahrensprodukt mit einer Verbindung der Formel VII



umsetzt und die erhaltene Verbindung der Formel I bzw. Ia gegebenenfalls in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in eine erhaltene Verbindung der Formel I bzw. Ia, worin R⁴ und/oder R⁵ Wasserstoff bedeuten, mit einer zur Einführung eines von Wasserstoff verschiedenen Restes R⁴ bzw. R⁵ geeigneten Verbindung behandelt.

3. Verfahren zur Herstellung neuer Thiazolidinderivate der Formel I bzw. Ia, worin die Symbole R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und Y die in Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel IV



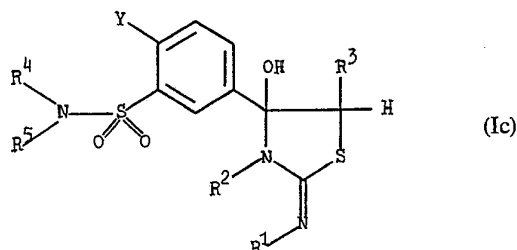
durch Behandeln mit einem Chlorierungs- oder Bromierungsmittel in eine Verbindung der Formel V überführt und diese nach dem Verfahren gemäss Patentanspruch 1 in eine Verbindung der Formel I bzw. Ia überführt.

4. Verfahren nach Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel V ohne Zwischenisolierung weiterverarbeitet.

Gegenstand der Erfindung ist das in Patentanspruch 1 definierte Verfahren.

Die Verbindungen der Formel I können ausser in ihrer tautomeren Form entsprechend Formel Ia auch in ihren möglichen geometrischen isomeren Strukturen vorliegen.

Über die offenkettige tautomere Form der Formel Ia stehen die cyclischen Verbindungen der Formel I bei unterschiedlichem R^1 und R^2 mit den stellungsisomeren Verbindungen der Formel Ic



und deren Säureadditionssalze im Gleichgewicht. Welches der beiden cyclischen Isomere die Formel I oder Ic bzw. deren Säureadditionssalze überwiegt, hängt in besonderem Masse von der unterschiedlichen Raumerfüllung in der Substituenten R^1 bzw. R^2 ab, und zwar befindet sich der räumlich kleinere Substituent bevorzugt in Stellung 3 des Thiazolidin-Ringsystems. Bei den erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen wird der Einfachheit halber nur eine der möglichen isomeren bzw. tautomeren Formen einer jeweiligen Substanz angegeben.

Bei der Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens geht man vorteilhafterweise so vor, dass man die Verbindungen der Formel II mit Thioharnstoffen der Formel III im molaren Verhältnis 1:1 bis 1:1,5 umsetzt. Mit grösseren molaren Überschüssen an Thioharnstoff werden im allgemeinen keine nennenswerten Vorteile erzielt. Die Reaktion wird vorteilhaft in einem inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise in polaren organischen Lösungsmitteln, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dioxan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Nitromethan, Diäthylenglykoldimethyläther u.ä., durchgeführt. Als besonders vorteilhafte Reaktionsmedien erwiesen sich jedoch Essigsäure-niederalkylester, wie Essigsäureme-

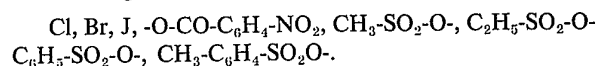
thylester und Essigsäureäthylester, niedere Alkohole mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, insbesondere Methanol, Äthanol, Isopropanol, sowie niedere Dialkylketone, wie z.B. Aceton, Methyläthylketon. Es können auch Gemische der aufgeführten Lösungsmittel verwendet werden, wie auch Gemische der aufgeführten Lösungsmittel für sich allein mit weniger geeigneten Solventien verwendet werden können, wie z.B. Methanol/Benzol, Äthanol/Toluol, Methanol/Diäthyläther, Äthanol/Tetrachlorkohlenstoff, Aceton/Chloroform, wobei zweckmässigerweise das polarere Lösungsmittel im Überschuss vorhanden sein soll. Die Reaktionspartner können dabei im jeweiligen Lösungsmittel suspendiert oder gelöst vorliegen. Grundsätzlich können die Reaktionspartner auch ohne Anwendung eines Lösungsmittels umgesetzt werden, insbesondere dann, wenn der jeweilige Thioharnstoff über einen möglichst tiefen Schmelzpunkt verfügt, wobei aber infolge des exothermen Reaktionsverlaufes Nebenreaktionen auftreten können, so dass diese Verfahrensvariante keine Vorteile gegenüber der Arbeitsweise in Lösungsmitteln bringt. Die Reaktion verläuft mässig exotherm und kann bei Temperaturen von 0 bis 100°C, vorzugsweise von 10 bis 70°C, durchgeführt werden. Als besonders günstig hat sich ein Temperaturbereich zwischen 20 und 55°C erwiesen.

Die Reaktionsdauer ist weitgehend von der Reaktionstemperatur abhängig und liegt zwischen 2 Minuten in höheren Temperaturbereichen und 60 Stunden bei niederen Temperaturen. Im günstigen Temperaturbereich liegt die Reaktionsdauer im allgemeinen zwischen 5 Minuten und 40 Stunden.

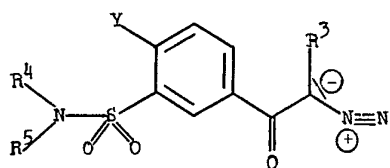
Vielfach scheiden sich die Verbindungen der Formel I in Form ihrer Säureadditionssalze im Verlauf der Reaktion schwerlöslich ab, wobei gegebenenfalls durch nachträglichen Zusatz eines geeigneten Fällungsmittels am Ende der Reaktion die Ausbeute erhöht werden kann. Als Fällungsmittel verwendet man beispielsweise Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Cyclohexan, Petroläther, Ligroin, Tetrachlorkohlenstoff, insbesondere erwiesen sich Essigsäureniederalkylester mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wie Essigsäureäthylester und Essigsäure-n-butylester, Dialkyläther mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Diäthyläther, Diisopropyläther und Di-n-butyläther, als besonders geeignet. Wird nach Durchführung der Reaktion eine Lösung erhalten, so fällt man zweckmässigerweise die Salze der Verbindungen der Formel I, gegebenenfalls nach vorhergehender Konzentrierung der Reaktionslösung mit einem der aufgeführten Fällungsmittel, aus. Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, die Lösung zur Entfernung inhomogener Verunreinigungen zu filtrieren und das Filtrat unter Rühren in eines der aufgeführten Fällungsmittel einzubringen. Da die Reaktion der Verbindungen der Formel II mit den Thioharnstoffen der Formel III bei optimaler Arbeitsweise praktisch quantitativ verläuft, fallen die gebildeten Rohprodukte meistens bereits in analytisch reiner Form an.

Bei den verwendeten Thioharnstoffen der Formel III handelt es sich grösstenteils um Substanzen, die in der Literatur beschrieben sind. Sie können nach bekannten Methoden durch Umsetzung von Aminen mit Isothiocyanaten, Schwefelkohlenstoff oder Thiophosgen hergestellt werden (vgl. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Stuttgart 1955, Bd. 9, Seite 384).

Für den Rest Z in den Verbindungen der Formel II kommen die folgenden Gruppierungen in Betracht:



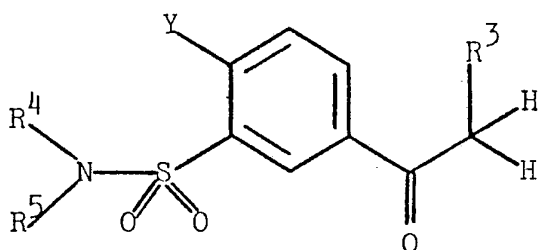
Die Verbindungen der Formel II können nach mehreren Methoden gewonnen werden. So können z.B. Diazoketone der Formel XIV



(XIV)

mit Säuren in die Ketone der Formel II übergeführt werden. Dieses Verfahren sowie eine Anzahl von Verbindungen der Formeln II und XIV sind literaturbekannt (CH-PS 389 591 und BE-PS 610 333). Weitere Verbindungen der Formeln II und XIV lassen sich in analoger Weise herstellen und umsetzen.

Da Diazoalkane höchst giftig, explosiv und schwer zu handhaben sind, stellt man Verbindungen der Formel II, worin Z für Chlor oder Brom steht, vorteilhafterweise her, indem man Verbindungen der Formel XV

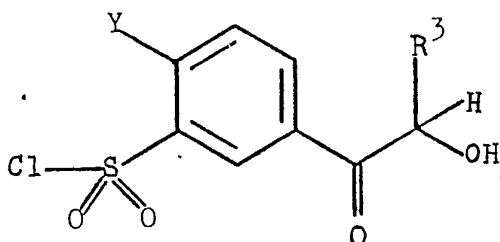


(XV)

mit einem geeigneten Chlorierungs- oder Bromierungsmittel, z.B. mit elementarem Chlor oder Brom, Sulfurylchlorid, Monochlorharnstoff, Kupfer-II-bromid, Bromdioxan, N-Bromsuccinimid, unter literaturbekannten Bedingungen zur Reaktion bringt. Die bequem zugänglichen Verbindungen der Formel XV sind im Falle, dass Y für Chlor, R³ für Wasserstoff, Methyl und Äthyl und R⁴=R⁵ für Wasserstoff stehen, literaturbekannt (E. Jucker, A. Lindenmann, E. Schenker, E. Flückinger und M. Taeschler, Arzneimittel-Forsch. 13 [1963] 269).

Andere, für die Herstellung von für die Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens benötigten Verbindungen der Formel II verwendbare Verbindungen der Formel XV können in analoger Weise hergestellt werden. Verbindungen der Formel XV, worin R⁴ und R⁵ für Wasserstoff stehen, können mit Hilfe von die Reste R⁴ und R⁵ (verschieden von Wasserstoff) abgebenden Mitteln in die entsprechenden R⁴- bzw. R⁵-substituierten Verbindungen der Formel XV umgewandelt werden.

Schliesslich können die als Ausgangsverbindungen dienenden Verbindungen der Formel II auch in der Weise hergestellt werden, dass man die aus der CH-PS 389 591 bekannten α -Hydroxyketone der Formel XVI



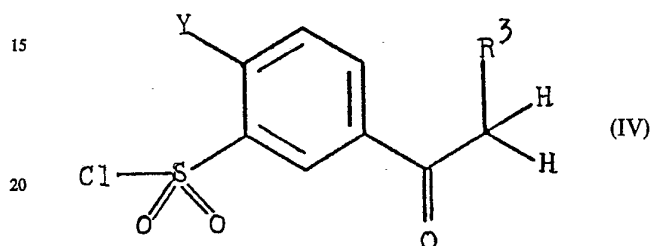
(XVI)

oder entsprechend substituierte Verbindungen, die in analoger Weise hergestellt werden können, unter literaturbekannten Bedingungen mit den aktivierten Derivaten organischer

und anorganischer Säuren, wie Methansulfonsäurechlorid, Äthansulfonsäurechlorid, Benzolsulfonsäurechlorid, p-Toluolsulfonsäurechlorid, Thionylbromid, Phosphortrichlorid, Phosphortribromid, Phosphoroxidchlorid, p-Nitrobenzoylchlorid, zur Reaktion bringt.

Hydroxyketone der Formel XVI, worin R⁴ Wasserstoff, R³ und R⁵ Wasserstoff oder Niederalkyl und Y Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Niederalkyl oder Niederalkoxy bedeuten, sind literaturbekannt (CH-PS 389 591).

Geht man von einer Verbindung der Formel V aus, so erhält man diese Verbindung, indem man eine Verbindung der Formel IV



(IV)

mit einem Chlorierungs- oder Bromierungsmittel behandelt.

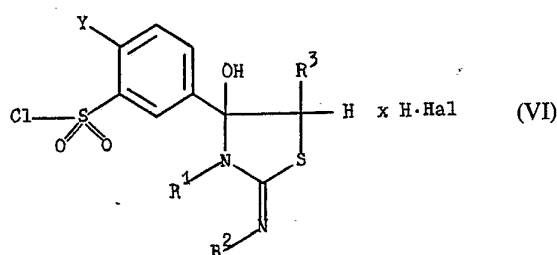
Als Chlorierungs- bzw. Bromierungsmittel kommen z.B. elementares Chlor, Sulfurylchlorid, Monochlorharnstoff, Bromdioxan, N-Bromsuccinimid, insbesondere aber elementares Brom oder Kupfer-II-bromid, in Betracht. Bei der Bromierung einer Verbindung der Formel IV mit elementarem Brom verfährt man vorteilhaft in der Weise, dass man Brom unverdünnt oder verdünnt zu einer Lösung oder Suspension der äquimolaren Menge der Formel IV in einem inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise einem Halogenkohlenwasserstoff, wie Chloroform oder Methylenechlorid, in Eisessig, bevorzugt aber in einem Essigsäure-niederalkylester, wie Essigsäuremethylester, Essigsäureäthylester, Essigsäure-n-butylester oder in einem Gemisch der genannten Lösungsmittel zwischen 0 und 50°C, bevorzugt zwischen 10 und 35°C, zutropft. Da Ketonhalogenierungen durch Säuren katalysiert werden, impft man zweckmässigerweise entweder von vornherein mit katalytischen Mengen einer Säure, zweckmässigerweise mit Bromwasserstoffsäure, an oder man erzeugt die zur Reaktion erforderlichen Protonen nach Zutropfen von wenig Brom und anschliessendem Erwärmen des Reaktionsgemisches bis zur Entfärbung des Broms, wobei der angegebene Temperaturbereich auch kurzfristig überschritten werden kann. Als Verdünnungsmittel für das zutropfende Brom eignen sich die angeführten inerten Lösungsmittel oder deren Gemische. Die Verbindungen der Formel IV, worin R³ die angegebene Bedeutung besitzt und Y für Chlor steht, sind literaturbekannt.

Bei der Bromierung der Verbindungen der Formel IV mit Kupfer-II-bromid arbeitet man zweckmässigerweise analog zu der in J. Org. Chem. 29 (1964) 3459 beschriebenen Methode, wobei man die Ketone der Formel IV mit 2 Mol gepulvertem Kupfer-II-bromid solange in wasser- und alkoholfreiem Essigester oder Essigester/Chloroform-Gemischen kocht, bis die dunkle Farbe des Kupfer-II-bromids verschwunden ist und sich stattdessen farbloses Kupfer-I-bromid abgeschieden hat, das anschliessend durch Filtration abgetrennt werden kann.

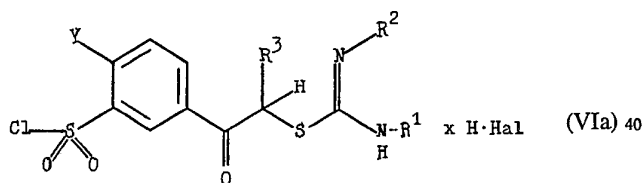
Als Chlorierungsmittel eignet sich insbesondere Sulfurylchlorid, das man zweckmässigerweise mit einer Lösung oder Suspension der Verbindungen der Formel IV in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise in einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie in Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, zur Reaktion bringt. Man arbeitet bevorzugt über einen Zeitraum von 5 bis 30 Stunden in einem Temperatur-

bereich, der zwischen 10 und 100°C, bevorzugt zwischen 20 und 80°C, liegt, hydrolysiert, gegebenenfalls nach vorangehender Konzentrierung des Reaktionsgemisches, mit Eiswasser und arbeitet die organischen Phasen auf.

Die nach der jeweiligen Methode erhaltene Lösung oder Suspension dampft man zweckmässigerweise unter vermindertem Druck ein und reinigt die als Rückstand erhaltenen Verbindungen der Formel V durch Kristallisation in inerten Lösungsmitteln, wie z.B. Benzol, Toluol, Tetrachlorkohlensstoff, Cyclohexan, Petroläther usw. Vorteilhafter werden jedoch die so erhaltenen Verbindungen der Formel V ohne weitere Reinigungsoperation in einem geeigneten inerten Lösungsmittel mit der äquimolekularen Menge Thioharnstoff der Formel III umgesetzt. Dabei entsteht ein Zwischenprodukt, das durch die Formel VI



wiedergegeben werden kann. Die Verbindungen der Formel VI können auch in Form ihrer Tautomere der Formel VIa



vorliegen.

Falls man das Halogenketon der Formel V ohne vorhergehende Isolierung mit einem Thioharnstoff der Formel III zur Reaktion bringt, berechnet man die Menge des zu verwendenden Thioharnstoffs der Formel III auf das jeweilige Keton der Formel IV. Dabei kann die Verwendung von 1,5 Mol Thioharnstoff je Mol Keton zu höheren Ausbeuten an Verbindungen der Formel VI führen, während ein grösserer Überschuss an Thioharnstoff keine nennenswerten Vorteile bringt.

Als inerte Lösungsmittel können z.B. reines Dimethylformamid und Dimethylacetamid, Dioxan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Nitromethan, Diäthylenglykol-dimethyläther usw. verwendet werden. Als besonders geeignete Lösungsmittel erwiesen sich Essigsäure-niederalkylester, wie beispielsweise Essigsäuremethylester, Essigsäureäthylester, Essigsäure-n-butylester, sowie niedere Dialkylketone, wie beispielsweise Aceton und Methyl-äthylketon. Ebenso können auch Gemische der aufgeführten Lösungsmittel angewendet werden. Die Reaktion verläuft mässig exotherm und wird zweckmässigerweise bei Temperaturen von 0 bis 60°C, vorzugsweise zwischen 20 und 40°C, durchgeführt. Die Reaktionszeiten hängen insbesondere von der angewendeten Re-

aktionstemperatur ab und liegen allgemein zwischen 5 Minuten und 40 Stunden.

Die Thiazolidine der Formel VI scheiden sich im allgemeinen während der Reaktion in schwerlöslicher Form ab. Durch Zusatz geeigneter Fällungsmittel, gegebenenfalls nach vorheriger Konzentrierung der Lösung, kann die Ausbeute an den Thiazolidinen der Formel VI verbessert werden. Als Fällungsmittel eignen sich die im Zusammenhang mit der Isolierung der Verbindungen der Formel I erwähnten Solventien. Erhält man nach Ablauf der Reaktion eine Lösung, so fällt man das Reaktionsprodukt zweckmässigerweise durch Zugabe eines der genannten Fällungsmittel, gegebenenfalls nach vorangehender Konzentrierung des Reaktionsgemisches, aus oder man filtriert vorteilhafterweise das Reaktionsgemisch und bringt das Filtrat unter Rühren in das Fällungsmittel ein. Im allgemeinen zeichnen sich die Verfahrensprodukte durch einen hohen Reinheitsgrad aus; sollte dennoch eine Reinigung erforderlich sein, so können die Verbindungen der Formel VI aus einem geeigneten inerten und möglichst wasser- und alkoholfreien Lösungsmittel, wie beispielsweise Aceton, Methyläthylketon, Acetonitril, Nitromethan, umkristallisiert werden. Besonders vorteilhaft ist aber die Methode der Umfällung, um eine starke thermische Belastung der Verbindungen der Formel VI zu vermeiden. Hierzu löst man zweckmässigerweise das jeweilige Rohprodukt der Formel VI in einem reinen und inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise in Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Aceton, Acetonitril, Nitromethan, zwischen 0 und 30°C auf, behandelt die Lösung gegebenenfalls mit Aktivkohle und schlägt die Verbindungen nach Filtration mit einem der aufgeführten Fällungsmittel nieder.

Die Eindeutigkeit des Reaktionsverlaufes bei der Umsetzung der Halogenketone der Formel V mit den Thioharnstoffen der Formel III zu den Thiazolidinen der Formel VI überrascht insofern, als einmal die Thioharnstoffe der Formel III spezifisch mit dem Bromketonrest in der Verbindung der Formel V reagieren, ohne dass die Chlorsulfonylgruppierung angegriffen wird, und zum anderen, dass die Sulfochloridfunktion in den Verbindungen der Formeln V und VI nicht mit der Hydroxyfunktion der Verbindungen der Formel VI, trotz Anwesenheit der als schwache Basen reagierenden Thioharnstoffe der Formel III, zur Reaktion kommt.

Die so erhaltenen Sulfonsäurechloride der Formel VI werden nun mit Ammoniak oder einem Amin der Formel VII zu Verbindungen der Formel I umgesetzt. Dabei können sowohl wässrige Lösungen von Ammoniak bzw. der Amine der Formel VII wie auch flüssiges Ammoniak bzw. reine Amine im Überschuss verwendet werden, wobei das überschüssige Ammoniak bzw. Amin gleichzeitig als Lösungsmittel fungiert. Die Reaktion kann ebenfalls in organischen Lösungsmitteln, wie beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Dioxan, Tetrahydrofuran, Diäthylenglykol-dimethyläther, durchgeführt werden, wobei sich allerdings niedere Alkohole mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie z.B. Methanol, Äthanol oder Isopropanol in besonderer Weise eignen. Theoretisch sind für die Umsetzung der Sulfochloride der Formel VI zu den Sulfonamiden der Formel I ein Mol Ammoniak bzw. Amin der Formel VII in Gegenwart von zwei Mol einer Hilfsbase erforderlich. Demzufolge kann man bei der Reaktion so verfahren, dass man pro Mol Sulfochlorid der Formel VI mindestens 3 Mol Ammoniak oder Amin der Formel VII verwendet. Vorteilhaft ist bei dieser Reaktion die Verwendung von 3 bis 7 Mol Ammoniak bzw. Amin der Formel VII je Mol Sulfochlorid, jedoch können auch grössere Überschüsse an Aminen der Formel VII verwendet werden. Man kann auch mit einem oder zwei Mol Ammoniak oder Amin der Formel VII arbeiten, wenn in Anwesenheit einer Hilfsbase gearbeitet wird,

wobei etwa 1 bis 6 Moläquivalent Hilfsbase verwendet werden. Als Hilfsbasen eignen sich anorganische oder organische Hydroxide, Carbonate und Hydrogencarbonate, sowie Salzlösungen schwacher anorganischer und organischer Säuren, wobei in allen Fällen tertiäre Amine, wie beispielsweise Triäthylamin, Tri-n-butylamin, Methyl-dicyclohexylamin, Äthyl-dicyclohexylamin, besonders vorteilhaft sind. Das tertiäre Amin kann ebenfalls, im Überschuss eingesetzt, ohne Zugabe eines weiteren Lösungsmittels als Reaktionsmedium dienen. Die Reaktion verläuft exotherm, so dass man vorteilhaft kühlt und bei Temperaturen von -35 bis $+60^{\circ}\text{C}$, bevorzugt zwischen $+10$ und $+35^{\circ}\text{C}$, arbeitet. Die Reaktionsdauer soll mindestens 30 Minuten betragen und die Umsetzung kann spätestens nach zwei Tagen abgebrochen werden, wobei mit längeren Reaktionszeiten keine nennenswerten Vorteile erzielt werden. Bevorzugt wird eine Reaktionsdauer zwischen 6 und 20 Stunden. Bei Aufarbeitung verfährt man vorteilhaft so, dass gegebenenfalls nach Abdestillieren des Amins und Konzentrierung des Reaktionsgemisches mit Wasser verdünnt wird, wobei die Verbindungen der Formel I schwerlöslich zur Abscheidung kommen. Wenn R^4 oder R^5 in der so hergestellten Verbindung der Formel I ein Wasserstoffatom bedeutet, sollte möglichst ein pH 7,5 bis 8,5 eingestellt werden. Die Verbindungen der Formel I scheiden sich unmittelbar nach der Fällung mit Wasser, meistens in Form zäher Öle, ab, die insbesondere bei kleinen Substituenten R^1 und R^2 mehr oder weniger rasch zur Kristallisation kommen. Die Kristallisation kann durch mehrmalige Behandlung mit einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise mit Wasser, Äther, Diisopropyläther, Tetrachlorkohlenstoff, Petroläther bzw. Essigsäure-n-butylester, beschleunigt werden.

Nach der Fällung mit Wasser können die Verbindungen der Formel I auch mit einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise mit einem Essigsäure-niederalkylester, wie z.B. mit Essigsäuremethylester oder Essigsäureäthylester, extrahiert werden. Nach der Trocknung des Extraktes über einem geeigneten Trockenmittel, wie beispielsweise Natrium- oder Magnesiumsulfat, erhält man die Verbindungen der Formel I vorzugsweise durch Eindampfen der Lösung unter verminder-tem Druck.

Man kann auch die Verbindungen der Formel I ohne weitere Isolierung und Reinigung durch Behandlung mit einer Protonensäure H-Z, worin Z das Anion einer physiologisch verträglichen anorganischen oder organischen Säure bedeutet, in die entsprechenden Säureadditionssalze überführen.

Als anorganische Säuren kommen beispielsweise in Betracht: Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure und Bromwasserstoffsäure, sowie Schwefelsäure, Phosphorsäure und Amidosulfonsäure.

Als organische Säuren seien beispielsweise genannt: Ameisensäure, Essigsäure, Benzoesäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Salicylsäure, Oxäthansulfonsäure, Äthylendiamintetraessigsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure etc.

Die Verbindungen der Formel I können in einem geeigneten Lösungsmittel mit einer Säure der Formel H-Z reversibel umgesetzt werden. Man kann dabei die Verbindungen der Formel I in die reinen Säuren bei Temperaturen zwischen 0 und 40°C eintragen, sofern diese flüssig sind bzw. einen nicht wesentlich höheren Schmelzpunkt als 40°C besitzen und sofern sie keine Nebenreaktionen veranlassen. Vorteilhaft arbeitet man aber in einem Lösungsmittel, wie beispielsweise in Wasser oder einem organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise in Dioxan, Tetrahydrofuran, Äther, einem Essigsäure-niederalkylester mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Acetonitril, Nitromethan, Aceton, Methyläthylketon usw., wobei sich niedere Alkohole mit 1 bis 4 Kohlen-

stoffatomen als besonders geeignet erwiesen. Dabei werden pro Mol der Verbindungen der Formel I 1 bis 1,5 Mol der Säuren H-Z angewendet, man kann aber auch grössere Mengen an Säure verwenden. Zweckmässigerweise arbeitet man bei Temperaturen zwischen 0 und 40°C , bevorzugt zwischen 10 und 25°C . Die Reaktion ist mässig exotherm.

Beim Arbeiten in wässriger Lösung kommt es nach Zugabe von Säuren H-Z im allgemeinen zur sofortigen Auflösung der Verbindungen der Formel I und nur in seltenen Fällen zur Abscheidung der entsprechenden Säureadditionsverbindungen. Zweckmässigerweise isoliert man die so erhaltenen Salze aus der wässrigen Lösung durch schonendes Verdampfen des Wassers, vorzugsweise durch Gefriertrocknung. Beim Arbeiten in organischen Lösungsmitteln scheiden sich die Säureadditionssalze vielfach nach Zugabe der jeweiligen Säure H-Z in schwerlöslicher Form ab. Wird eine Lösung erhalten, so bringt man die Säureadditionssalze zweckmässigerweise gegebenenfalls nach vorangehender Konzentrierung, mit einem geeigneten Fällungsmittel zur Abscheidung. Als Fällungsmittel eignen sich die als Fällungsmittel zur Isolierung der Verbindungen der Formel I erwähnten Solventien.

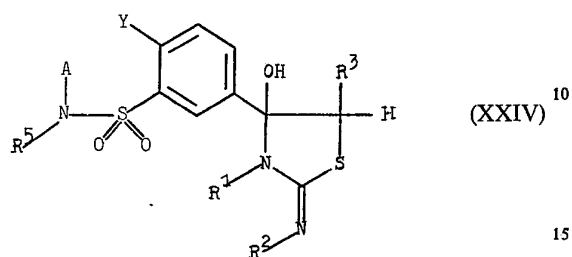
Die Säureadditionssalze fallen auch bei sehr hohem Reinigungsgrad sehr oft in Form zäher Öle oder amorpher glasartiger Produkte an. Diese amorphen Produkte können in vielen Fällen durch Erwärmen auf 40 bis 80°C unter Behandlung mit einem organischen Lösungsmittel zur Kristallisation gebracht werden. Als kristallisationsfördernde Solventien eignen sich insbesondere Essigsäure-niederalkylester mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, wie Essigsäuremethylester, Essigsäureäthylester, Essigsäure-n-butylester, sowie niedere Dialkylketone, wie Aceton oder Methyläthylketon, niedere Dialkyläther, wie Diäthyläther, Diisopropyläther oder Di-n-butyläther, sowie Acetonitril, Nitromethan und auch in einigen Fällen auch niedere Alkohole, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol oder n-Butanol.

Die Säureadditionssalze können in einem geeigneten Lösungsmittel durch Behandlung mit Basen zu den Verbindungen der Formel I deprotoniert werden. Als Basen kommen beispielsweise Lösungen anorganischer Hydroxide, wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Bariumhydroxid, Carbonate oder Hydrogencarbonate, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, Ammoniak und Amine, wie Triäthylamin, Dicyclohexylamin, Piperidin, Methyl-dicyclohexylamin, in Frage.

Beim Arbeiten im wässrigen Medium scheiden sich die freien basischen Verbindungen der Formel I in schwerlöslicher Form ab und können durch Filtration oder Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise mit Essigsäureäthylester, abgetrennt und isoliert werden. Als organische Reaktionsmedien eignen sich in besonderer Weise niedere Alkohole mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methanol und Äthanol; es können jedoch auch Essigester, Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Diäthylenglykol-dimethyläther, Dimethylformamid und ähnliche Lösungsmittel verwendet werden. Die Reaktion zu den Verbindungen der Formel I findet spontan statt. Die Reaktion wird bei Temperaturen von -35 bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt zwischen 0 und 25°C , durchgeführt. Wird ein mit Wasser mischbares organisches Lösungsmittel verwendet, so fällt man, gegebenenfalls nach vorangehender Konzentrierung des Reaktionsgemisches, die freien Basen der Formel I durch Zugabe von Wasser aus. Bei Verwendung eines mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittels arbeitet man vorteilhafterweise so, dass man nach der Umsetzung das Reaktionsgemisch mit Wasser wäscht und das organische Lösungsmittel, gegebenenfalls nach vorangehender Trocknung, verdampft.

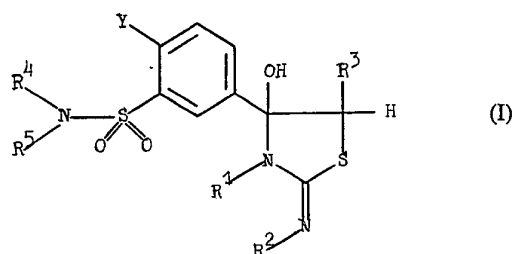
Lässt man auf Verbindungen der Formel I, worin R^4 und/oder R^5 Wasserstoff bedeuten, mindestens 1 Mol einer hin-

reichend starken Base einwirken, so erhält man unter Deprotonierung der Sulfonamidgruppe Salze der Formel XXIV



Y Chlor oder Brom bedeuten.

Ausser den in den Ausführungsbeispielen beschriebenen Verbindungen der Formel I können die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen der Formel I



worin A das Kation eines Alkali- oder Erdalkalimetalls darstellt und R¹ bis R⁵ sowie Y die angegebene Bedeutung haben.

Als Basen können Hydroxide der Alkali- und Erdalkalimetalle, vorzugsweise NaOH und KOH, Alkali- und Erdalkalialkoholate, vorzugsweise NaOCH₃ und NaOC₂H₅, NaH sowie Natrium-methylsulfinylmethid, verwendet werden.

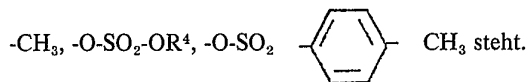
Als Lösungsmittel kann man Wasser oder polare organische Lösungsmittel, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, n-Butanol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Diäthylenglykol-dimethyläther, Acetonitril, verwenden.

Insbesondere die Kaliumsalze der Formel XXIV zeichnen sich durch ihre gute Wasserlöslichkeit aus. Durch Zugabe eines Mols einer geeigneten Säure erhält man die Verbindungen der Formel I zurück.

Diese reversible Säure-Base-Reaktion kann man zur Reinigung der Verbindungen der Formel I heranziehen. Ausserdem kann man die Salze der Formel XXIV verwenden, um über Alkylierungsreaktionen an der Sulfonamidgruppe entsprechend abgewandelte Verbindungen der Formel I herzustellen.

Die Alkylierungsreaktionen können in Wasser durchgeführt werden; vorzugsweise arbeitet man jedoch in den erwähnten polaren organischen Lösungsmitteln. Die Reaktion kann bei Temperaturen von -20 bis +50°C durchgeführt werden, wobei ein Temperaturbereich von +15 bis +35°C bevorzugt ist. Die Reaktionsdauer beträgt allgemein von 5 bis 72 Stunden. Als Alkylierungsmittel verwendet man zweckmässigerweise Verbindungen der Formel R⁴-X, worin R⁴ die angegebene Bedeutung hat und X Brom, Jod, Chlor, -O-SO₂-

bzw. deren Säureadditionssalze hergestellt werden:

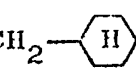
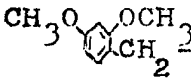
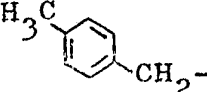
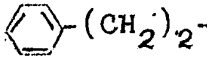
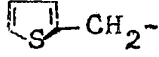
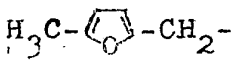
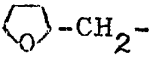
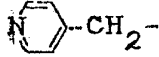


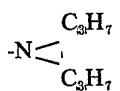
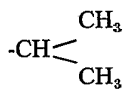
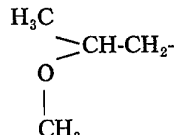
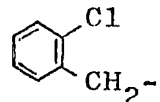
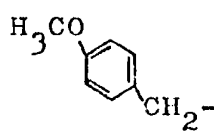
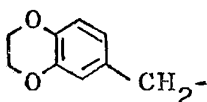
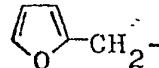
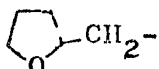
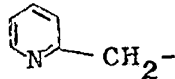
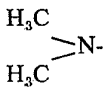
Von den erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der Formel I sind diejenigen am wichtigsten, worin

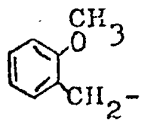
R¹ Methyl, Äthyl oder Allyl;
R² Methyl, Äthyl, Allyl oder Methoxypropyl oder R¹ und R² zusammen Alkylen;
R³, R⁴ und R⁵ jeweils Wasserstoff; und
Y Chlor oder Brom

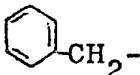
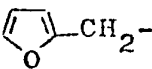
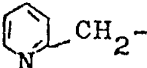
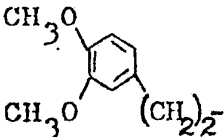
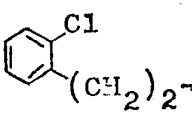
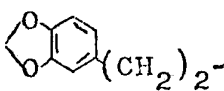
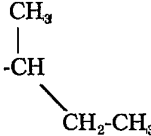
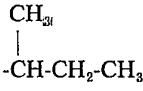
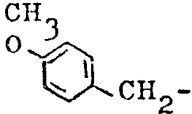
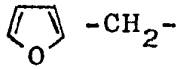
bedeuten. Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin

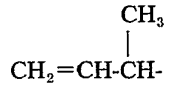
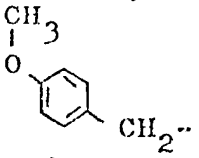
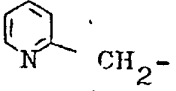
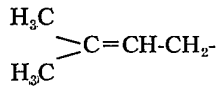
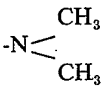
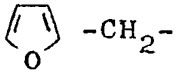
R¹ Propyl oder Isopropyl;
R² Propyl, Butyl, Cyclohexyl, Cyclohexylmethyl oder Benzyl;
R³ und R⁴ jeweils Wasserstoff;
R⁵ Wasserstoff, Niederalkyl oder Benzyl; und

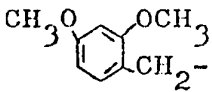
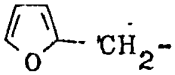
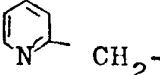
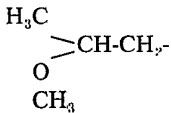
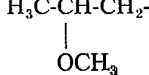
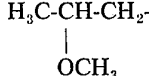
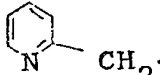
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	Cl
CH ₃	n-C ₃ H ₇	H	H	H	Cl
CH ₃	n-C ₄ H ₉	H	H	H	Cl
CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{C} \equiv \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H	H	Cl
CH ₃	-(CH ₂) ₄ -CH ₃	H	H	H	Cl
CH ₃	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	H	H	H	Cl
CH ₃		H	H	H	Cl
CH ₃		H	H	H	Cl
CH ₃	-CH ₂ - 	H	H	H	Cl
CH ₃	-CH ₂ - 	H	H	H	Cl
CH ₃		H	H	H	Cl
CH ₃	-CH ₂ - 	H	H	H	Cl
CH ₃	(CH ₂) ₄ -	H	H	H	Cl
CH ₃	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	H	H	H	Cl
CH ₃	-(CH ₂) ₇ -CH ₃	H	H	H	Cl
CH ₃	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	H	Cl
CH ₃	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagup \\ \text{C} = \text{CH} - \text{CH}_2 - \\ \diagdown \\ \text{H}_3\text{C} \end{array}$	H	H	H	Cl
CH ₃		H	H	H	Cl
CH ₃		H	H	H	Cl
CH ₃		H	H	H	Cl
CH ₃		H	H	H	Cl
CH ₃		H	H	H	Cl
CH ₃		H	H	H	Cl
CH ₃		H	H	H	Cl

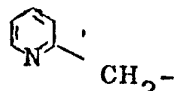
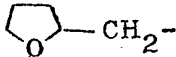
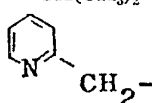
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃		H	H	H	Cl
	-CH ₂ -CH(CH ₃)-	H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -		H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -		H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -		H	H	H	Cl
H ₅ C ₂	-CH ₂ - 	H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -	-(CH ₂) ₂ -O-C ₂ H ₅	H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -		H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -	H ₂ C=CH-CH ₂ -	H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -	H ₃ C-CH=CH-CH ₂ -	H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -		H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -		H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -		H	H	H	Cl
H ₅ C ₂		H	H	H	Cl
H ₅ C ₂		H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -		H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -		H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -	CH ₃ -CO-NH-	H	H	H	Cl
H ₃ C-(CH ₂) ₂ -	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	H	H	H	Cl

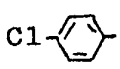
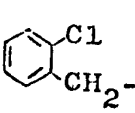
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
H ₃ C-(CH ₂) ₂ -	-(CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
H ₃ C-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -		H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -		H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_2- \\ \\ \text{H}_3\text{CO} \end{array}$	H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	 -CH ₂ -	H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -		H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	 -CH ₂ -	H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	 -CH ₂ -	H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	 -CH ₂ -	H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	 -CH ₂ -	H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	-N(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
(CH ₂) ₃ -CH ₃	-CH(CH ₃) ₃	H	H	H	Cl
(CH ₂) ₅ -CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H	H
(CH ₃) ₂ CH-CH ₂	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_2 \\ \diagup \text{N} \\ \text{H}_5\text{C}_2 \end{array}$	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
CH ₃ (CH ₂) ₃ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	H	H	H	Cl
CH ₃ (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl

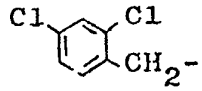
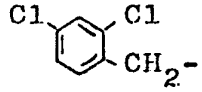
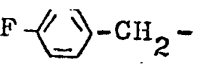
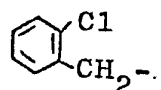
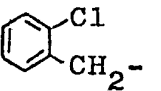
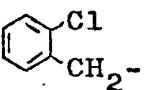
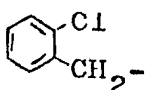
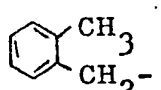
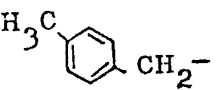
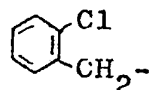
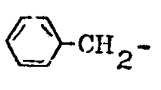
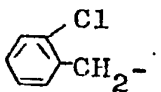
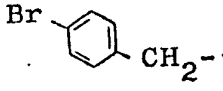
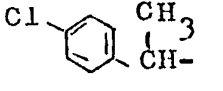
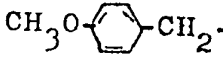
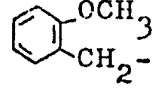
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ (CH ₂) ₃ -		H	H	H	Cl
CH ₃ (CH ₂) ₃ -		H	H	H	Cl
CH ₃ (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	H	Cl
CH ₃ (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
CH ₃ (CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	H	H	H	Cl
CH ₃ (CH ₂) ₃ -		H	H	H	Cl
CH ₃ (CH ₂) ₃ -		H	H	H	Cl
CH ₃ (CH ₂) ₃ -		H	H	H	Cl
CH ₃ (CH ₂) ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
CH ₃ -		H	H	H	Cl
CH ₃ -		H	H	H	Cl
C ₂ H ₅		H	H	H	Cl
-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂		H	H	H	Cl
		H	H	H	Cl
-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂		H	H	H	Cl
-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-(CH ₂) ₂ -OCH ₃	H	H	H	Cl
-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	H	H	Cl
-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂		H	H	H	Cl
-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂		H	H	H	Cl

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
(CH ₃) ₂ N-	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
-(CH ₂) ₅ -CH ₃		H	H	H	Cl
		H	H	H	Cl
	-CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂	H	H	H	Cl
-N(C ₂ H ₅) ₂		H	H	H	Cl
		H	H	H	Cl
CH ₂ =CH-CH ₂ -		H	H	H	Cl
		H	H	H	Cl
CH ₃ O-(CH ₂) ₂ -		H	H	H	Cl
(H ₃ C) ₂ N-		H	H	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₃ - CH ₃ -(CH ₂) ₃ -N<		H	H	H	Cl
CH ₂ =CH-CH ₂ -		H	H	H	Cl
H ₃ C-CH=CH-CH ₂		H	H	H	Cl
	-N< 	H	H	H	Cl
CH ₂ =CH-CH ₂ -		H	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -	H ₅ C ₂ -	H ₅ C ₂ -	H	H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	H	H	Cl
H ₃ C-		-C ₂ H ₅	H	H	Cl
(H ₃ C) ₂ CH-CH ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	-C ₂ H ₅	H	H	Cl
H ₅ C ₂ -		-C ₂ H ₅	H	H	Cl
H ₃ C-		-CH ₃	H	H	Cl

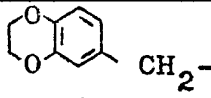
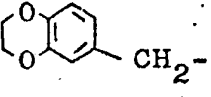
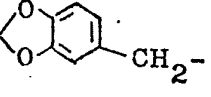
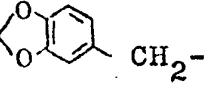
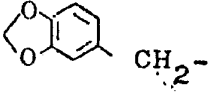
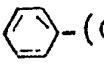
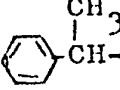
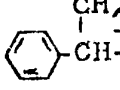
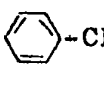
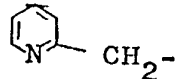
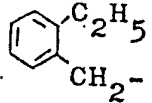
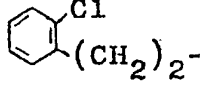
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
H ₃ C-	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	-CH ₃	H	H	Cl
CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂	-C ₂ H ₅	H	H	Cl
H ₃ C-		-C ₂ H ₅	H	H	Cl
H ₃ C-		-CH ₃	H	H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅ -	H	H	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	H	H	Cl
-N(CH ₃) ₂	-N(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅	H	H	Cl
	-(CH ₂) ₂ -	-C ₂ H ₅	H	H	Cl
	-(CH ₂) ₄ -	-CH ₃	H	H	Cl
	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	-CH ₃	H	H	Cl
CH ₃ -	CH ₃ -	H	-CH ₃	H	Cl
CH ₃ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅	-CH ₃	H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	-CH ₃	H	Cl
CH ₃	-(CH ₂) ₅ CH ₃	H	-CH ₃	H	Cl
CH ₃	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	Cl
CH ₃	CH ₃	H	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	H	Cl
CH ₂ =CH-CH ₂ -		-CH ₃	-C ₂ H ₅	H	Cl
CH ₃ -		-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	Cl
CH ₃ -		H	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	Cl
CH ₃ -		H	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	Cl
CH ₃ -	N(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	Cl
-N(CH ₃) ₂	-N(CH ₃) ₂	-C ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	H	Cl
	-(CH ₂) ₂ -	H	CH ₃ -	H	Cl
	-(CH ₂) ₃ -	H	-CH(CH ₃) ₂	H	Cl
	-(CH ₂) ₃ -	Et	-(CH ₂) ₃ CH ₃	H	Cl
CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃		H	Cl
CH ₃ -	(H ₃ C) ₂ CH-	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	H ₃ C ₂ O-(CH ₂) ₂ -	H	Cl
CH ₃ -		H	H ₃ CO-(CH ₂) ₂ -	H	Cl

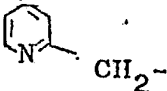
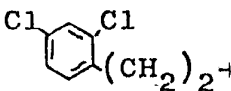
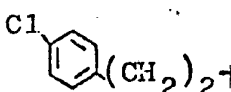
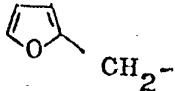
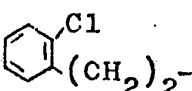
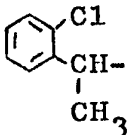
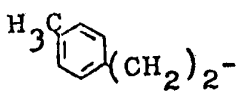
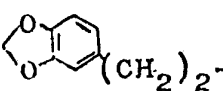
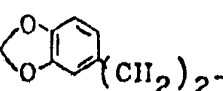
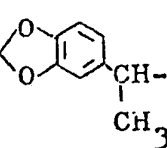
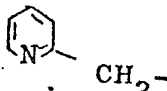
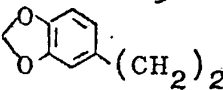
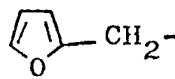
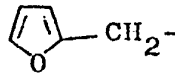
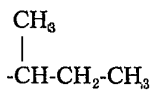
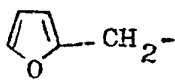
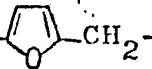
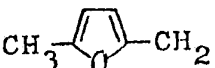
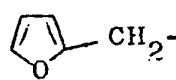
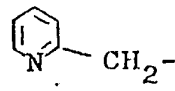
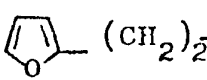
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
H ₅ C ₂ -	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2-$ O-CH ₃	H ₅ C ₂ -	H ₃ CO-(CH ₂) ₂ -	H	Cl
H ₂ C=CH-CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	H	H ₃ C-O-(CH ₂) ₃ -	H	Cl
CH ₃ -		H	$\text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}_2$ OCH ₃	H	Cl
CH ₃ -		H	H ₅ C ₂ -O-(CH ₂) ₂	H	Cl
	-(CH ₂) ₂ -	H	H ₃ CO-(CH ₂) ₂ -	H	Cl
H ₃ C-	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
H ₃ C-	-CH ₂ -CH=CH ₂	H		H	Cl
	(CH ₂) ₃ -	H		H	Cl
H ₃ C-	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
H ₃ C-		H		H	Cl
H ₃ C-		H		H	Cl
H ₃ C-		CH ₃		H	Cl
H ₃ C-	$\text{CH}_3-\text{CH}-\text{CH}_2-$ OCH ₃	H		H	Cl
H ₃ C-	-N(CH ₃) ₂	H		H	Cl
H ₃ C-		H		H	Cl
H ₅ C ₂ -	H ₅ C ₂ -	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ - 	H		H	Cl
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ -	H	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -		H	CH ₂ =CH-CH ₂	H	Cl
H ₅ C ₂ -	CH_3 O-CH-CH ₂ - CH ₃	-C ₂ H ₅	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	Cl

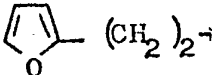
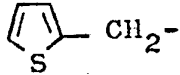
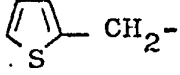
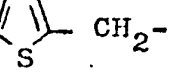
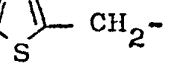
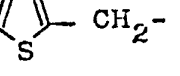
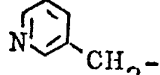
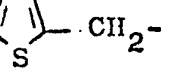
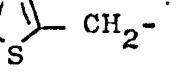
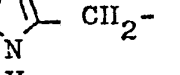
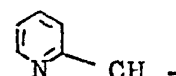
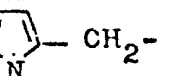
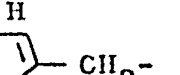
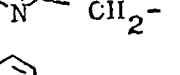
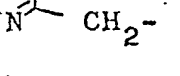
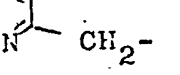
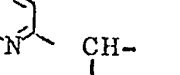
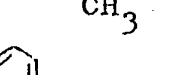
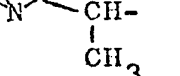
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H	CH ₂ =CH-CH- CH ₃	H	Cl
H ₅ C ₂ -	-CH ₂ - 	H	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -		H	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	H	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	-CH ₃	H	(H ₃ C) ₂ C=CH-CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	 CH ₂ -	H	(H ₃ C) ₂ C=CH-CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	 CH ₂ -	H	H ₂ C=CH-CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -		H	H ₂ C=CH-CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	 CH ₂ -	H	H ₂ C=CH-CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	 -CH ₂ -	H	Cl
C ₂ H ₅ -	-C ₂ H ₅	H	 -CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅ -	 -CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	F-  -CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -		H	 -CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	Cl-  -CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	 -CH- CH ₃	H	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	H	 -CH- CH ₃	H	Cl
H ₅ C ₂ -	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	 -CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl

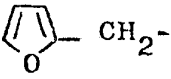
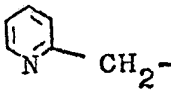
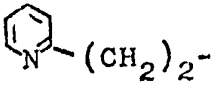
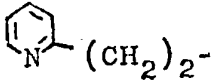
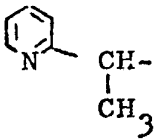
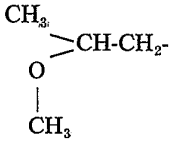
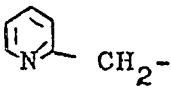
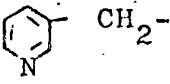
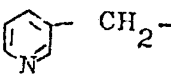
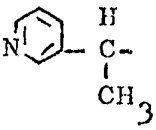
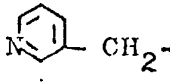
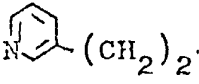
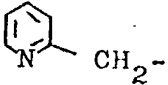
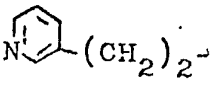
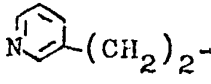
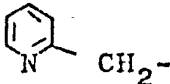
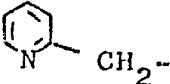
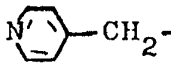
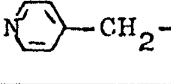
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
H ₅ C ₂ -	H ₅ C ₂ -	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ -CH=CH ₂	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ -CH=CH ₂	H		H	Cl
H ₅ C ₂ -		H		H	Cl
H ₃ C-	-N(CH ₃) ₂	H		H	Cl
H ₃ C-	-CH ₂ - 	H		H	Cl
H ₃ C-	 CH ₂ -	H		H	Cl
H ₃ C-	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	 CH ₂ -	H		H	Cl
H ₃ C-	-N(CH ₃) ₂	CH ₃		H	Cl
	-(CH ₂) ₃ -	H		H	Cl
H ₃ C-	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
H ₃ C-	-(CH ₂ -CH(CH ₃) ₂)	H		H	Cl
H ₅ C ₂ -	-CH ₂ -CH=CH ₂	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
	-(CH ₂) ₂ -	H		H	Cl

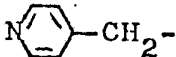
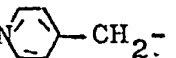
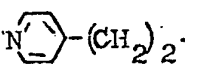
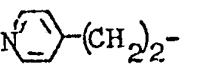
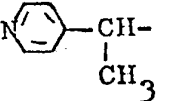
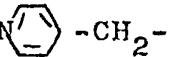
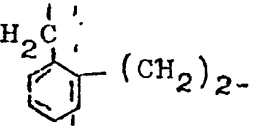
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl
-CH ₂ -CH=CH ₂	-CH ₂ -CH=CH ₂	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ -	H		H	Cl
C ₂ H ₅	-CH ₂ -	H		H	Cl
CH ₃ -	N(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl
	-(CH ₂) ₃ -	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ -	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl
H ₃ C ₂ -	-CH ₂ -CH=CH ₂	H		H	Cl
H ₃ C ₂ -	-CH ₂ -	H		H	Cl

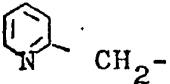
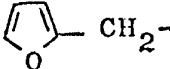
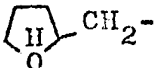
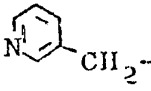
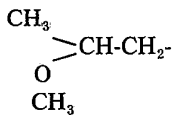
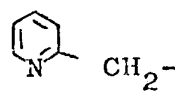
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -		H	 CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H	 CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ - 	H	 CH ₂ -	H	Cl
H ₅ C ₂ -	-CH ₂ - 	H	 CH ₂ -	H	Cl
	-(CH ₂) ₃ -	H	 CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	 -(CH ₂) ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	 -(CH ₂) ₃ -	H	Cl
C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	 -(CH ₂) ₂ -	H	Cl
CH ₃ -		CH ₃	 -(CH ₂) ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	-N(C ₂ H ₅) ₂	H	 -(CH ₂) ₃ -	H	Cl
CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	 CH(CH ₃)-CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	 CH(CH ₃)-CH ₂ -	H	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅	H	 -CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	 CH ₂ -	H	 -(CH ₂) ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ -CH()	H	 -(CH ₂) ₂ -	H	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	H	 C ₂ H ₅ -CH ₂ -	H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	CH ₃ -	 Cl-CH ₂ -	H	Cl

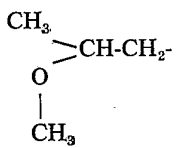
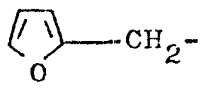
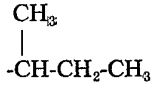
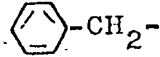
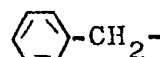
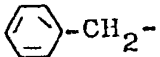
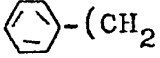
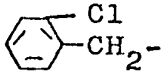
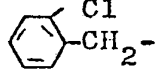
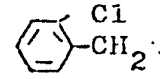
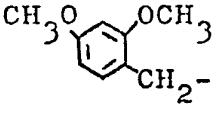
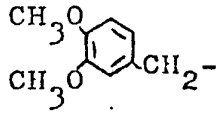
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -		H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	CH ₃ -		H	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅		H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -CH=CH ₂	H		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂	H	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅		H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -		H		H	Cl
CH ₃ -	CH ₃	H	CH ₃ - 	H	Cl
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H	CH ₃ - 	H	Cl
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -		H		H	Cl

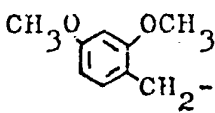
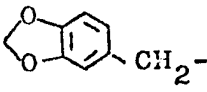
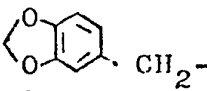
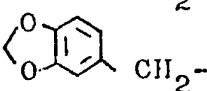
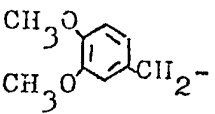
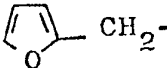
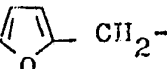
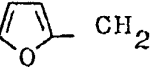
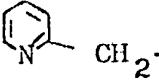
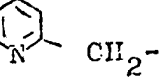
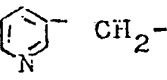
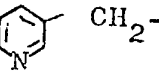
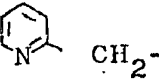
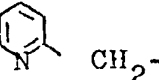
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃		H		H	Cl
CH ₃	CH ₃	H		H	Cl
CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	CH ₃		H	Cl
C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ - 	H		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl
C ₂ H ₅ -		H		H	Cl
CH ₂ =CH-CH ₂ -	-N(C ₂ H ₅) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl
CH ₂ =CH-CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -	CH ₃ -	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -		H	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl
CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₃ -		H	Cl

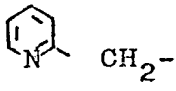
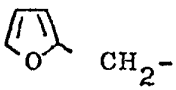
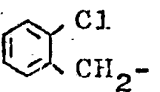
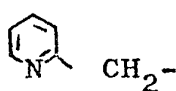
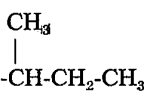
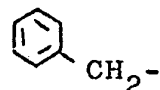
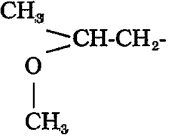
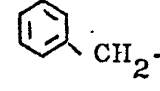
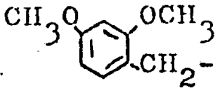
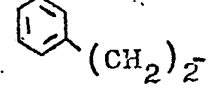
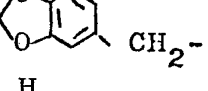
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ -		H		H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	-(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -	CH ₃ -	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -		H		H	Cl
CH ₃ -	CH ₃ -	H		H	Cl
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -		C ₂ H ₅		H	Cl
C ₂ H ₅ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₃		H	Cl
C ₂ H ₅ -		H		H	Cl
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H		H	Cl
	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃		H	Cl
C ₂ H ₅ -		H		H	Cl
CH ₃ -	(CH ₃) ₂ C=CH-CH ₂	CH ₃		H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Cl

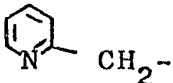
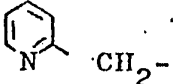
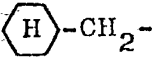
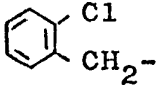
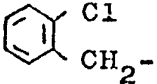
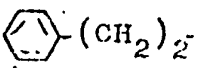
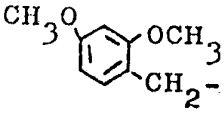
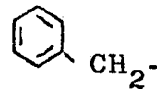
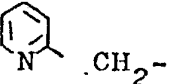
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	H		H	Cl
CH ₃ -		H		H	Cl
	-(CH ₂) ₃ -	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	-N(CH ₃) ₂	H		H	Cl
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ - 	H		H	Cl
C ₂ H ₅ -	-CH ₂ - 	H		H	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		-(CH ₂) ₄ -	Cl
C ₂ H ₅ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H		-(CH ₂) ₄ -	Cl
CH ₃ -	CH ₃ -	H		-(CH ₂) ₄ -	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		-(CH ₂) ₅ -	Cl
C ₂ H ₅ -	-N(CH ₃) ₂	H		-(CH ₂) ₅ -	Cl
C ₂ H ₅ -	 CH ₂ -	H		-(CH ₂) ₅ -	Cl
CH ₃ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅		-(CH ₂) ₄ -	Cl
	-(CH ₂) ₃ -	H		-(CH ₂) ₅ -	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H		-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	Cl
CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -		-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	Cl
C ₂ H ₅ -		H		-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	Cl
CH ₂ =CH-CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	H		-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	Cl
C ₂ H ₅ -	 CH ₂ -	H		-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ - 	H		-(CH ₂) ₂ -O-(CH ₂) ₂ -	Cl
CH ₃	CH ₃	H			Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl

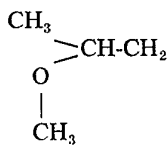
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
C ₂ H ₅ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
C ₂ H ₅ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
CH ₃ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ - 	H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
C ₂ H ₅ -	-N(C ₂ H ₅) ₂	H	CH ₃	CH ₃ -	Cl
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
CH ₃ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
C ₂ H ₅ -	-CH ₂ - 	H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ - 	H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
C ₂ H ₅ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
CH ₃ -	CH ₃ O-(CH ₂) ₂ -	H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
C ₂ H ₅ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	Cl
-(CH ₂) ₃ CH ₃	-CH ₂ - 	H	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	Cl
C ₂ H ₅ -		H	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	Cl
C ₂ H ₅ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	Cl
CH ₃ -		H	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	Cl
CH ₃ -	OH ₂ - 	H	CH ₃ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	Cl
CH ₂ =CH-CH ₂ -	-N(CH ₃) ₂	H	CH ₃ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	Cl

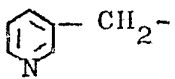
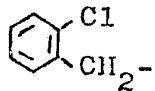
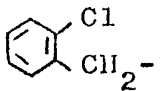
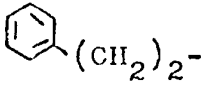
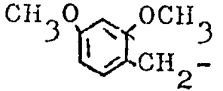
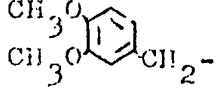
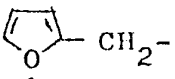
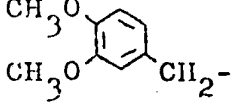
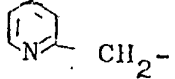
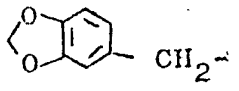
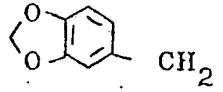
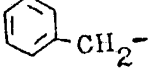
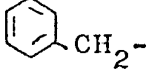
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -		H	CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	Cl
CH ₃ -		H	CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₃	Cl
CH ₃ -		H	C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	Cl
		-CH ₃	C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₃	Cl
-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	-(CH ₂) ₈ -CH ₃	Cl
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	-(CH ₂) ₈ -CH ₃	Cl
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₅ -CH ₃	-(CH ₂) ₈ -CH ₃	Cl
CH ₃ -	CH ₃ -	H	CH ₃ O-(CH ₂) ₂	-CH ₃	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		CH ₃	Cl
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H		CH ₃	Cl
CH ₃ -		H		CH ₃	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅	H	CH ₂ =CH-CH ₂	-CH ₃	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		CH ₃	Cl
CH ₃ -	-CH ₂ - 	H		CH ₃	Cl
-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-N(CH ₃) ₂	H		(CH ₂) ₂ CH ₃	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅	H		CH ₃	Cl
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H		CH ₃	Cl
CH ₃	CH(CH ₃) ₂	H		CH ₃	Cl
-(CH ₂) ₃ -CH ₃		H		CH ₃	Cl
CH ₃ -		H		CH ₃	Cl
	-(CH ₂) ₂ -	H		CH ₃	Cl

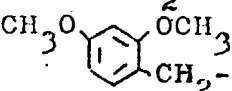
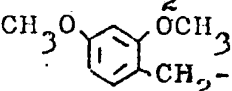
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ -		H		-CH ₂ -CH ₃	Cl
CH ₃	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂			CH ₃	Cl
CH ₂ =CH-CH ₂ -		H		CH ₃	Cl
CH ₃ -	 CH ₂ -	H		(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅	H		CH ₃	Cl
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅	H		-CH ₃	Cl
CH ₃	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H		-CH ₃	Cl
CH ₃ -	 CH ₂ -	H		-(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		CH ₃	Cl
C ₂ H ₅ -		H		CH ₃	Cl
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₃		CH ₃	Cl
CH ₃ -	 CH ₂ -	H		CH ₃	Cl
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H		(CH ₂) ₂ CH ₃	Cl
C ₂ H ₅ -	-CH ₂ - 	H		(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl
CH ₃ -	CH ₃ -	H	H	H	F
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	H	H	H	F
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₃	H	H	H	F
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅	H	H	F
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	H	H	F
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	-CH ₂ - 	H	H	H	F

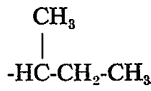
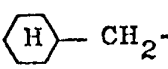
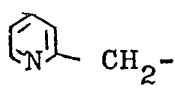
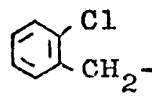
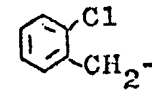
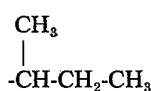
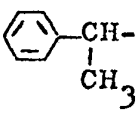
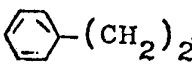
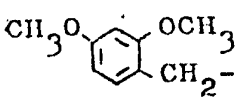
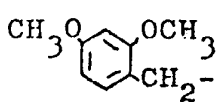
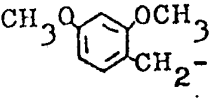
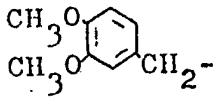
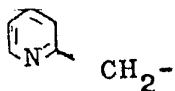
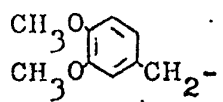
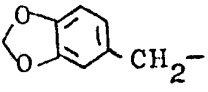
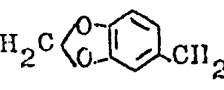
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ -		CH ₃	H	H	F
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H	H	H	F
C ₂ H ₅ -		H	H	H	F
CH ₃ -		H	H	H	F
C ₂ H ₅ -	CH ₂ - 	H	H	H	F
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	F
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅	CH ₃ -	H	F
CH ₃ -		H	C ₄ H ₉ -	H	F
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	CH ₃ -	CH ₃ -	F
CH ₃ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	F
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	CH ₃ -	CH ₃ -	F
CH ₃ -		H		CH ₃ -	F
C ₂ H ₅ -		H		CH ₃ -	F
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H		CH ₂ -CH ₃ -	F
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅	H		CH ₃ -	F
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₃	H		CH ₃ -	F
-CH ₃ -	-CH ₃ -	H	H	H	Br
CH ₃ -	CH ₃ -	-C ₂ H ₅	H	H	Br
-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH ₃	H	H	Br
-CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Br
-C ₂ H ₅	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	H	H	Br
CH ₃ -		H	H	H	Br

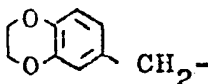
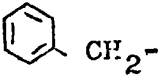
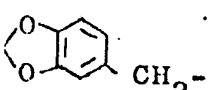
R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ -		H	H	H	Br
C ₂ H ₅ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	H	H	Br
C ₂ H ₅ -	-N(CH ₃) ₂	H	H	H	Br
C ₂ H ₅ -	-CH ₂ - 	H	H	H	Br
CH ₃ -		H	H	H	Br
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃ -	H	Br
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ -(CH ₂) ₃ -	H	CH ₃ -	H	Br
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -	H	Br
C ₂ H ₅ -		H	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -	H	Br
CH ₃ -		CH ₃	C ₂ H ₅ -	H	Br
CH ₃ -		H	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	Br
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	(CH ₃) ₂ CH-	H	Br
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Br
CH ₃ -		H		H	Br
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	Br
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	H		H	Br
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		CH ₃ -	Br
CH ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃ -	CH ₃ -	Br
CH ₂ =CH-CH ₂ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	Br
CH ₃ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	Br
CH ₃ -	CH ₃ -	H	H	H	CF ₃
CH ₃ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	H	H	CF ₃
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CF ₃
C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅	H	H	H	CF ₃
CH ₃ -	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -	H	H	H	CF ₃

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
		CH ₃ -	H	H	CF ₃
C ₂ H ₅ -		H	H	H	CF ₃
CH ₃ -		H	H	H	CF ₃
CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -	-CH ₂ - 	H	H	H	CF ₃
	-(CH ₂) ₃ -	H	H	H	CF ₃
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	H	H	CF ₃
C ₂ H ₅ -	-N(CH ₃) ₂	H	H	H	CF ₃
CH ₃ -	-CH ₂ - 	H	H	H	CF ₃
CH ₃ -	 -CH ₂ -	H	H	H	CF ₃
C ₂ H ₅ -	 -CH ₂ -	CH ₃	H	H	CF ₃
CH ₃ -		H	H	H	CF ₃
-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	H	H	H	CF ₃
C ₂ H ₅ -	 -CH ₂ -	C ₂ H ₅	H	H	CF ₃
CH ₃ -	CH ₃	C ₂ H ₅	-CH ₃	H	CF ₃
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	CF ₃
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	H	-C ₂ H ₅	H	CF ₃
CH ₃ (CH ₂) ₃ -	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -	H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	CF ₃
CH ₃		H	-CH ₃	H	CF ₃
C ₂ H ₅ -	-CH ₂ - 	H	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	CF ₃
CH ₃ -	-CH ₂ - 	H	-CH(CH ₃) ₂	H	CF ₃
CH ₃ -	 -CH ₂ -	H	-CH(CH ₃) ₂	H	CF ₃
C ₂ H ₅ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	-C ₂ H ₅	H	CF ₃
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H	-C ₂ H ₅	H	CF ₃

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	CF ₃
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -		H	CF ₃
CH ₃		H		CH ₃	CF ₃
CH ₃ -	CH ₃ -	H	-(CH ₂) ₃ -CH ₃		CF ₃
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H		H	CF ₃
CH ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	 -CH ₂ -	H	CF ₃
	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃ -	 -CH ₂ -	C ₂ H ₅	CF ₃
CH ₃ -	 -CH ₂ -	H		H	CF ₃
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	CF ₃
C ₂ H ₅ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H		H	CF ₃
C ₂ H ₅ -	-C ₂ H ₅	H		H	CF ₃
CH ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H		H	CF ₃
C ₂ H ₅ -		H		H	CF ₃
C ₂ H ₅ -		H		H	CF ₃
C ₂ H ₅ -		H		H	CF ₃
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	CF ₃
CH ₃ -	-CH ₃	H		-CH ₃	CF ₃
C ₂ H ₅ -	-C ₂ H ₅	H		-(CH ₂) ₅ CH ₃	CF ₃

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$	H	 CH ₂ -	-CH(CH ₃) ₂	CF ₃
C ₂ H ₅ -	-C ₂ H ₅	H	CH ₃ -	-CH ₃	CF ₃
CH ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃ -	-CH ₃	CF ₃
CH ₃ -		H	CH ₃ -	-CH ₃	CF ₃
CH ₃ -	 CH ₂ - -(CH ₂) ₂ -	CH ₃ - H	CH ₃ - CH ₃ -	-CH ₃ -CH ₃	CF ₃ CF ₃
CH ₃ -	CH ₃ -	H	 CH ₂ -  CH ₂ -	H	CF ₃
CH ₃ -	CH ₃ -	H		H	CF ₃
CH ₃ -	-CH ₃	H	H	H	CH ₃
CH ₃ -	-CH ₃	C ₂ H ₅ -	H	H	CH ₃
CH ₃ -	CH ₃ -(CH ₂) ₅ -	H	H	H	CH ₃
C ₂ H ₅ -	-CH ₂ - 	H	H	H	CH ₃
CH ₃ -		H	H	H	CH ₃
C ₂ H ₅ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	H	H	CH ₃
	-(CH ₂) ₃ -	H	H	H	CH ₃
C ₂ H ₅ -	 CH ₂ -	H	H	H	CH ₃
CH ₃ -	 CH ₂ -	H	H	H	CH ₃
C ₂ H ₅ -	 CH ₂ -	CH ₃ -	H	H	CH ₃
CH ₃ -	-CH ₂ - 	H	H	H	CH ₃
C ₂ H ₅ -	-N(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅ -	H	H	CH ₃
CH ₃ -	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \diagup \\ \text{O} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{CH}-\text{CH}_2-$	H	H	H	CH ₃
CH ₃ -	 CH ₂ -	CH ₃ -	H	H	CH ₃
CH ₃ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -	-C ₂ H ₅	H	CH ₃

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	CH ₃
C ₂ H ₅ -		H	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	CH ₃
CH ₃ -		H	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	CH ₃
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃
C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H		H	CH ₃
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	CH ₃ -		H	CH ₃
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H		H	CH ₃
C ₂ H ₅ -		H		H	CH ₃
C ₂ H ₅ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H		H	CH ₃
C ₂ H ₅ -		H		H	CH ₃
CH ₃ -		H		H	CH ₃
CH ₃ -	-N(CH ₃) ₂	H		H	CH ₃
CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -		H	CH ₃
CH ₃ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H		H	CH ₃
C ₂ H ₅ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H		H	CH ₃
C ₂ H ₅ -		H		H	CH ₃
CH ₂ =CH-CH ₂ -		H		H	CH ₃
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -		H	CH ₃
CH ₃	-CH(CH ₃) ₂	H		H	CH ₃

R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Y
C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -CH=CH ₂	H	 CH ₂ -	H	CH ₃
C ₂ H ₅ -	-CH(CH ₃) ₂	H	 CH ₂ -	CH ₃ -	CH ₃
CH ₃ -	CH ₂ =CH ₂ -CH ₂ -	H	 CH ₂ -	-CH ₃	CH ₃
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	 CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -CH ₃	CH ₃
CH ₃ -	CH ₃ -	H	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃
C ₂ H ₅ -	-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃
C ₂ H ₅ -	C ₂ H ₅ -	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃
CH ₃ -	-CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃ -	(CH ₂) ₃ -CH ₃	CH ₃
C ₂ H ₅ -	-CH ₂ - 	H	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃
CH ₃ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	H	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃
CH ₃ -	CH ₂ - 	H	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃
CH ₃ -		H	CH ₃ -	CH ₃ -	CH ₃
CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	H	H	Cl
C ₂ H ₅	(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	H	H	Cl
CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	n-C ₃ H ₇ -	H	Cl
CH ₃	(CH ₂) ₂ OCH ₃	H	H	H	Br
CH ₃	(CH ₂) ₃ OCH ₃	H	H	H	Cl
CH ₃	(CH ₂) ₂ OC ₂ H ₅	H	H	H	Cl
n-C ₃ H ₇	(CH ₂) ₂ OC ₂ H ₅	H	H	H	Cl
C ₂ H ₅	CH ₂ -CH-CH ₃ OCH ₃	H	H	H	Cl
C ₂ H ₅	CH ₂ -CH-CH ₃ O-C ₂ H ₅	H	H	H	Cl
CH ₃	CH ₂ -CH-C ₂ H ₅ OCH ₃	H	H	H	Cl
CH ₃	CH ₂ -CH-C ₂ H ₅ OCH ₃	H	n-C ₃ H ₇	H	Cl
C ₂ H ₅	CH ₂ -CH-C ₂ H ₅ O-C ₂ H ₅	H	H	H	Cl
CH ₃	CH ₂ -CH-C ₂ H ₅ O-C ₂ H ₅	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	H	Cl
CH ₃	CH ₂ -CH-C ₂ H ₅ O-C ₂ H ₅	H	H	H	Cl

Die Verfahrensprodukte sind wertvolle Arzneimittel und zeichnen sich durch eine sehr gute diuretische und saluretische Wirksamkeit aus.

In einigen Patentschriften wird über eine anorektische, ZNS-stimulierende und diuretische Wirkung von 4-Aryl-1,3-thiazolidin-4-on-Derivaten berichtet (vgl. DOS 1 938 674, US-Pat. 3 671 534), wobei es sich um Verbindungen ohne Sulfonamidgruppen am aromatischen Kern handelt und deren diuretische Wirkung in hohem Masse von einer spezifischen Substitution des Thiazolidinrings abhängt. Es war nun überraschend, dass die neuen Verfahrenserzeugnisse unabhängig von dieser spezifischen Ringsubstitution durch die Einführung einer Sulfonamidgruppe in Stellung 3 des Benzolkerns eine sehr starke salidiuretische Wirkung besitzen, die diesen bekannten Thiazolidin-Derivaten in qualitativer und quantitativer Hinsicht deutlich überlegen ist. Darüber hinaus ist die weniger erwünschte anoraktische und ZNS-stimulierende Wirkkomponente weit zurückgedrängt.

Die salidiuretische Wirkung der neuen Verfahrensprodukte wurde an der Ratte in einer Einheitsdosis von 50 mg/kg per os bestimmt. Sie übertreffen dabei die salidiuretische Aktivität bekannter Handelspräparate der Thiazidgruppe, wie beispielsweise des Hydrochlorthiazids, und die des Chlorthalidons. Darüber hinaus zeichnen sich die neuen Verfahrenserzeugnisse durch eine lang anhaltende Wirkungsdauer aus, die etwa der des Chlorthalidons entspricht. Deshalb sind die neuen Verfahrensprodukte insbesondere zur Behandlung hypertoner Zustände beim Menschen geeignet, wobei man sie, wie heute allgemein üblich, gegebenenfalls mit einem Antihypertonikum kombinieren wird.

Als therapeutische Zubereitung der neuen Verbindungen kommen vor allem Tabletten, Dragées, Kapseln, Suppositorien sowie auch Ampullen zur parenteralen Verabreichung (iv., s.c. und i.m.) in Frage. Die Verfahrensprodukte sind in diesen Zubereitungen vorzugsweise in Form ihrer Säureadditionsprodukte enthalten. Die therapeutische Einheitsdosis liegt zwischen 5 und 500 mg, vorzugsweise 10 bis 100 mg pro Tablette.

Diese Zubereitungen können speziell bei der Behandlung des Bluthochdrucks ausser den üblichen Füll- und Trägerstoffen noch ein Antihypertensivum, wie beispielsweise Reserpin, Hydralazin, Guanethidin, α -Methyldopa oder Clonidin enthalten.

Ausserdem sind therapeutische Kombinationspräparate mit kaliumretinierenden Verbindungen, wie Aldosteronantagonisten, z.B. Spironolacton, oder Pseudoaldosteronantagonisten wie Triamteren oder Amilorid von Interesse. Weiterhin kommt K⁺-Substitution in verschiedenen Anwendungsformen, z.B. Dragées, Tabletten, Brausetabletten, Säften u.a. in Frage.

In den nachfolgenden Beispielen sind die Schmelz- und Zersetzungspunkte der Ausführungsbeispiele nicht korrigiert. Die IR-Spektren wurden in KBr aufgenommen, die angegebenen IR-spektroskopischen Daten sind Routinespektren entnommen und wurden ebenfalls nicht korrigiert.

Beispiel 1

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-on-hydrobromid

a) 4,7 g 4'-Chlor-3'-sulfamoylacetophenon werden in 50 ml Essigsäureäthylester suspendiert und mit einigen Tropfen einer Lösung von 3,2 g Brom bis zur deutlichen Braunfärbung des Gemisches versetzt. Nun erwärmt man bis zum Farbumschlag auf etwa 60-70°C (evtl. Zugabe eines Tropfens 48%iger Bromwasserstoffsäure), kühlt ab und tropft bei Raumtemperatur die restliche Menge der Bromlösung unter Rührung zu. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels

erhält man das 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon vom Schmp. 169°C (aus n-Butanol).

b) Der Rückstand wird ohne weitere Isolierung des 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenons in 70 ml Aceton gelöst und mit 2,1 g 1,3-Dimethylthioharnstoff versetzt. Nach kurzer Zeit scheidet sich das 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid ölig ab und kristallisiert beim Erwärmen des Reaktionsgemisches auf 40°C. Farblose Kristalle, Schmp. 218-219°C (Zersetzung).

Beispiel 2

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-on

a) 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

5,1 g 4'-Chlor-3'-chlorsulfonylacetophenon werden analog Beispiel 1a) mit 3,2 g Brom in Essigester zum 2-Brom-4'-chlorsulfonylacetophenon (Schmp. 111°C aus Chloroform, $\nu_{\text{C=O}}$ 1700 cm⁻¹) umgesetzt und dieses ohne weitere Isolierung analog zu Beispiel 1b) mit 2,1 g 1,3-Dimethylthioharnstoff in 50 ml Aceton zur Reaktion gebracht. Man rührt 30 Minuten bei 30-35°C, kühlt auf 10°C ab und filtriert das 4-(4-Chlor-3-chlor-sulfonylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid.

Farblose Kristalle, Schmp. 162°C (Zers.).

b) 4,4 g 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden unter Rührung portionsweise in 30 ml 8%ige methanolische Ammoniaklösung eingetragen. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen, filtriert den Niederschlag von 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol ab und wäscht mehrmals mit Wasser nach. Farblose Kristalle, Schmp. 188°C (Zers.), $\nu_{\text{C=N}}$ 1620 cm⁻¹.

c) 10 g gepulvertes 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden in 500 ml Wasser bei 50°C unter Rührung gelöst, mit 100 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung versetzt und 2 Stunden bei 5 bis 10°C kräftig gerührt, das 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol abfiltriert und mehrmals mit Wasser gewaschen.

Schmp. 187-188°C (Zers.).

Beispiel 3

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

a) 20 g 4'-Chlor-3'-sulfamoyl-diazoacetophenon werden unter Kühlung und Rührung portionsweise in eine Mischung aus 200 ml Diäthylenglycoldimethyläther eingetragen. Man fällt das 2,4'-Dichlor-3'-sulfamoylacetophenon (Schmp. 179°C), mit 1 ltr. Eiswasser.

5,3 g 2,4'-Dichlor-3'-sulfamoylacetophenon werden in 35 ml Methanol suspendiert und mit 2,1 g 1,3-Dimethylthioharnstoff versetzt. Man rührt 30 Minuten bei 40°C, kühlt auf 5°C und filtriert das 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid ab.

b) 3 g 4'-Chlor-3'-sulfamoyl-2-hydroxyacetophenon werden in 30 ml Thionylchlorid 2 Stunden am Rückflusskühler gekocht und das Thionylchlorid abdestilliert. Man behandelt den Rückstand mit 20 ml 80%igem Methanol unter Kühlung (heftige Reaktion), vertreibt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und bringt den Rückstand ohne Isolierung des 2,4'-Dichlor-3'-sulfamoylacetophenons in 20 ml Aceton mit 1,7 g 1,3-Dimethylthioharnstoff analog zu Beispiel 3a) zur Reaktion.

Das 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid fällt als Niederschlag aus und wird abfiltriert.

c) 10 g 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol werden in 50 ml Äthanol aufgeschlämmt und unter Rührung und Eiskühlung rasch 15 %-ige äthanolische Salzsäurelösung bis zur stark sauren Reaktion gegen Indikatorpapier zugetropft, wobei die Reaktionstemperatur 30°C nicht überschreiten soll. Nach kurzzeitigem Aufklaren des Gemisches scheidet sich das 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid ab. Man rührt 10 Minuten nach, versetzt mit 30 ml Essigester, rührt weitere 15 Minuten bei Raumtemperatur und filtriert die Kristalle ab. Farblose Kristalle, Schmp. 210°C (Zers.).

Beispiel 4

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-p-toluolsulfonat

1,5 g 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol, aufgeschlämmt in 10 ml Äthanol, werden mit 1 g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Die klare Lösung wird in 60 ml Diisopropyläther eingegossen und das erhaltene Öl unter Diäthyläther zur Kristallisation gebracht.

Farbloses Produkt, Zersetzung ab 94°C.

Beispiel 5

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-on-methansulfonat

1,5 g 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol werden in 10 ml Äthanol mit 0,5 g Methansulfonsäure umgesetzt und die farblosen Kristalle nach 3-stündigem Rühren abfiltriert.

Schmp. 168°C (Zers.).

Beispiel 6

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-on-amidosulfonat

Aus 4,5 g 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol und 1,5 g gemahlene Amidosulfonsäure in 70 ml Äthanol erhält man nach 1 Stunde bei 50°C und anschliessendem 10-stündigem Rühren bei Raumtemperatur das gewünschte Salz in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 171°C.

Beispiel 7

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-on-formiat

Entsprechend der in Beispiel 5 angegebenen Vorschrift erhält man aus 1,5 g 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol und 0,25 g Ameisensäure das gewünschte Formiat in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 154°C (Zers.).

Beispiel 8

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-lactat

1,5 g 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol werden in 10 ml Äthanol mit 0,7 g Milchsäure versetzt, 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit Diisopropyläther gefällt. Nach dem Abdekantieren des Lösungsmittels löst man das Öl in Wasser auf und unter-

wirft es der Gefriertrocknung. Farbloser, amorpher Feststoff, Zers. ab 120°C, $\tilde{\nu}_{\text{C=N}}$ 1630 cm^{-1} .

Beispiel 9

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-maleinat

1,5 g 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol werden in 10 ml Äthanol mit 0,7 g Maleinsäure 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, das gewünschte Salz mit 50 ml Diisopropyläther gefällt und unter frischem Diisopropyläther/Essigester zur Kristallisation gebracht.

Farblose Kristalle, Schmp. 167°C (Zers.).

Beispiel 10

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-citrat

1,5 g 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol werden mit 1 g gemahlener Zitronensäure analog der in Beispiel 8 angegebenen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet.

Farbloser amorpher Feststoff, Zers. ab 130°C, $\tilde{\nu}_{\text{C=N}}$ 1620 cm^{-1} .

Beispiel 11

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-salizylat

1,5 g 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-on werden mit 0,7 g Salizylsäure analog der in Beispiel 8 angegebenen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet. Farbloser amorpher Feststoff, Zers. ab 131°C, $\tilde{\nu}_{\text{C=N}}$ 1620 cm^{-1} .

Beispiel 12

3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

6,2 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon werden in 40 ml Methanol mit 2,2 g gemahlenem 1,3-Diäthylthioharnstoff versetzt, 10 Minuten bei 40°C und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und das Salz durch Zugabe von Diäthyläther gefällt. Nach dem Abdekantieren des Lösungsmittels bringt man das ölige Produkt unter 30-40°C warmen Diisopropyläther zur Kristallisation.

Farblose Kristalle, Schmp. 203°C. (Zers.).

Beispiel 13

3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-on-hydrochlorid

a) 5,2 g 2,4'-Dichlor-3'-sulfamoylacetophenon werden analog zu der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt, das Endprodukt mit Diäthyläther gefällt und unter Essigsäureäthylester zur Kristallisation gebracht. Durch Umfällung aus 1 Teil Methanol (Aktivkohle) und 3 Teilen Essigsäureäthylester erhält man farblose Kristalle, Schmp. 177°C (Zers.).

b) 17 g 3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden in 100 ml Methanol aufgeschlämmt und nach Zugabe von 10 ml Triäthylamin kurz zum Sieden erhitzt. Man destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab, versetzt den Rückstand mit 150 ml Wasser und extrahiert mit 200 ml Essigsäureäthylester. Nach Trocknung der organischen Phase über Natrium-

sulfat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Man löst den Rückstand in 100 ml Aceton, stellt mit 15%iger äthanolischer HCl sauer und bringt den öligen Niederschlag des Endproduktes unter 40°C warmen Aceton zur Kristallisation.

Schmp. 177°C (Zers.).

Beispiel 14

3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-5-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

4,6 g 4'-Chlor-3'-sulfamoyl-propiofenon werden entsprechend der in Beispiel 1a) angegebenen Vorschrift mit 1 ml Brom umgesetzt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das als ölige Rückstand verbleibende 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoyl-propiofenon wird ohne weitere Reinigungsoperationen in 50 ml Äthanol gelöst, nach Zugabe von 2,6 g 1,3-Diäthylthioharnstoff 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und über Nacht stehengelassen. Das Endprodukt wird sodann mit Äther ausgefällt, das Lösungsmittel abdekantiert, der ölige Rückstand in Wasser gelöst und der Gefriertrocknung unterworfen.

Farbloser amorpher Festkörper, Zers. ab. 140°C, $\bar{\nu}_{C=N}$ 1610 cm⁻¹.

Beispiel 15

5-Äthyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-on-hydrobromid

a) 6,1 g 4'-Chlor-3'-sulfamoyl-butyrophenon werden in 100 ml Essigsäureäthylester mit 3,85 g Brom entsprechend der in Beispiel 1a) angegebenen Vorschrift umgesetzt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und das als ölige Rückstand verbleibende 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoyl-butyrophenon unter wenig Diisopropyläther zur Kristallisation gebracht.

Schmp. 59°C.

b) 5,6 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoyl-butyrophenon und 1,7 g 1,3-Dimethylthioharnstoff werden in 50 ml Methanol 10 Minuten auf 40°C erwärmt und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man fällt durch Zugabe von Diisopropyläther und bringt das ölig verbleibende Endprodukt unter Diäthyläther zur Kristallisation.

Farbloser Feststoff, ab 98°C Zersetzung, $\bar{\nu}_{C=N}$ 1620 cm⁻¹.

Beispiel 16

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-propyl-2-propylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

5,3 g 2,4'-Dichlor-3'-sulfamoylacetophenon und 3,2 g gemahlener 1,3-Dipropylthioharnstoff werden in 45 ml Methanol 5 Minuten auf 50°C erwärmt und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Eingießen des Reaktionsgemisches in 120 ml Diäthyläther erhält man das Endprodukt in Form einer zähen Masse, die bei mildem Erwärmen unter Äther rasch kristallisiert.

Farbloser Feststoff, Schmp. 175°C (Zers.).

Beispiel 17

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-isopropylimino-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

6,1 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon werden mit 2,4 g 1-Methyl-3-isopropylthioharnstoff in 50 ml Aceton 10 Min. auf 40°C erwärmt, das sich abscheidende Öl zur Kristallisation angerieben und die Kristallsuspension 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt.

Farbloser Feststoff, Schmp. 195°C (Zers.).

Beispiel 18

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-isopropylimino-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol

5 7 g gemahlene 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-isopropylimino-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-on-hydrobromid werden in 80 ml 40°C warmen Wasser gelöst und nach Zugabe zu einer Mischung aus 60 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung und 100 ml Wasser bei 40°C 30 Minuten gerührt.

10 Nach Abkühlen auf Raumtemperatur extrahiert man mit 200 ml Diäthyläther, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Der Rückstand wird in 40 ml Diisopropyläther gelöst und das Endprodukt durch Eingießen in 200 ml 15 gerührten Petroläther ausgefällt.

Farbloser Feststoff, Zersetzung ab 110°C, $\bar{\nu}_{C=N}$ 1610 cm⁻¹.

Beispiel 19

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-isopropylimino-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

Eine Lösung aus 6 g 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-isopropylimino-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol in 30 ml Essigsäureäthylester werden durch Zutropfen von 15%iger äthanolischer Salzsäure sauer gestellt. Man reibt zur Kristallisation an, lässt bei 0°C über Nacht stehen und filtriert die Kristalle ab.

Farbloser Feststoff, Schmp. 186°C (Zers.).

Beispiel 20

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-isopropyl-2-isopropylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

5,2 g 2,4'-Dichlor-3-sulfamoylacetophenon werden mit 3,2 g 1,3-Diisopropylthioharnstoff analog der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet.

Farbloser Feststoff, Schmp. 191°C (Zers.).

Beispiel 21

3-n-Butyl-2-n-butyylimino-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

6,2 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon werden mit 3,8 g 1,3-Di-n-butylthioharnstoff entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das Endprodukt mit Diisopropyläther gefällt.

Farbloser amorpher Feststoff, Zersetzung ab 100°C, $\bar{\nu}_{C=N}$ 1615 cm⁻¹.

Beispiel 22

3-n-Butyl-2-n-butyylimino-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-on-hydrochlorid

5,2 g 2,4'-Dichlor-3'-sulfamoylacetophenon werden mit 3,8 g 1,3-Di-n-butylthioharnstoff entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das Endprodukt mit Diisopropyläther gefällt.

Farbloser kristalliner Feststoff, Schmp. 164°C (Zers.).

Beispiel 23

3-Äthyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-isopropylimino-1,3-thiazolidin-4-on-hydrobromid

6,2 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 2,92 g 1-Äthyl-3-isopropylthioharnstoff werden in 40 ml Aceton 15 Minuten auf 40°C erwärmt, sodann weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und die Kristalle filtriert.

Farbloser kristalliner Feststoff, Schmp. 188°C (Zers.).

*Beispiel 24**3-Äthyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-isopropylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid*

5,5 g 3-Äthyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-isopropylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden in 30 ml heissem Wasser gelöst und zu einer gerührten Mischung aus 50 ml Essigsäureäthylester und 20 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonat-Lösung gegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das als Öl verbleibende 3-Äthyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-isopropylimino-1,3-thiazolidin-4-ol löst man sodann in 15 ml Äthanol, versetzt tropfenweise unter Kühlung mit 15%iger äthanolischer Salzsäure und fällt das Endprodukt durch Zugabe von Diisopropyläther aus.

Farbloser kristalliner Feststoff, Schmp. 175°C (Zers.).

*Beispiel 25**3-sec.-Butyl-2-sec.-butylimino-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid*

5,3 g 2,4'-Dichlor-3'-sulfamoylacetophenon und 3,8 g 1,3-Di-sec.-butylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 16 angegebenen Vorschrift umgesetzt, das Reaktionsgemisch in eine Lösung aus 40 ml Diäthyläther und 120 ml Essigsäureäthylester gegeben und das farblose kristalline Endprodukt nach 4-stündigem Rühren bei Raumtemperatur abfiltriert.

Schmp. 186°C (Zers.)

*Beispiel 26**4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-isobutyl-2-isobutylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid*

5,3 g 2,4'-Dichlor-3'-sulfamoylacetophenon und 3,8 g 1,3-Diisobutylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 16 angegebenen Vorschrift umgesetzt und analog Beispiel 25 aufgearbeitet.

Farbloses kristallines Endprodukt, Schmp. 176°C (Zers.).

*Beispiel 27**4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-isobutylimino-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-on-hydrobromid*

6,2 g 4'-Chlor-3'-sulfamoyl-2-bromacetophenon und 3,0 g 1-Isobutyl-3-methylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das farblose Endprodukt mit 200 ml Diäthyläther gefällt.

Zersetzung ab 122°C, $\tilde{\nu}_{C=N}$ 1620 cm⁻¹.

*Beispiel 28**4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-isobutylimino-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol*

8 g 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-isobutylimino-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-on-hydrobromid werden in 30 ml Wasser gelöst und das Endprodukt durch Eingießen in 20 ml gerührte, gesättigte Natriumcarbonat-Lösung ausgefällt.

Farbloser amorpher Feststoff, $\tilde{\nu}_{C=N}$ 1615 cm⁻¹.

*Beispiel 29**2-sec.-Butylimino-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid*

4,7 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 2,19 g 1-sec.-Butyl-3-methylthioharnstoff werden analog zu der in

Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und die Kristalle abfiltriert.

Schmp. 163°C (Zers.).

*Beispiel 30**2-sec.-Butylimino-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol*

6 g 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-sec.-butylimino-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden entsprechend der in Beispiel 28 angegebenen Vorschrift umgesetzt.

Farbloser Feststoff, ab 99°C Zersetzung, $\tilde{\nu}_{C=N}$ 1610 cm⁻¹.

*Beispiel 31**4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-n-hexyl-2-n-hexylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid*

5,2 g 2,4'-Dichlor-3'-sulfamoylacetophenon und 4,8 g 1,3-Di-n-hexylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt, das Endprodukt mit Diäthyläther gefällt und das verbleibende Öl mit Cyclohexan behandelt.

Farbloser amorpher Feststoff, ab 75°C Zersetzung, $\tilde{\nu}_{C=N}$ 1615 cm⁻¹.

*Beispiel 32**3-Allyl-2-allylimino-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid*

5,2 g 2,4'-Dichlor-3'-sulfamoylacetophenon und 2,5 g 1,3-Diallylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt, das Endprodukt mit Diisopropyläther gefällt und das erhaltene Öl unter Diäthyläther/Essigsäureäthylester (1 : 1) zur Kristallisation gebracht.

Farbloser Feststoff, Schmp. 158°C (Zers.).

*Beispiel 33**3-Allyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-isopropylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid*

6,2 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 3,16 g 1-Allyl-3-isopropylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das farblose kristalline Endprodukt abfiltriert.

Schmp. 180°C (Zers.).

*Beispiel 34**3-Allyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-cyclopropylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid*

6,2 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 3,1 g 1-Allyl-3-cyclopropylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet.

Farbloser amorpher Feststoff, ab 90°C Zersetzung, $\tilde{\nu}_{C=N}$ 1600 cm⁻¹.

*Beispiel 35**3-Allyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-cyclopropylimino-1,3-thiazolidin-4-ol*

6,2 g 3-Allyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-cyclopropylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden entsprechend der in Beispiel 28 angegebenen Vorschrift umgesetzt.

Farbloser kristalliner Feststoff, Schmp. 140°C (Zers.).

*Beispiel 36**4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-cyclopropylimino-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid*

4,15 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon werden mit 1,95 g 1-Cyclopropyl-3-methylthioharnstoff entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und der ölige Niederschlag unter Diisopropyläther zur Kristallisation gebracht.

Farbloser kristalliner Feststoff, Schmp. 204°C (Zers.).

*Beispiel 37**4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-cyclopentylmethylimino-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid*

4,7 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon werden mit 2,6 g 1-Cyclopentylmethyl-3-methylthioharnstoff entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das farblose kristalline Endprodukt abfiltriert.

Schmp. 189°C (Zers.).

*Beispiel 38**4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-cyclopentylmethylimino-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol*

6 g 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-cyclopentylmethylimino-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden entsprechend der in Beispiel 2c) angegebenen Vorschrift mit Natriumbicarbonat umgesetzt.

Farbloser Feststoff, Zersetzung ab 115°C, $\bar{\nu}_{\text{C=N}}$ 1615 cm⁻¹.

*Beispiel 39**4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-cyclohexylimino-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid*

4,7 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon werden mit 1,9 g 1-Cyclohexyl-3-methylthioharnstoff entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das farblose kristalline Endprodukt abfiltriert.

Schmp. 178°C (Zers.).

*Beispiel 40**4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-cyclohexylimino-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol*

6 g 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-cyclohexylimino-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden entsprechend der in Beispiel 28 angegebenen Vorschrift zur Umsetzung gebracht.

Farbloser Feststoff, ab 106°C Zersetzung, $\bar{\nu}_{\text{C=N}}$ 1610 cm⁻¹.

*Beispiel 41**4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-cyclopropyl-2-cyclopropylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid*

5,2 g 2,4'-Dichlor-3'-sulfamoylacetophenon und 3,1 g 1,3-Dicyclopropylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift zur Reaktion gebracht und der farblose kristalline Niederschlag des Endproduktes abfiltriert.

Schmp. 208°C (Zers.).

*Beispiel 42**4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-cyclohexyl-2-cyclohexylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid*

5,2 g 2,4'-Dichlor-3'-sulfamoylacetophenon und 4,8 g 1,3-Dicyclohexylthioharnstoff werden entsprechend der in Bei-

spiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt, das Endprodukt mit 200 ml Diäthyläther niedergeschlagen und das Öl nach Abdekantieren des Lösungsmittels unter Diäthyläther zur Kristallisation gebracht.

Farbloser kristalliner Feststoff, Schmp. 177°C (aus Acetonitril).

*Beispiel 43**4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-cyclooctyl-2-cyclooctylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid*

5,2 g 2,4'-Dichlor-3'-sulfamoylacetophenon und 5,8 g 1,3-Dicyclooctylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt und entsprechend der Vorschrift von Beispiel 42 aufgearbeitet.

Farbloser Feststoff, Zersetzung ab 118°C, $\bar{\nu}_{\text{C=N}}$ 1600 cm⁻¹.

*Beispiel 44**3-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-hydroxy-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazol-hydrobromid*

6,2 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 2 g gemahlenes 2-Imidazolidinthion werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt und der kristalline Niederschlag des Endproduktes abfiltriert.

Farbloser Feststoff, ab 100°C Zersetzung, $\bar{\nu}_{\text{C=N}}$ 1590 cm⁻¹.

*Beispiel 45**3-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-hydroxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-hydrobromid*

6,2 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 2,4 g gemahlenes 3,4,5,6-Tetrahydro-2-pyrimidinthiol werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt, das Reaktionsgemisch in 400 ml Essigester eingegossen und der ölige Niederschlag des Endproduktes durch Erwärmen auf 50 - 60°C zur Kristallisation gebracht.

Farbloser kristalliner Feststoff, Schmp. 330 - 333°C (bei 210 - 220°C Wasserabspaltung).

*Beispiel 46**3-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-hydroxy-2,3,6,7-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-hydrochlorid*

5,2 g 2,4'-Dichlor-3'-sulfamoylacetophenon und 2,4 g gemahlenes 3,4,5,6-Tetrahydro-2-pyrimidinthiol werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt, das Reaktionsgemisch mit 200 ml Diäthyläther gefällt, das Lösungsmittel abdekantiert und das ölige Endprodukt unter warmem Essigsäureäthylester zur Kristallisation gebracht.

Farbloser kristalliner Feststoff, Schmp. 180°C (Zers.).

*Beispiel 47**3-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-6,6-dimethyl-3-hydroxy-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazol-hydrobromid*

3,1 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 1,3 g 4,4-Dimethyl-2-imidazolidinthion werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift in 15 ml Methanol umgesetzt. Man fällt mit 70 ml Diäthyläther und bringt den öligen Niederschlag unter Essigsäureäthylester bei 40 bis 50°C zur Kristallisation.

Farbloser kristalliner Feststoff, Schmp. 164°C (Zers.).

Beispiel 48

3-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-b]chinazolin

3 g 3-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-hydroxy-2,3-dihydro-5H-thiazolo[3,2-b]chinazolin-hydrobromid werden entsprechend der in Beispiel 2c) angegebenen Vorschrift mit wässriger Natriumbicarbonat-Lösung behandelt und die farblosen Kristalle abfiltriert.

Schmp. 181°C (Zers.) (aus Wasser/Methanol).

Beispiel 49

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-chlorbenzylimino)-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

4,7 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 3,1 g 1-(2-Chlorbenzyl)-3-methylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das kristalline Endprodukt abfiltriert.

Farbloser kristalliner Feststoff, Schmp. 182°C (Zers.).

Beispiel 50

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-chlorbenzylimino)-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol

6 g 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-chlorbenzylimino)-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden entsprechend der in Beispiel 2c) angegebenen Vorschrift umgesetzt.

Farbloser Feststoff, ab 114°C Zersetzung, $\bar{\nu}_{\text{C}=\text{N}}$ 1615 cm⁻¹.

Beispiel 51

2-Benzylimino-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-on

4,7 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 2,7 g 1-Benzyl-3-methylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das Reaktionsgemisch unter Rührung in 200 ml Diäthyläther gegeben. Die hygroskopischen Kristalle des 2-Benzylimino-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromides werden rasch abfiltriert, in 70 ml Wasser gelöst und entsprechend der in Beispiel 28 angegebenen Vorschrift ins Endprodukt übergeführt.

Farbloser Feststoff, ab 110°C Zersetzung, $\bar{\nu}_{\text{C}=\text{N}}$ 1610 cm⁻¹.

Beispiel 52

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(3,4-methylenedioxybenzyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

4,7 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 3,36 g 1-Methyl-3-(3,4-methylenedioxybenzyl)-thioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das kristalline Endprodukt abfiltriert.

Schmp. 145°C (Zers.).

Beispiel 53

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-dimethylamino-4-hydroxy-1,3-thiazolidin-2-N,N-dimethylhydrazon-hydrochlorid

5,2 g 2,4'-Dichlor-3'-sulfamoylacetophenon und 3,2 g 1,1,5,5-Tetramethylthiocarbohydrazid werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das Reaktionsgemisch in Diäthyläther gegossen. Nach Abdekantieren des Lösungsmittels bringt man das ölige Endprodukt unter Diisopropyläther zur Kristallisation.

Farblose Kristalle, Schmp. 117°C (Zers.).

Beispiel 54

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-cyclohexyl-4-hydroxy-1,3-thiazolidin-2-N,N-dimethylhydrazon

4,7 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 3 g 4-Cyclohexyl-1,1-dimethylthiosemicarbazid werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt. Man fällt sodann das 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-cyclohexyl-4-hydroxy-1,3-thiazolidin-2-N,N-dimethylhydrazon-hydrobromid mit 200 ml Diäthyläther filtriert die hygroskopischen Kristalle rasch ab und löst sie in 30 ml warmen Wasser. Das Endprodukt erhält man entsprechend der in Beispiel 2c) angegebenen Vorschrift durch Behandeln mit gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung.

Farbloser kristalliner Feststoff, Schmp. 119°C (Zers.).

Beispiel 55

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-dimethylamino-2-isopropylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

4,7 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 2,4 g 1,1-Dimethyl-4-isopropylthiosemicarbazid werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das kristalline Endprodukt abfiltriert.

Farblose Kristalle, Schmp. 189°C (Zers.).

Beispiel 56

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-4-hydroxy-3-methyl-1,3-thiazolidin-2-N,N-dimethylhydrazon-hydrobromid

4,7 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 2 g 1,1,4-Trimethylthiosemicarbazid werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das kristalline Endprodukt abfiltriert.

Farblose Kristalle, Schmp. 145°C (Zers.).

Beispiel 57

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-furylmethylimino)-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

4,7 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 2,55 g 1-(2-Furylmethyl)-3-methylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das Endprodukt durch Zugabe von 100 ml Diäthyläther ausgefällt.

Farbloser kristalliner Feststoff, Schmp. 168°C (Zers.).

Beispiel 58

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2-methoxypropylimino)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

4,7 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 2,19 g 1-Methyl-3-(2-methoxypropyl)-thioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das kristalline Endprodukt abfiltriert.

Farbloser kristalliner Feststoff, Schmp. 167°C (Zers.).

Beispiel 59

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2-methoxypropylimino)-1,3-thiazolidin-4-on

5 g 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2-methoxypropylimino)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden entsprechend der in Beispiel 18 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das Endprodukt mit 150 ml Essigsäureäthylester extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel unter vermindertem

Druck abdestilliert, der feste Rückstand mit 40 ml Diisopropyläther versetzt und die farblosen Kristalle abfiltriert.

Schmp. 149°C (Zers.).

Beispiel 60

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(2-pyridylmethylimino)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

5,2 g 2,4'-Dichlor-3'-sulfamoylacetophenon und 3,5 g 1-Methyl-3-(2-pyridylmethyl)-thioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das Endprodukt unter Rührung mit 400 ml Essigsäure-äthylester gefällt.

Farblose Kristalle, Schmp. 152°C (Zers.), $\bar{\nu}_{\text{C=N}}$ 1620 cm⁻¹.

Beispiel 61

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(3-pyridylmethylimino)-1,3-thiazolidin-4-ol

4,7 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 2,7 g 1-Methyl-3-(3-pyridylmethyl)-thioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt, wobei sich das 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-(3-pyridylmethylimino)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid in Form farbloser hygroskopischer Kristalle abscheidet. Man filtriert die Substanz rasch ab, trägt sie in 30 ml gesättigte Natriumbicarbonat-Lösung unter Rührung ein und bringt das Endprodukt durch Anreiben zur Kristallisation.

Hellgelbe Kristalle, Schmp. 184°C (Zers.).

Beispiel 62

3-Allyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-(3-pyridylmethylimino)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

4,7 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 3 g 1-Allyl-3-(3-pyridylmethyl)-thioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das Endprodukt abfiltriert.

Farbloser Feststoff, ab 82°C Zersetzung, $\bar{\nu}_{\text{C=N}}$ 1605 cm⁻¹.

Beispiel 63

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-cyclohexyl-2-(pyridylmethylimino)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

4,7 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 3,7 g 1-Cyclohexyl-3-(3-pyridylmethyl)-thioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt. Das Endprodukt scheidet sich zuerst als Öl ab und kristallisiert nach mehrstündigem Rühren bei Raumtemperatur.

Farblose Kristalle, Schmp. 140°C, Zersetzung ab 165°C, $\bar{\nu}_{\text{C=N}}$ 1600 cm⁻¹.

Beispiel 64

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-cyclohexyl-2-(2-pyridylmethylimino)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

4,7 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 3,75 g 1-Cyclohexyl-3-(2-pyridylmethyl)-thioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und die Kristalle abfiltriert.

Farbloser Feststoff, Schmp. 249°C (Zers.).

Beispiel 65

3-Äthyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-pyridylmethylimino)-1,3-thiazolidin-4-ol

4,7 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 3 g 1-Äthyl-3-(2-pyridylmethyl)-thioharnstoff werden entspre-

chend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das Reaktionsgemisch mit 150 ml Diäthyläther versetzt. Das sich kristallin abscheidende und hygroskopische 3-Äthyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-pyridylmethylimino)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid wird rasch abfiltriert, in 50 ml Wasser gelöst und entsprechend der in Beispiel 28 angegebenen Vorschrift ins Endprodukt übergeführt.

Farbloser Feststoff, ab 135°C Zersetzung, $\bar{\nu}_{\text{C=N}}$ 1615 cm⁻¹.

Beispiel 66

3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-brom-3-sulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

a) 4-Brom-3-sulfamoylbenzoylchlorid

10 g 4-Brom-3-sulfamoylbenzoesäure werden in einem Gemisch aus 80 ml Thionylchlorid und 50 ml Dioxan bis zum Ede der HCl-Entwicklung am Rückflusskühler gekocht. Man engt sodann das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck bis auf 40 ml ein, versetzt mit 200 ml Petroläther und filtriert die Kristalle ab.

Schmp. 138°C (Zers.).

b) 4'-Brom-3'-sulfamoyl-2-chloracetophenon

Bei der folgend beschriebenen Arbeitsvorschrift sind die beim Umgang mit N-Nitroso-N-methylharnstoff und Diazo-

methan bekannten Vorsichtsmassnahmen einzuhalten. 26 g frisch dargestellter N-Nitroso-N-methylharnstoff werden bei 0 bis -5°C in ein gerührtes 2-Phasengemisch aus 200 ml Diäthyläther (oder Diisopropyläther) und 80 ml 40%-ige wässrige Kaliumhydroxid-Lösung portionsweise eingetra-

gen, die eiskalte ätherische Diazomethan-Lösung im Scheidetrichter abgetrennt und über wenig festem Kaliumhydroxid bei -10°C über 3 Stunden getrocknet. Die getrocknete Lösung des Diazomethans in Diäthyläther (oder Diisopropyläther) wird in einem 500 ml 3-Halskolben, der mit einem

Rührwerk, Innenthermometer und KOH-Trockenrohr ausgestattet ist, auf -5°C bis -10°C abgekühlt. Nun fügt man in kleinen Portionen eine Suspension von 16,8 g 4-Brom-3-sulfamoylbenzoylchlorid in 40 ml wasserfreien Essigsäure-äthylester zu, wobei die Temperatur des Reaktionsgemisches +5°C nicht überschreiten soll. Nach der Zugabe des 4-Brom-3-sulfamoylbenzoylchlorides rührt man noch 10 Minuten bei +5°C und filtriert den hellgelben kristallinen Niederschlag des 4'-Brom-3'-sulfamoyl-diazoacetophenons ab. Das so erhaltene 4'-Brom-3'-sulfamoyl-diazoacetophenon wird ohne

weitere Reinigung in kleinen Portionen in ein gerührtes und auf 0°C gekühltes Gemisch aus 30 ml Diäthylenglycoldimethyläther und 20 ml konzentrierte HCl (37%ig) eingetragen. Nach Beendigung der Stickstoffentwicklung rührt man weitere 10 Minuten bei 0°C, versetzt sodann mit 150 ml Wasser und filtriert nach 1-stündigem Stehen bei 0°C den kristallinen Niederschlag an 4'-Brom-3'-sulfamoyl-2-chloracetophenon ab.

Farblose Kristalle, Schmp. 152°C.

c) 3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-brom-3-sulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-on-hydrochlorid

4,6 g 4'-Brom-3'-sulfamoyl-2-chloracetophenon und 1,8 g gemahlener 1,3-Diäthylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet.

Farbloser Feststoff, ab 103°C Zersetzung, $\bar{\nu}_{\text{C=N}}$ 1615 cm⁻¹.

Beispiel 67

3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-methyl-3-sulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

a) 4-Methyl-3-sulfamoylbenzoylchlorid

10 g 4-Methyl-3-sulfamoylbenzoesäure werden über 8 Stunden in 50 ml Thionylchlorid am Rückflusskühler ge-

kocht und das Reaktionsgemisch über Nacht bei 0°C stehen gelassen. Man sammelt die Kristalle auf einer Sinterglasfritte und wäscht mit Petroläther und Diisopropyläther nach.

Schmp. 180°C (Zers.).

b) *4'-Methyl-3'-sulfamoyl-diazoacetophenon*

12 g 4-Methyl-3-sulfamoylbenzoylchlorid werden entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift mit Diazomethan in Diäthyläther umgesetzt und die als hellgelber Niederschlag anfallende Substanz abfiltriert.

Schmp. 176°C (Zers.).

c) *4'-Methyl-3'-sulfamoyl-2-chloracetophenon*

10 g 4'-Methyl-3'-sulfamoyl-diazoacetophenon werden entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift in Diäthylenglycoldimethyläther mit 37%iger HCl umgesetzt und aufgearbeitet.

Farblose Kristalle, Schmp. 166°C (aus Isopropanol).

d) *3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-methyl-3-sulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid*

5 g 2-Chlor-4'-methyl-3'-sulfamoylacetophenon und 2,7 g 1,3-Diäthylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt. Nach Zugabe von 200 ml Diisopropyläther dekantiert man das Lösungsmittel ab und bringt das ölige Endprodukt unter 40 bis 50°C warmen Essigsäureäthylester zur Kristallisation.

Farbloser Feststoff, Schmp. 160°C (Zers.).

Beispiel 68

3-Hydroxy-3-(4-methyl-3-sulfamoylphenyl)-2,3,6,7-tetrahydro-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-hydrochlorid

5 g 2-Chlor-4'-methyl-3'-sulfamoylacetophenon und 2,35 g gemahlene 3,4,5,6-Tetrahydro-2-pyrimidinthiol werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt und entsprechend der in Beispiel 67 d) angegebenen Vorschrift aufgearbeitet.

Farblose Kristalle, Schmp. 190°C (Zers.).

Beispiel 69

3-Isopropyl-2-isopropylimino-4-(4-methyl-3-sulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

5 g 2-Chlor-4'-methyl-3'-sulfamoylacetophenon und 3,2 g 1,3-Diisopropylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt und entsprechend der in Beispiel 67 d) angegebenen Vorschrift aufgearbeitet.

Farblose Kristalle, Schmp. 152°C (Zers.).

Beispiel 70

3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-isopropyl-3-sulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

a) *4-Isopropyl-3-sulfamoylbenzoesäure*

10,3 g 4-Isopropylbenzoesäure werden in 30,5 ml Chlorsulfonsäure über 20 Minuten auf 100°C erhitzt. Sodann steigert man auf 120°C und hält bei dieser Temperatur bis die HCl-Entwicklung beendet ist. Sodann kühlt man auf 10°C ab und tropft das Reaktionsgemisch unter Rührung auf 200 g Eis. Der kristalline Niederschlag der 3-Chlorsulfonyl-4-isopropylbenzoesäure wird filtriert, mehrmals mit Wasser gewaschen und sodann das noch feuchte Produkt in 80 ml 25%ige wässrige Ammoniaklösung eingetragen, wobei die Temperatur durch Aussenkühlung und Rührung unter 25°C gehalten wird. Nach dem Stehenlassen über Nacht erwärmt man 2 Stunden auf 80°C, rührt das heiße Gemisch 15 Minuten nach Zugabe eines Teelöffels Aktivkohle und filtriert

von der Kohle ab. Das Filtrat wird mit konzentrierter HCl auf pH 1 gebracht, die kristalline 4-Isopropyl-3-sulfamoylbenzoesäure abfiltriert und mehrmals mit Wasser gewaschen.

Farblose Kristalle, Schmp. 245°C (aus Wasser-Äthanol).

b) *4-Isopropyl-3-sulfamoylbenzoylchlorid*

5 g 4-Isopropyl-3-sulfamoylbenzoesäure werden in 50 ml Thionylchlorid bis zur vollständigen Auflösung am Rückflusskühler gekocht und das Reaktionsgemisch sodann unter vermindertem Druck bis auf 25 ml konzentriert. Nach dem Stehenlassen bei 0°C über Nacht filtriert man die Kristalle über eine Sinterglasfritte ab und wäscht mit Petroläther nach.

Farblose Substanz, Schmp. 177°C.

c) *2-Chlor-4'-isopropyl-3'-sulfamoylacetophenon*

13,5 g 4-Isopropyl-3-sulfamoylbenzoylchlorid werden entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift mit Diazomethan in Äther umgesetzt, wobei das 4'-Isopropyl-3'-sulfamoyl-diazoacetophenon gelöst bleibt und nicht auskristallisiert. Die so erhaltene Lösung lässt man unter Rührung und Eiskühlung in ein Gemisch aus 200 ml Diäthylenglycoldimethyläther und 100 ml konzentrierter Salzsäure einfließen und destilliert sodann unter vermindertem Druck das Lösungsmittel weitgehend ab. Der ölige Rückstand wird mit 500 ml Wasser versetzt und mit 200 ml Essigsäureäthylester extrahiert. Man trocknet über Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Der ölige Rückstand kristallisiert im Verlauf von 1 bis 3 Tagen und wird sodann unter wenig Xylol verrieben und abfiltriert.

Schmp. 141°C.

d) *3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-isopropyl-3-sulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid*

5,5 g 2-Chlor-4'-isopropyl-3'-sulfamoylacetophenon und 2,2 g 1,3-Diäthylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet.

Farbloser Feststoff, ab 96°C Zersetzung, $\nu_{\text{C=N}}$ 1610 cm⁻¹.

Beispiel 71

3-Methyl-2-methylimino-4-(3-sulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

a) *3-Sulfamoylbenzoylchlorid*

10 g gemahlene 3-Sulfamoylbenzoesäure werden entsprechend der in Beispiel 70 b) angegebenen Vorschrift umgesetzt, das Thionylchlorid abdestilliert und der Rückstand unter einem Gemisch aus Petroläther und Diäthyläther (1 : 1) zur Kristallisation gebracht.

Schmp. 123°C.

b) *3'-Sulfamoyl-diazoacetophenon*

11 g 3-Sulfamoylbenzoylchlorid werden entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift mit Diazomethan in Diäthyläther umgesetzt und die Kristalle abfiltriert.

Schmp. 142°C.

c) *2-Chlor-3'-sulfamoylacetophenon*

9,5 g 3'-Sulfamoyl-diazoacetophenon werden entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift mit 37%iger HCl in Diäthylenglycoldimethyläther umgesetzt und aufgearbeitet.

Farblose Kristalle, Schmp. 118°C (aus wenig Äthanol).

d) *3-Methyl-2-methylimino-4-(3-sulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid*

3,5 g 2-Chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 1,56 g gemahlener 1,3-Dimethylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das Endprodukt mit einem Gemisch aus 1 Teil Diäthyläther und 2 Teilen Essigsäureäthylester ausgefällt.

Farblose Kristalle, Schmp. 184°C.

Beispiel 72

3-Äthyl-2-äthylimino-4-(3-sulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

3,5 g 2-Chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 2,1 g gemahlener 1,3-Diäthylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt. Sodann versetzt man mit 150 ml Diisopropyläther, dekantiert das Lösungsmittel ab und bringt das amorphe Endprodukt unter Essigsäureäthylester zur Kristallisation.

Farbloser Feststoff, ab 80°C Zersetzung, $\tilde{\nu}_{\text{C=N}}$ 1615 cm⁻¹.

Beispiel 73

*3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-chlor-3-methylsulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid*a) *4'-Chlor-3'-methylsulfamoyl-diazoacetophenon*

14 g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoylchlorid werden entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift mit Diazomethan in Diäthyläther umgesetzt und der kristalline Niederschlag filtriert.

Hellgelbe Kristalle, Schmp. 174°C (Zersetzung).

b) *2,4'-Dichlor-3'-methylsulfamoylacetophenon*

12 g 4'-Chlor-3'-methylsulfamoyl-diazoacetophenon werden entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift mit konzentriertem HCl in Diäthylenglycoldimethyläther umgesetzt und aufgearbeitet.

Farblose Kristalle, Schmp. 153°C.

c) *3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-chlor-3-methylsulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid*

5,6 g 2,4'-Dichlor-3'-methylsulfamoylacetophenon und 2,7 g 1,3-Diäthylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt. Nach Zugabe von 100 ml Diisopropyläther und einer Stunde Stehen bei 0°C dekantiert man das Lösungsmittel ab und bringt das ölige Endprodukt unter siedendem Diäthyläther zur Kristallisation.

Farbloser Feststoff, Schmp. 168°C (Zersetzung).

Beispiel 74

*3-Äthyl-2-äthylimino-4-(3-n-butylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid*a) *3-n-Butylsulfamoyl-4-chlorbenzoylchlorid*

29,4 g 3-n-Butylsulfamoyl-4-chlorbenzoesäure werden in 140 ml Thionylchlorid bis zur vollständigen Auflösung und dem Ende der HCl-Entwicklung (ca. 2 Stunden) am Rückflusskühler gekocht, das Thionylchlorid unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand unter Diisopropyläther zur Kristallisation gebracht.

Farblose Kristalle, Schmp. 110°C.

b) *3'-n-Butylsulfamoyl-2,4'-dichloracetophenon*

17 g 3-n-Butylsulfamoyl-4-chlorbenzoylchlorid werden entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift mit Diazomethan in Diäthyläther umgesetzt, wobei das 3'-Butylsulfamoyl-4'-chlor-diazoacetophenon gelöst bleibt und nicht zur Abscheidung kommt. Man versetzt das gesamte Reaktionsgemisch entsprechend der in Beispiel 70 c) angegebenen Vorschrift mit konzentrierter HCl in Diäthylenglycoldimethyläther. Sodann destilliert man den Diäthyläther unter vermindertem Druck ab, giesst die restliche Lösung in 600 ml Wasser und filtriert die farblosen Kristalle ab.

Schmp. 89°C.

c) *3-Äthyl-2-äthylimino-4-(3-n-butylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid*

6,4 g 3'-n-Butylsulfamoyl-2,4'-dichloracetophenon und 2,7 g gemahlener 1,3-Diäthylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt. Man fällt durch Zugabe von 200 ml Diisopropyläther das

ölige Endprodukt aus und dekantiert das Lösungsmittel ab. Der amorphe Rückstand wird in 100 ml Wasser gelöst und der Gefriertrocknung unterworfen.

Farbloser Feststoff, ab 130°C Zersetzung, $\tilde{\nu}_{\text{C=N}}$ 1620 cm⁻¹.

Beispiel 75

*4-(3-tert.-Butylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid*a) *3-tert.-Butylsulfamoyl-4-chlorbenzoesäure*

Zu einer Mischung aus 36,5 g (0,5 Mol) tert.-Butylamin und 250 ml Äthanol fügt man unter Rührung und Kühlung in kleinen Portionen 25,5 g (0,1 Mol) 4-Chlor-3-chlorsulfonylbenzoesäure, wobei die Reaktionstemperatur bei etwa 30°C gehalten wird. Nach dem Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur destilliert man das Lösungsmittel ab, löst den Rückstand in etwa 200 ml Wasser, stellt mit konzentrierter HCl auf pH 1 und filtriert die Kristalle ab.

Schmp. 250°C.

Bei entsprechender Reaktionsführung und Aufarbeitung erhält man aus 0,1 Mol 4-Chlor-3-chlorsulfonylbenzoesäure und

- | | |
|--|---|
| 25 a) 0,5 Mol n-Butylamin | 3-n-Butylsulfamoyl-4-chlorbenzoesäure vom Schmp. 134°C (aus Äthanol/Wasser) |
| 30 b) 0,5 Mol Cyclohexylamin | 4-Chlor-3-cyclohexylsulfamoylbenzoesäure vom Schmp. 179-180°C, |
| 35 c) 0,12 Mol O-Chlorbenzylamin und 0,4 Mol Triäthylamin | 4-Chlor-3-o-chlorbenzylsulfamoylbenzoesäure vom Schmp. 195-197°C, |
| 40 d) 0,12 Mol β -Phenäthylamin und 0,4 Mol Triäthylamin | 4-Chlor-3- β -phenäthylsulfamoylbenzoesäure vom Schmp. 123°C (aus Toluol/Aktivkohle), |
| 45 e) 75 ml 40%iger wässriger Dimethylaminlösung | 4-Chlor-3-dimethylsulfamoylbenzoesäure vom Schmp. 242°C, |
| 50 f) 0,5 Mol Diäthylamin | 4-Chlor-3-diäthylsulfamoylbenzoesäure vom Schmp. 162°C, |
| 55 g) 0,5 Mol Dipropylamin | 4-Chlor-3-dipropylsulfamoylbenzoesäure vom Schmp. 145°C, |
| 60 h) 0,5 Mol Di-n-butylamin | 4-Chlor-3-di-n-butylsulfamoylbenzoesäure vom Schmp. 73-75°C (aus Methylcyclohexan), |
| 65 i) 0,4 Mol Cyclohexyl-N-methylamin | 4-Chlor-3-N-cyclohexyl-N-methylsulfamoylbenzoesäure vom Schmp. 157°C, |
| j) 0,5 Mol Piperidin | 4-Chlor-3-N-piperidinosulfonylbenzoesäure vom Schmp. 213°C, |
| k) 0,4 Mol Morpholin | 4-Chlor-3-N-morpholinosulfonylbenzoesäure vom Schmp. 187°C (aus Äthanol/Wasser). |

b) 3-tert.-Butylsulfamoyl-4-chlorbenzoylchlorid

29 g tert.-Butylsulfamoyl-4-chlorbenzoesäure werden entsprechend der in Beispiel 74 a) angegebenen Vorschrift umgesetzt und der Rückstand nach Abdestillieren des Thionylchlorids unter Petroläther zur Kristallisation gebracht.

Farblose Kristalle, Schmp. 97°C.

c) 3'-tert.-Butylsulfamoyl-2,4'-dichloracetophenon

16 g 3-tert.-Butylsulfamoyl-4-chlorbenzoylchlorid werden entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift mit einer Lösung von Diazomethan in Diisopropyläther umgesetzt, wobei sich das 3'-tert.-Butylsulfamoyl-4'-chlordiazoacetophenon schwerlöslich abscheidet. Die Kristalle werden filtriert und entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift mit konzentrierter HCl in Diäthylenglykoldimethyläther in das 3'-tert.-Butyl-2,4'-dichloracetophenon übergeführt.

Farblose Kristalle, Schmp. 159°C.

d) 4-(3-tert.-Butylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

4,8 g 3'-tert.-Butylsulfamoyl-2,4'-dichloracetophenon und 1,5 g 1,3-Dimethylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das Endprodukt nach Zugabe von 30 ml Essigsäureäthylester abfiltriert.

Farblose Kristalle, Schmp. 288°C (Zers.).

Beispiel 76

4-(4-Chlor-3-cyclopentylmethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol

8,8 g 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden portionsweise bei 20°C in eine gerührte Mischung aus 4 g Cyclopentylmethylamin, 8 g Triäthylamin und 100 ml Äthanol gegeben und das Reaktionsgemisch über Nacht stehengelassen. Man destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab und bringt das amorphe Endprodukt unter 80 ml Wasser zur Kristallisation.

Farbloser Feststoff, ab 80°C Zersetzung, $\bar{\nu}_{\text{C=N}}$ 1620 cm⁻¹.

Beispiel 77

4-(4-Chlor-3-β-dimethylaminoäthylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol

6 g 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden entsprechend der in Beispiel 76 angegebenen Vorschrift mit 1,8 g β-Dimethylaminoäthylamin und 6 g Triäthylamin in 100 ml Äthanol umgesetzt und aufgearbeitet. Der amorphe Rückstand wird mit Wasser und gesättigter Natriumcarbonatlösung behandelt.

Farbloser Feststoff, ab 115°C Zersetzung, $\bar{\nu}_{\text{C=N}}$ 1620 cm⁻¹.

Beispiel 78

4-[4-Chlor-3-(2-methoxypropylsulfamoyl)-phenyl]-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol

6,5 g 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-2-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden entsprechend der in Beispiel 76 angegebenen Vorschrift mit 5 g 2-Methoxypropylamin in 100 ml Äthanol umgesetzt und aufgearbeitet.

Farbloser kristalliner Feststoff, Schmp. 148°C (Acetonitril/Aktivkohle).

Beispiel 79

4-(3-Allylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol

8,7 g 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden entsprechend der in Beispiel 76 angegebenen Vorschrift mit 1,5 g Allylamin und 4 g Triäthylamin in 50 ml Äthanol umgesetzt und aufgearbeitet. Man dekantiert das Wasser ab und bringt das amorphe Endprodukt unter Diäthyläther zur Kristallisation.

Farbloser Feststoff, Schmp. 146°C (Zers.).

Beispiel 80

4-(4-Chlor-3-cyclopropylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol

6,6 g 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden entsprechend der in Beispiel 76 angegebenen Vorschrift mit 1,5 g Cyclopropylamin und 4 g Triäthylamin in 50 ml Äthanol umgesetzt und aufgearbeitet.

Hellgelbe Kristalle, Schmp. 180°C (Zers.).

Beispiel 81

4-(4-Chlor-3-cyclohexylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

a) 4-Chlor-3-cyclohexylsulfamoylbenzoylchlorid

30 g 4-Chlor-3-cyclohexylsulfamoylbenzoesäure werden entsprechend der in Beispiel 74 a) angegebenen Vorschrift mit Thionylchlorid umgesetzt und nach Beendigung der HCl-Entwicklung analog aufgearbeitet.

Farblose Kristalle, Schmp. 119°C (aus Diisopropyläther).

b) 2,4'-Dichlor-3'-cyclohexylsulfamoylacetophenon

17 g 4-Chlor-3-cyclohexylsulfamoylbenzoylchlorid werden entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift mit einer Lösung von Diazomethan in Diisopropyläther umgesetzt, wobei sich das 4'-Chlor-3'-cyclohexylsulfamoyl-diazoacetophenon schwerlöslich abscheidet. Die Kristalle werden filtriert und entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift mit konzentrierter HCl in Diäthylenglykoldimethyläther in das 2,4'-Dichlor-3'-cyclohexylsulfamoylacetophenon übergeführt.

Farblose Kristalle, Schmp. 117°C.

c) 4-(4-Chlor-3-cyclohexylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

5 g 2,4'-Dichlor-3'-cyclohexylsulfamoylacetophenon werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift mit 1,7 g 1,3-Dimethylthioharnstoff umgesetzt. Man versetzt das Reaktionsgemisch mit 30 ml Essigsäureäthylester und filtriert das Endprodukt ab.

Farblose Kristalle, Schmp. 261°C (Zers.).

Beispiel 82

4-(4-Chlor-3-cyclooctylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

a) 4-Chlor-3-cyclooctylsulfamoylbenzoylchlorid

25,5 g 4-Chlor-3-chlorsulfonylbenzoesäure werden mit 45 g Cyclooctylamin entsprechend der in Beispiel 75 a) angegebenen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet. Die so erhaltene kristalline 4-Chlor-3-cyclooctylsulfamoylbenzoesäure wird getrocknet und ohne weitere Reinigung in Thionylchlorid entsprechend der in Beispiel 74 a) angegebenen Vorschrift umgesetzt.

Farblose Kristalle, Schmp. 134°C.

b) 2,4'-Dichlor-3'-cyclooctylsulfamoylacetophenon

18 g 4-Chlor-3-cyclooctylsulfamoylbenzoylchlorid werden entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift mit einer Lösung von Diazomethan in Diisopropyläther umgesetzt, wobei das 4'-Chlor-3'-cyclooctylsulfamoyl-diazoacetophenon gelöst bleibt und nicht zur Abscheidung kommt. Man setzt das gesamte Reaktionsgemisch mit konzentrierter HCl in Diäthylenglykoldimethyläther entsprechend der in Beispiel 70 c) angegebenen Vorschrift um, arbeitet analog auf und erhält das 2,4'-Dichlor-3'-cyclooctylsulfamoylacetophenon als farbloses bis hellgelbes viskoses Öl.

c) 4-(4-Chlor-3-cyclooctylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

5,2 g 2,4'-Dichlor-3'-cyclooctylsulfamoylacetophenon und 1,8 g 1,3-Dimethylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt. Sodann gibt man zum Reaktionsgemisch 30 ml Essigsäureäthylester und filtriert das Endprodukt ab.

Farblose Kristalle, Schmp. 192°C (zers.)

Beispiel 83

4-(4-Chlor-3-phenylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

a) 4'-Chlor-3'-phenylsulfamoylacetophenon

12,6 g 4'-Chlor-3'-chlorsulfonylacetophenon werden unter Rührung in eine Mischung aus 5,6 g Anilin, 7,5 g Triäthylamin und 100 ml Dioxan eingetragen. Man lässt über Nacht bei 20°C stehen, erhitzt sodann unter Rührung 30 Minuten auf 60°C und filtriert dann das abgeschiedene Triäthylamin-hydrochlorid ab. Das Filtrat wird unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand unter Wasser zur Kristallisation gebracht.

Farblose Kristalle (aus Isopropanol/Aktivkohle), Schmp. 142°C.

b) 2-Brom-4'-chlor-3'-phenylsulfamoylacetophenon

8,8 g Kupfer-II-bromid in feingepulverter Form werden in 75 ml Essigsäureäthylester zum Sieden erhitzt und die kräftig gerührte Suspension mit einer Lösung aus 6,3 g 4'-Chlor-3'-phenylsulfamoylacetophenon in 75 ml Chloroform versetzt. Man kocht solange am aufgesetzten Rückflusskühler unter Beibehaltung der intensiven Rührung bis das schwarze Kupfer-II-bromid verschwunden und in farbloses Kupfer-I-bromid übergegangen ist (ca. 6 Stunden). Man filtriert das farblose CuBr ab und verdampft das Lösungsmittel unter vermindertem Druck.

Farblose Kristalle (aus Isopropanol/Aktivkohle), Schmp. 154°C.

c) 4-(4-Chlor-3-phenylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

5,2 g 2-Brom-4'-chlor-3'-phenylsulfamoylacetophenon und 1,5 g 1,3-Dimethylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und der Niederschlag des Endproduktes abfiltriert.

Farblose Kristalle, Schmp. 82°C (Zers.).

Beispiel 84

4-(3-Benzhydrylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol

6,5 g 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden entsprechend der in Beispiel 76 angegebenen Vorschrift mit 2,7 g Benzhydrylamin und 4 g Triäthylamin umgesetzt und aufgearbeitet.

Farbloser Feststoff, ab 103°C Zersetzung, $\nu_{\text{C=N}}$ 1620 cm⁻¹.

Beispiel 85

4-(4-Chlor-3- β -phenäthylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorida) 4-Chlor-3- β -phenäthylsulfamoylbenzoylchlorid

30 g 4-Chlor-3- β -phenäthylsulfamoylbenzoesäure werden entsprechend der in Beispiel 74 a) angegebenen Vorschrift in 200 ml Thionylchlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

Schmp. 112°C.

b) 4'-Chlor-3'- β -phenäthylsulfamoyl-diazoacetophenon
18 g 4-Chlor-3- β -phenäthylsulfamoylbenzoylchlorid werden entsprechend der in Beispiel 66 b) mit Diazomethan in Diäthyläther umgesetzt und der kristalline Niederschlag abfiltriert.

Schmp. 128°C (Zers.).

c) 2,4'-Dichlor-3'- β -phenäthylsulfamoylacetophenon

15 g 4'-Chlor-3'- β -phenäthylsulfamoyl-diazoacetophenon werden entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift mit 50 ml konzentrierter HCl in 100 ml Diäthylenglykoldimethyläther umgesetzt und aufgearbeitet.

Farblose Kristalle, Schmp. 127°C.

d) 4-(4-Chlor-3- β -phenäthylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

5,5 g 2,4'-Dichlor-3'- β -phenäthylsulfamoylacetophenon werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift mit 1,5 g 1,3-Dimethylthioharnstoff umgesetzt und die Kristalle filtriert. Schmp. 155°C.

Beispiel 86

4-(4-Chlor-3-o-chlorbenzylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

a) 4'-Chlor-3'-o-chlorbenzylsulfamoylacetophenon

25,5 g 4'-Chlor-3'-chlorsulfonylacetophenon werden mit 16 g o-Chlorbenzylamin und 25,5 g Triäthylamin umgesetzt und aufgearbeitet.

Farblose Kristalle aus Isopropanol (Aktivkohle), Schmp. 102°C.

b) 4-(4-Chlor-3-o-chlorbenzylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

7,2 g 4'-Chlor-3'-o-chlorbenzylsulfamoylacetophenon werden mit 3,2 g Brom entsprechend der in Beispiel 1a) angegebenen Vorschrift umgesetzt und das Lösungsmittel abdestilliert. Das erhaltene 2-Brom-4'-chlor-3'-o-chlorbenzylacetophenon wird ohne weitere Reinigung entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift mit 2,3 g 1,3-Dimethylthioharnstoff umgesetzt und aufgearbeitet.

Farblose Kristalle, Schmp. 165°C (Zers.).

Beispiel 87

4-(4-Chlor-3-o-chlorbenzylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol

a) 8,2 g 4-(4-Chlor-3-o-chlorbenzylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden entsprechend der in Beispiel 2 c) angegebenen Vorschrift mit wässrigem Natriumbicarbonat behandelt und das Endprodukt filtriert.

Farblose Kristalle, Schmp. 169°C.

b) 6,6 g 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden entsprechend der in Beispiel 76 angegebene Vorschrift mit 2,5 g o-Chlorbenzylamin und 4 g Triäthylamin umgesetzt und aufgearbeitet. Der in Wasser erhaltene viskose Rückstand wird unter wenig Äthanol zur Kristallisation gebracht.

Farblose Kristalle, Schmp. 168-169°C.

*Beispiel 88**4-(4-Chlor-3-o-chlorbenzylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid*

8 g 4-(4-Chlor-3-o-chlorbenzylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol werden entsprechend der in Beispiel 3 c) angegebenen Vorschrift mit äthanolischer HCl-Lösung umgesetzt und das Endprodukt durch Zugabe von Essigsäureäthylester gefällt.

Farblose Kristalle, Schmp. 170°C (Zers.).

*Beispiel 89**3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-chlor-3-o-chlorbenzylsulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid**a) 4-Chlor-3-o-chlorbenzylsulfamoylbenzoylchlorid*

30 g 4-Chlor-3-o-chlorbenzylsulfamoylbenzoesäure werden entsprechend der in Beispiel 74 a) angegebenen Vorschrift umgesetzt und der Rückstand nach Abdestillieren des Thionylchlorides unter Petroläther zur Kristallisation gebracht.

Farblose Kristalle, Schmp. 125-127°C.

b) 2,4'-Dichlor-3'-o-chlorbenzylsulfamoylacetophenon

19 g 4-Chlor-3-o-chlorbenzylsulfamoylbenzoylchlorid werden entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift mit Diazomethan in Diäthyläther umgesetzt, wobei das 4'-Chlor-3'-o-chlorbenzylsulfamoyl-diazoacetophenon in Lösung bleibt und nicht zur Abscheidung kommt. Man versetzt das gesamte Reaktionsgemisch entsprechend der in Beispiel 70 c) angegebenen Vorschrift mit konzentrierter HCl in Diäthylenglykoldimethyläther und arbeitet analog auf. Der ölige Rückstand kristallisiert im Verlauf von 1 - 3 Tagen. Man verreibt unter Diisopropyläther und filtriert die Kristalle ab.

Schmp. 94°C.

c) 3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-chlor-3-o-chlorbenzylsulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

7,8 g 2,4'-Dichlor-3'-o-chlorbenzylsulfamoylacetophenon und 2,5 g 1,3-Diäthylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet.

Farblose Kristalle, ab 94°C Zersetzung, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$ 1615 cm^{-1} .

*Beispiel 90**4-(4-Chlor-3-o-chlorbenzylsulfamoylphenyl)-3-propyl-2-propylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid*

7,2 g 4'-Chlor-3'-chlorbenzylsulfamoylacetophenon werden mit 3,2 g Brom entsprechend der in Beispiel 1 a) angegebenen Vorschrift umgesetzt und das Lösungsmittel abdestilliert. Das erhaltene 2-Brom-4'-chlor-3'-o-chlorbenzylacetophenon wird ohne weitere Reinigung entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift mit 3 g 1,3-Dipropylthioharnstoff umgesetzt und das Endprodukt abfiltriert.

Farblose Kristalle, Schmp. 193-194°C (Zers.).

*Beispiel 91**4-(4-Chlor-3-o-chlorbenzylsulfamoylphenyl)-3-propyl-2-propylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid*

9 g 4-(4-Chlor-3-o-chlorbenzylsulfamoylphenyl)-3-propyl-2-propylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden mit 4 g Triäthylamin in 250 ml Methanol umgesetzt, eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck destilliert. Der Rückstand wird in 100 ml Wasser eingetragen und das 4-(4-Chlor-3-o-chlorbenzylsulfamoylphenyl)-3-propyl-2-propylimino-1,3-thiazolidin-4-ol mit 100 ml Essigsäureäthylester extrahiert. Man

trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, destilliert das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab und löst den Rückstand in 30 ml Äthanol. Nachdem man mit 15 % iger äthanolischer Salzsäure sauer gestellt hat, fällt man das Endprodukt mit Diäthyläther aus.

Farblose Kristalle, Schmp. 167°C.

*Beispiel 92**4-[4-Chlor-3-(2,4-dimethoxybenzylsulfamoyl)-phenyl]-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid*

8,8 g 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden entsprechend der in Beispiel 76 angegebenen Vorschrift mit 5 g Triäthylamin und 3,5 g 2,4-Dimethoxybenzylamin umgesetzt und aufgearbeitet. Nach Behandlung mit Wasser wird das amorphe 4-[4-Chlor-3-(2,4-dimethoxybenzylsulfamoyl)-phenyl]-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol mit 70 ml Essigsäureäthylester extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel mit äthanolischer HCl (15 %ig) sauer gestellt. Das amorph abgeschiedene Endprodukt bringt man unter Isopropanol zur Kristallisation.

Schmp. 163°C (Zers.).

*Beispiel 93**4-[4-Chlor-3-(3,4-methylenedioxybenzylsulfamoyl)-phenyl]-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol*

6,5 g 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden entsprechend der in Beispiel 76 angegebenen Vorschrift mit 2,4 g 3,4-Methylenedioxybenzylamin und 3,5 g Triäthylamin umgesetzt und aufgearbeitet.

Farblose Kristalle aus Isopropanol, Schmp. 131-132°C (Zers.).

*Beispiel 94**4-[4-Chlor-3-(2-furylmethylsulfamoyl)-phenyl]-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol*

6,5 g 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden entsprechend der in Beispiel 76 angegebenen Vorschrift mit 1,5 g 2-Furylmethylamin und 3,5 g Triäthylamin umgesetzt und aufgearbeitet.

Schmp. 154°C (Zers.).

*Beispiel 95**4-[4-Chlor-3-(2-picolylsulfamoyl)-phenyl]-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol*

8,8 g 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden mit 3,0 g 2-Picolylamin und 5 g Triäthylamin entsprechend der in Beispiel 76 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das sich kristallin abscheidende Endprodukt abfiltriert. Schmp. 166°C (Zers.).

*Beispiel 96**4-[4-Chlor-3-(3-picolylsulfamoyl)-phenyl]-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol*

8,8 g 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden mit 3,0 g 3-Picolylamin und 5 g Triäthylamin entsprechend der in Beispiel 76 angegebenen Vorschrift umgesetzt, das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in 70 ml Wasser aufgenommen. Man extrahiert 3x mit

je 60 ml Essigsäureäthylester, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat und verdampft das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Der Rückstand kristallisiert unter Diisopropyläther.

Schmp. 152-153°C.

Beispiel 97

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol

9,4 g 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden entsprechend der in Beispiel 2 c) angegebenen Vorschrift umgesetzt und der amorphe Niederschlag des Endproduktes unter siedendem Diisopropyläther zur Kristallisation gebracht.

Farblose Kristalle aus Essigsäurebutylester, Schmp. 157 bis 158°C.

Beispiel 98

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

a) 12 g 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol werden entsprechend der in Beispiel 3 c) angegebenen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet.

Farblose Kristalle, Schmp. 169°C (Zers.).

b) 5,2 g 4-Chlor-3-dimethylsulfamoylacetophenon werden in einem Gemisch aus 100 ml wasserfreiem Tetrachlorkohlenstoff und 2,6 g Sulfurylchlorid unter Ausschluss von Luftfeuchtigkeit 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und sodann 6 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Man destilliert das Lösungsmittel ab, zersetzt den Rückstand unter Eiswasser und extrahiert das 2,4'-Dichlor-3'-dimethylsulfamoylacetophenon mit 100 ml Essigsäureäthylester. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat destilliert man das Lösungsmittel ab, setzt den Rückstand entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift mit 2,0 g 1,3-Dimethylthioharnstoff um und filtriert das kristalline 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid ab.

Beispiel 99

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-methylsulfonat

a) 4-Chlor-3-dimethylsulfamoylbenzoylchlorid

26,4 g 4-Chlor-3-dimethylsulfamoylbenzoesäure werden entsprechend der in Beispiel 74 a) angegebenen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet.

Schmp. 103-105°C.

b) 4'-Chlor-3'-dimethylsulfamoyl-diazoacetophenon

14,1 g 4-Chlor-3-dimethylsulfamoylbenzoylchlorid werden entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift mit Diazomethan in Diäthyläther umgesetzt und das kristalline Produkt abfiltriert.

Schmp. 136 - 137°C (Zers.).

c) Methansulfonsäure-(4'-chlor-3'-dimethylsulfamoylacetophenon-2-yl)-ester

5 g 4'-Chlor-3'-dimethylsulfamoyl-diazoacetophenon werden in 20 ml eisgekühlte und gerührte Methansulfonsäure portionsweise eingetragen und 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Man versetzt mit 100 ml Wasser und filtriert die Kristalle ab.

Schmp. 116°C.

d) 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-methylsulfonat

2 g Methansulfonsäure-(4'-chlor-3'-dimethylsulfamoylacetophenon-2-yl)-ester und 0,7 g 1,3-Dimethylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das kristalline farblose Endprodukt abfiltriert.

Schmp. 166°C (Zers.).

Beispiel 100

3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

6,8 g 2-Brom-4'-chlor-3'-dimethylsulfamoylacetophenon und 2,7 g 1,3-Diäthylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt. Man dekantiert das Lösungsmittel ab und bringt den öligen Niederschlag des Endproduktes unter frischem Aceton zur Kristallisation.

Farbloser Feststoff, ab 154°C Zersetzung, $\bar{\nu}_{\text{C=N}}$ 1610 cm^{-1} .

Beispiel 101

3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

10 g 3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden entsprechend der in Beispiel 2 c) angegebenen Vorschrift umgesetzt und der gelbe Niederschlag des 3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol rasch abfiltriert. Die so erhaltene Verbindung wird entsprechend der in Beispiel 3 c) angegebenen Vorschrift mit äthanolischer Salzsäure behandelt und das Endprodukt durch Zugabe von Diisopropyläther gefällt. Man dekantiert das Lösungsmittel ab, versetzt den amorphen Rückstand mit 200 ml Wasser und unterwirft die wässrige Lösung der Gefriertrocknung.

Farbloser amorpher Feststoff, ab 134°C Zersetzung, $\bar{\nu}_{\text{C=N}}$ 1615 cm^{-1} .

Beispiel 102

4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-propyl-2-propylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

6,8 g 2-Brom-4'-chlor-3'-dimethylsulfamoylacetophenon werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift mit 3,3 g 1,3-Dipropylthioharnstoff umgesetzt. Nach Zugabe von 200 ml Diäthyläther scheidet sich das 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-propyl-2-propylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid als Öl ab. Man dekantiert das Lösungsmittel ab, löst das Produkt in 30 ml Wasser, versetzt mit 30 ml gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung und extrahiert mit 100 ml Essigsäureäthylester. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der amorphe Rückstand in 30 ml Äthanol gelöst und mit äthanolischer HCl sauer gestellt. Man destilliert das Lösungsmittel ab, löst den Rückstand in 40 ml Wasser und erhält das Endprodukt durch Gefriertrocknung.

Farbloser amorpher Feststoff, ab 128°C Zersetzung, $\bar{\nu}_{\text{C=N}}$ 1615 cm^{-1} .

Beispiel 103

3-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-hydroxy-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[2,1-b]thiazol

7,3 g 3-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-3-hydroxy-2,3,5,6-tetrahydro-imidazo[2,1-b]thiazol-hydrobromid werden in 100 ml Wasser bei 35 - 40°C gelöst. Nach Zugabe einer Lösung von 6 g Natriumbicarbonat in 200 ml Wasser

rührt man 15 Minuten bei Raumtemperatur und filtriert das Endprodukt ab.

Farblose Kristalle, Schmp. 154°C (Zers.).

Beispiel 104

4-(4-Chlor-3-diäthylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

a) 4'-Chlor-3'-diäthylsulfamoyl-diazoacetophenon

39 g 4-Chlor-3-diäthylsulfamoylbenzoesäure werden in 200 ml Thionylchlorid bis zum Ende der HCl-Entwicklung am Rückflusskühler gekocht und das Thionylchlorid sodann unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhält das 4-Chlor-3-diäthylsulfamoylbenzoylchlorid als hellgelbes Öl.

16 g des so erhaltenen 4-Chlor-3-diäthylsulfamoylbenzoylchlorides werden entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift mit Diazomethan in Diisopropyläther umgesetzt und das kristalline 4'-Chlor-3'-diäthylsulfamoyl-diazoacetophenon abfiltriert.

Hellgelbe Kristalle, Schmp. 120°C (Zers.).

b) 3'-Diäthylsulfamoyl-2,4'-dichloracetophenon

12 g 4'-Chlor-3'-diäthylsulfamoyl-diazoacetophenon werden gemäss der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift mit konzentrierter HCl in Diäthylglykoldimethyläther umgesetzt und aufgearbeitet.

Farblose Kristalle, Schmp. 63 - 65°C.

c) 4-(4-Chlor-3-diäthylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

4,8 g 3'-Diäthylsulfamoyl-2,4'-dichloracetophenon und 1,5 g 1,3-Dimethylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und das kristalline Endprodukt abfiltriert.

Schmp. 165°C (Zers.).

Beispiel 105

4-(4-Chlor-3-dipropylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

a) 2,4'-Dichlor-3'-dipropylsulfamoylacetophenon

43 g 4-Chlor-3-dipropylsulfamoylbenzoesäure werden entsprechend der in Beispiel 104 a) angegebenen Vorschrift mit Thionylchlorid umgesetzt und aufgearbeitet.

17 g des so als Öl erhaltenen 4-Chlor-3-dipropylsulfamoylbenzoylchlorids werden entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift mit Diazomethan in Diisopropyläther umgesetzt, wobei das 4'-Chlor-3'-dipropylsulfamoyl-diazoacetophenon gelöst bleibt und nicht auskristallisiert. Die ätherische Lösung behandelt man gemäss der in Beispiel 70 c) angegebenen Vorschrift mit HCl und arbeitet entsprechend auf, wobei man das 2,4'-Dichlor-3'-dipropylsulfamoylacetophenon als farbloses kristallines Produkt (Schmp. 76°C) erhält.

b) 4-(4-Chlor-3-dipropylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

4,8 g 2,4'-Dichlor-3'-dipropylsulfamoylacetophenon und 1,5 g 1,3-Dimethylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet.

Farblose Kristalle, Schmp. 166°C (Zers.).

Beispiel 106

3-Äthyl-2-äthylimino-4-(3-di-n-butylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

a) 3'-Di-n-butylsulfamoyl-2,4'-dichloracetophenon

15 g 3-Di-n-butylsulfamoyl-4-chlorbenzoesäure werden entsprechend der in Beispiel 104 a) angegebenen Vorschrift mit Thionylchlorid behandelt und umgesetzt.

18 g des so als Öl erhaltenen 3-Di-n-butylsulfamoyl-4-chlorbenzoylchlorids werden entsprechend der in Beispiel 70 c) angegebenen Vorschrift in Diäthyläther mit Diazomethan und anschliessend mit konzentrierter HCl in Diäthylenglykoldimethyläther umgesetzt und aufgearbeitet, wobei man das 3'-Di-n-butylsulfamoyl-2,4'-dichloracetophenon in Form farbloser Kristalle vom Schmp. 71°C erhält.

b) 3-Äthyl-2-äthylimino-4-(3-di-n-butylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

7,0 g 3'-Di-n-butylsulfamoyl-2,4'-dichloracetophenon werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift mit 2,7 g 1,3-Diäthylthioharnstoff umgesetzt und aufgearbeitet.

Farbloser Feststoff, Zersetzung ab 139°C, $\nu_{C=N}$ 1615 cm⁻¹.

Beispiel 107

4-(4-Chlor-3-N-cyclohexyl-N-methylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

a) 2,4'-Dichlor-3'-N-cyclohexyl-N-methylsulfamoylacetophenon

16 g 4-Chlor-3-N-cyclohexyl-N-methylsulfamoylbenzoesäure werden entsprechend der in Beispiel 104 a) angegebenen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet.

18 g des so als Öl erhaltenen 4-Chlor-3-N-cyclohexyl-N-methylsulfamoylbenzoylchlorids werden entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift mit Diazomethan in Diisopropyläther umgesetzt und das 4'-Chlor-3'-N-cyclohexyl-N-methylsulfamoyl-diazoacetophenon (Schmp. 118°C) gemäss der Vorschrift des Beispiels 66 b) in das 2,4'-Dichlor-3'-N-cyclohexyl-N-methylsulfamoylacetophenon umgewandelt.

Farblose Kristalle, Schmp. 84 - 86°C.

b) 4-(4-Chlor-3-N-cyclohexyl-N-methylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

5,4 g 2,4'-Dichlor-3'-N-cyclohexyl-N-methylsulfamoylacetophenon und 1,6 g 1,3-Dimethylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet.

Farblose Kristalle, Schmp. 164°C (Zers.).

Beispiel 108

3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-chlor-3-N-piperidinosulfonylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

a) 2,4'-Dichlor-3'-N-piperidinosulfonylacetophenon

15 g 4-Chlor-3-N-piperidinosulfonylbenzoesäure werden entsprechend der in Beispiel 104 a) angegebenen Vorschrift in 4-Chlor-3-N-piperidinosulfonylbenzoylchlorid übergeführt und Letzteres entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift zum 2,4'-Dichlor-3'-N-piperidinosulfonylacetophenon umgesetzt.

Farblose Kristalle vom Schmp. 134°C.

b) 3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-chlor-3-N-piperidinosulfonylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

5,1 g 2,4'-Dichlor-3'-N-piperidinosulfonylacetophenon und 2,0 g 1,3-Diäthylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet.

Farbloser Feststoff, Zersetzung ab 110°C, $\nu_{C=N}$ 1615 cm⁻¹.

Beispiel 109

3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-chlor-3-N-morpholinosulfonylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

a) 4-Chlor-3-N-morpholinosulfonylbenzoylchlorid

30,6 g 4-Chlor-3-N-morpholinosulfonylbenzoesäure werden entsprechend der in Beispiel 74 a) angegebenen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet.

Farblose Kristalle, Schmp. 120 - 122°C.

b) 2,4'-Dichlor-3'-N-morpholinosulfonylacetophenon

17 g 4-Chlor-3-N-morpholinosulfonylbenzoylchlorid werden entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift über das 4'-Chlor-3'-N-morpholinosulfonyl-diazoacetophenon [hellgelbe Kristalle, Schmp. 186°C (Zers.)] zum 2,4'-Dichlor-3'-N-morpholinosulfonylacetophenon umgesetzt.

Farblose Kristalle, Schmp. 130°C.

c) 3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-chlor-3-N-morpholinosulfonylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

6,8 g 2,4'-Dichlor-3'-N-morpholinosulfonylacetophenon und 2,6 g Diäthylthioharnstoff werden entsprechend der in Beispiel 12 angegebenen Vorschrift umgesetzt, das Endprodukt mit Diisopropyläther gefällt und das Lösungsmittel abdekantiert. Man löst den amorphen Rückstand in 100 ml Wasser auf und lyophilisiert.

Farbloser Feststoff, ab 139°C Zersetzung, $\nu_{\text{C=N}}$ 1615 cm⁻¹.

Beispiel 110

4-(4-Chlor-3-N-methyl-N-phenylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

a) 4'-Chlor-3'-N-methyl-N-phenylsulfamoylacetophenon

6 g 4'-Chlor-3'-chlorsulfonylacetophenon werden entsprechend der in Beispiel 83 a) angegebenen Vorschrift umgesetzt und aufgearbeitet.

Farblose Kristalle, Schmp. 80 - 81°C.

b) 2-Brom-4'-chlor-3'-N-methyl-N-phenylsulfamoylacetophenon

9,6 g 4'-Chlor-3'-N-methyl-N-phenylsulfamoylacetophenon in 150 ml Chloroform werden entsprechend der in Beispiel 83 b) angegebenen Vorschrift mit 14 g gepulvertem Kupfer-II-bromid in 150 ml Essigsäureäthyläther umgesetzt und aufgearbeitet. Farblose Kristalle aus n-Butanol/Aktivkohle, Schmp. 144-145°C.

c) 4-(4-Chlor-3-N-methyl-N-phenylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid

4 g 2-Brom-4'-chlor-3'-N-methyl-N-phenylsulfamoylacetophenon werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift mit 1,1 g 1,3-Dimethylthioharnstoff umgesetzt und das Endprodukt mit Diisopropyläther gefällt.

Farbloser Feststoff, Zersetzung ab 98°C, $\nu_{\text{C=N}}$ 1630 cm⁻¹.

Beispiel 111

4-(3-N-Benzyl-N-methylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

a) 3'-N-Benzyl-N-methylsulfamoyl-2,4'-dichloracetophenon

25,5 g 4-Chlor-3-chlorsulfonylbenzoesäure werden in eine gerührte Mischung aus 60 ml Pyridin und 12,2 g N-Methyl-N-benzylamin so eingetragen, dass die Reaktionstemperatur von 35°C nicht überschritten wird. Man rührt 20 Stunden bei Raumtemperatur und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird mit 200 ml Wasser aufgenommen, mit 2n HCl auf pH 1 gestellt und der Niederschlag mit 200 ml Essigsäureäthylester extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat destilliert man das Lösungsmittel ab, setzt den amorphen Rückstand der 3-N-Benzyl-N-methylsulfamoyl-4-chlorbenzoesäure entsprechend der in Beispiel 108 a) angegebenen Vorschrift mit Thionylchlorid um und arbeitet analog auf. Das als Öl erhaltene 3-N-Benzyl-N-methylsulfamoyl-4-chlorbenzoylchlorid wird entsprechend der in Beispiel 66 b) angegebenen Vorschrift mit Diazomethan in Diisopropyläther umgesetzt und der kristalline Niederschlag des 3'-N-Benzyl-N-methylsulfamoyl-4'-chlor-diazoacetophenon (Schmp. 122°C Zersetzung) gemäss der in Bei-

spiel 66 b) angegebenen Vorschrift in das 3'-N-Benzyl-N-methylsulfamoyl-2,4'-dichloracetophenon übergeführt.

Farblose Kristalle, Schmp. 124°C.

b) 4-(3-N-Benzyl-N-methylsulfamoyl-4-chlorphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid

5,3 g 3'-N-Benzyl-N-methylsulfamoyl-2,4'-dichloracetophenon werden entsprechend der in Beispiel 23 angegebenen Vorschrift mit 1,3-Dimethylthioharnstoff umgesetzt und das kristalline Endprodukt abfiltriert.

10 Farblose Kristalle, Schmp. 160°C (Zers.).

Beispiel 112

4-[4-Chlor-3-N-(2-hydroxy-1-methyl-2-phenyläthyl)-N-methylsulfamoyl-phenyl]-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol

4,3 g 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden entsprechend der in Beispiel 76 angegebenen Vorschrift mit 4,3 g Ephedrin und 4,1 g Triäthylamin umgesetzt und aufgearbeitet.

Farbloser Feststoff, Zersetzung ab 134°C, $\nu_{\text{C=N}}$ 1620 cm⁻¹.

Beispiel 113

25 4-[4-Chlor-3-N-(2-furylmethyl)-N-methylsulfamoylphenyl]-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol

4,4 g 4-(4-Chlor-3-chlorsulfonylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid werden analog der in Beispiel 76 angegebenen Vorschrift mit 1,6 g 2-Furylmethyl-N-methylamin und 4 g Triäthylamin umgesetzt und aufgearbeitet.

Farbloser Feststoff, Zersetzung ab 158°C, $\nu_{\text{C=N}}$ 1625 cm⁻¹.

35 Analog zu Beispiel 23 erhält man in

Beispiel 114

aus 4,9 g 2-Brom-4'-chlor-3'-methylsulfamoylacetophenon und 1,8 g 1-Isopropyl-3-methylthioharnstoff 4-(4-Chlor-3-methylsulfamoylphenyl)-2-isopropylimino-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid, Schmp. 244°C (Zers.),

Beispiel 115

45 aus 5,1 g 2-Brom-4'-chlor-3'-dimethylsulfamoylacetophenon und 1,8 g 1-Isopropyl-3-methylthioharnstoff 4-(4-Chlor-3-dimethylsulfamoylphenyl)-2-isopropylimino-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid, Schmp. 242°C (Zers.),

50

Beispiel 116

aus 6 g 2-Brom-3'-benzylsulfamoyl-4'-chloracetophenon und 2 g 1,3-Diäthylthioharnstoff und nachfolgender Fällung mit Diisopropyläther 55 3-Äthyl-2-äthylimino-4-(3-benzyl-sulfamoyl-4-chlorphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid, Schmp. 114°C (Zers.),

Beispiel 117

60 aus 6,3 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 3,2 g 1-Äthyl-3-isobutylthioharnstoff 3-Äthyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-isobutylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid, Schmp. 187°C (Zers.), 65 das mit Natriumbicarbonat-Lösung analog Beispiel 28 in 3-Äthyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-isobutylimino-1,3-thiazolidin-4-ol (Zers. ab 125°C) übergeführt wird. Hieraus erhält man in Äther durch Behandeln mit methanolischer

Salzsäure und anschliessender Kristallisation unter Aceton das entsprechende 3-Äthyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-isobutylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrochlorid, Schmp. 175°C (Zers.),

Beispiel 118

aus 6,3 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 2,6 g 1-Methyl-3-propargylthioharnstoff (Schmp. 65°C, dargestellt aus 2,8 g Propargylamin und 3,4 g Methylsenföhl in 34 ml Toluol) in Gegenwart von wenig Methanol
4-(Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-propargyl-imino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid, Schmp. 168°C (Zers.),

Beispiel 119

aus 7,2 g 2,4'-Dibrom-3'-sulfamoylacetophenon und 2,1 g 1,3-Dimethylthioharnstoff
4-(4-Brom-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid, Schmp. 169°C (Zers.),

(Darstellung von 2,4'-Dibrom-3'-sulfamoylacetophenon: 5,35 g 3'-Amino-4'-bromacetophenon [Schmp. 113°C] werden in 50 ml halbkonz. Salzsäure mit 1,75 g Natriumnitrit bei 0 bis 5°C diazotiert und sodann nach Meerwein mit 62 ml Schwefeldioxid-gesättigte Eisessiglösung und 2 g Kupfer-II-chlor-dihydrat zersetzt. Nach Zugabe von 62 ml Wasser erhält man das 4'-Brom-3'-chlorsulfonylacetophenon [Schmp. 107°C], das ohne weitere Reinigung in etwa 50 ml flüssiges Ammoniak eingetragen wird. Nach Verdunsten des Ammoniaks und Behandeln mit Wasser erhält man 4'-Brom-3'-sulfamoylacetophenon vom Schmp. 161°C.

4,8 g 4'-Brom-3'-sulfamoylacetophenon werden analog Beispiel 12 mit 2,8 g Brom umgesetzt und das 2,4'-Dibrom-3'-sulfamoylacetophenon aus Isopropanol umkristallisiert [Schmp. 179°C].)

Beispiel 120

aus 7,2 g 2,4'-Dibrom-3'-sulfamoylacetophenon und 3,5 g 1-Cyclohexyl-3-methylthioharnstoff
4-(4-Brom-3-sulfamoylphenyl)-2-cyclohexylimino-3-methyl-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid, Schmp. 172°C (Zers.),

Beispiel 121

aus 7,2 g 2,4'-Dibrom-3'-sulfamoylacetophenon und 3 g 1-Äthyl-3-isopropylthioharnstoff und nachfolgender Fällung mit Diisopropyläther
3-Äthyl-4-(4-brom-3-sulfamoylphenyl)-2-isopropylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid, (ab 135°C Zers.),

Beispiel 122

aus 7,2 g 2,4'-Dibrom-3'-sulfamoylacetophenon und 3,2 g 1,3-Diallylthioharnstoff und nachfolgender Fällung mit Diisopropyläther
3-Allyl-2-allylimino-4-(4-brom-3-sulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid, Schmp. 156°C (Zers.),

Beispiel 123

aus 3 g 2-Brom-4'-fluor-3'-sulfamoylacetophenon und 1 g 1,3-Dimethylthioharnstoff
4-(4-Fluor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid, Schmp. 164°C (Zers.),
(Darstellung von 2-Brom-4'-fluor-3'-sulfamoylacetophenon: a) 39 g 4'-Fluor-3'-nitroacetophenon [Schmp. 44°C] werden

in 390 ml Methanol bei 20 atm. und 40°C in Gegenwart von Raney-Nickel zu 3'-Amino-4'-fluoracetophenon [Schmp. 70°C] hydriert.

- b) 4,9 g 3'-Amino-4'-fluoracetophenon werden in 25 ml konz. Salzsäure bei 0 bis +5°C mit einer Lösung aus 2,3 g NaNO₂ in 5 ml Wasser diazotiert und mit einer Lösung, dargestellt aus 2,7 g Natriumbisulfid in 5 ml Wasser, 25 ml konz. Salzsäure behandelt und das als Öl anfallende 3'-Chlorsulfonyl-4'-fluoracetophenon mit 20 ml flüssigem Ammoniak zum 4'-Fluor-3'-sulfamoylacetophenon [Schmp. 135°C aus Eisessig] umgesetzt.
c) 12,5 g 4'-Fluor-3'-sulfamoylacetophenon werden analog zu Beispiel 12 mit 9,2 g Brom zum 2-Brom-4'-fluor-3'-sulfamoylacetophenon [Schmp. 125°C] umgesetzt.)

Beispiel 124

aus 3 g 2-Brom-4'-fluor-3'-sulfamoylacetophenon und 1,2 g 1,3-Diäthylthioharnstoff
3-Äthyl-2-äthylimino-4-(4-fluor-3-sulfamoylphenyl)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid, (Zers. ab 120°C),

Beispiel 125

aus 3,6 g 2-Brom-4'-chlor-3'-propylsulfamoylacetophenon und 1,1 g 1,3-Dimethylthioharnstoff
4-(4-Chlor-3-propylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid, (Zers. ab 120°C),

(Darstellung von 2-Brom-4'-chlor-3'-propylsulfamoylacetophenon:

- a) 12,5 g 4'-Chlor-3'-chlorsulfonylacetophenon werden in 150 ml Äthanol mit 18 g n-Propylamin umgesetzt und das 4'-Chlor-3'-propylsulfamoylacetophenon [Schmp. 115°C aus wenig Isopropanol] abfiltriert.
b) 13,8 g 4'-Chlor-3'-propylsulfamoylacetophenon werden analog Beispiel 1 a) mit 8 g Brom zu 2-Brom-4'-chlor-3'-propylsulfamoylacetophenon [Schmp. 96°C aus Isopropanol] umgesetzt.)

Beispiel 126

aus 6,2 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 3,8 g 1-Methyl-4,4-pentamethylthiosemicarbazid (dargestellt aus Methylisothiocyanat und N-Aminohomopiperidin, Schmp. 192°C)

4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-4-hydroxy-1,3-thiazolidin-2-on-N,N-pentamethylenhydrazon-hydrobromid, Schmp. 165°C (Zers.).

Analog Beispiel 15 b) erhält man in

Beispiel 127

aus 4,7 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 2,2 g 1-Äthyl-3-cyclopropylthioharnstoff (Schmp. 106°C, dargestellt aus 9 g Äthylisothiocyanat und 5,7 g Cyclopropylamin in Toluol)

3-Äthyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-cyclopropylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid, das in Wasser gelöst und mit Natriumbicarbonat-Lösung analog Beispiel 2 c) in 3-Äthyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-cyclopropylimino-1,3-thiazolidin-4-ol (Schmp. 125°C, Zers.) übergeführt wird.

Beispiel 128

aus 4,7 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 2,8 g 1-Äthyl-3-cyclohexylthioharnstoff
3-Äthyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-cyclohexylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid, das in Wasser gelöst und analog Beispiel 2 c) in 3-Äthyl-4-(4-

-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-cyclohexylimino-1,3-thiazolidin-4-ol (Zers. ab 125°C) übergeführt wird.

Beispiel 129

aus 4,7 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 2,8 g 1-Äthyl-3-(2-methoxypropyl)-thioharnstoff 3-Äthyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-methoxypropylimino-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid), das in Wasser gelöst und lyophilisiert einen Feststoff (Zers. ab 120°C) liefert.

Beispiel 130

aus 4,7 g 2-Brom-4'-chlor-3'-sulfamoylacetophenon und 2,7 g 1-Äthyl-3-(2-furylmethyl)-thioharnstoff 3-Äthyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-furylmethylimino)-1,3-thiazolidin-4-ol-hydrobromid, das analog Beispiel 2 c) mit wässriger NaHCO₃-Lösung in 3-Äthyl-4-(4-chlor-3-sulfamoylphenyl)-2-(2-furylmethylimino)-1,3-thiazolidin-4-on (Zers. ab 115°C) überführt wird.

Beispiel 131

4-(4-Chlor-3-cyclopentylmethylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol

6,7 g 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol (Beispiel 2) werden unter Rührung in ein Gemisch aus 10 ml absol. Dimethylsulfoxid und 1,2 g pulverisiertes Kaliumhydroxid unter Stickstoffschutz eingetragen, wobei die Temperatur durch Aussenkühlung zwischen +8°C und +12°C gehalten wird. Sodann tropft man unter Beibehaltung der Kühlung und Rührung 3,3 g Cyclopentylmethylbromid zu, rührt sodann 10 Stunden bei Raumtemperatur und fällt mit 100 ml Wasser. Vom öligen Niederschlag wird abdekantiert, das amorphe Produkt unter 100 ml frischem Wasser verfestigt, abgesaugt und mit Wasser mehrfach gewaschen.

Gelbbrauner Feststoff, Zers. ab 72°C,
IR-Identität mit Beispiel 76.

Beispiel 132

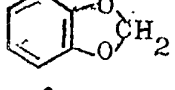
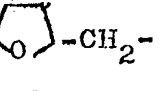
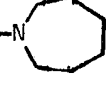
4-(4-Chlor-3-o-chlorbenzylsulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol

6,7 g 4-(4-Chlor-3-sulfamoylphenyl)-3-methyl-2-methylimino-1,3-thiazolidin-4-ol (Beispiel 2) werden unter Rührung in 67 ml absol. Methanol aufgeschlämmt und mit einer frisch hergestellten Lösung aus 0,5 g Natrium in 15 ml absol. Methanol versetzt. Unter Rührung werden nun 4,1 g o-Chlorbenzylbromid bei +10°C zugetropft und das Reaktionsgemisch 24 Stunden bei Raumtemperatur und 2 weitere Stunden bei 38°C gerührt. Man engt auf die Hälfte unter vermindertem Druck ein, giesst in 100 ml gerührtes Wasser ein, filtriert ab und wäscht mehrmals mit Wasser nach.

Farblose Substanz, Schmp. 161°C (Zers.),
IR-Identität mit Beispiel 87.

Die in den vorstehenden Beispielen als Ausgangsstoffe verwendeten neuen Thioharnstoffe der Formel III wurden nach literaturbekannten Methoden (vgl. Houben-Weyl, «Methoden der organischen Chemie», Bd. 9, S. 884, 4. Auflage (1955), dargestellt. Die Schmelzpunkte der einzelnen Verbindungen der Formel III sind in Tabelle 2 aufgeführt:

TABELLE 2
Thioharnstoffe (III)

5	R ¹	R ²	Schmelzpunkt
	CH ₃		108°C
10	(CH ₃) ₂ N-	-N(CH ₃) ₂	168°C
	CH ₃ O ₂ C-	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	55°C
	CH ₃ -CH-CH ₂ - O-CH ₃	-CH ₃	32°C
15	(CH ₃) ₂ CH-	-N(CH ₃) ₂	134°C
20	CH ₃ -	-CH ₂ - 	78°C
	CH ₂ =CH-CH ₂		106°C
25			144°C
30	CH ₃ -	-CH ₂ - 	142°C
	CH ₃ -	-CH ₂ - 	144°C
35	CH ₃ -	-CH ₂ - 	95°C
40	CH ₃ -	-CH ₂ - 	158°C
45	CH ₂ =CH-CH ₂	-CH ₂ - 	75°C
		-CH ₂ - 	67°C
50		-CH ₂ - 	104°C
55		-CH ₂ - 	198°C
		-N(CH ₃) ₂	152°C
60	CH ₃ -	-N 	192°C

65

Für die Darstellung weiterer Verbindungen der Formel I wurden die in Tabelle 3 aufgeführten Sulfamoylhalogenketone der Formel II synthetisiert.

TABELLE 3

*Sulfamoylhalogenketone (II) aus Sulfamoylketonen (XV),
dargestellt analog Beispiel 1a)*

R ³	R ⁴	R ⁵	Y	Z	Schmp. (°C)
H	CH ₃ -	H	Cl	Br	148
H	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	H	Cl	Br	104
H	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	Cl	Br	57
H	H	CH ₃ -CH-CH ₂ -CH ₃ 	Cl	Br	108
H	H		Cl	Br	114
H	H	 -(CH ₂) ₂ -	Cl	Br	138
H		-(CH ₂) ₄ -	Cl	Br	127
H		-(CH ₂) ₅ -	Cl	Br	108
H	CH ₃ -	 -CH ₂ -	Cl	Br	103
H	H		Cl	Br	108
H	H	 -CH ₂ -	Cl	Br	99
H	H	C ₂ H ₅ -	Cl	Br	106
H	H	(H ₃ C) ₂ CH-CH ₂ -	Cl	Br	100
H	H	H ₃ C-  -CH ₂ -	Cl	Br	116
H	H	H	Br	Br	179
C ₂ H ₅ -	H	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	Cl	Br	111
CH ₃ -	H		Cl	Br	153
CH ₃ -	H	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	Cl	Br	116
CH ₃ -	H	CH ₃ -CH-CH ₂ -CH ₃ CH ₃ -	Cl	Br	166
CH ₃ -	H	CH ₃ -	Cl	Br	91

Die für die Sulfamoylhalogenketone (II) von Tabelle 3 benötigten Sulfamoylketone (XV) werden durch Einwirkung eines Amins (VII) auf ein Sulfochlorid (IV) dargestellt und sind in Tabelle 4 aufgeführt:

TABELLE 4
Sulfamoylketone (XV)

R ³	R ⁴	R ⁵	Y	Schmp. (°C)
H	CH ₃	H	Cl	153
H	CH ₃ (CH ₂) ₈ -	H	Cl	55
H	CH ₃ (CH ₂) ₂ -	H	Cl	74
H	H	CH ₃ -CH-CH ₂ -CH ₃ 	Cl	89
H	H	 -(CH ₂) ₂ -	Cl	87
H	H		Cl	109
H		-(CH ₂) ₅ -	Cl	112
H		-(CH ₂) ₄ -	Cl	98
H	CH ₃	 -CH ₂ -	Cl	97
H	H		Cl	82
H	H	C ₂ H ₅ -	Cl	116
H	H	 -CH ₂ -	Cl	114
H	H	(H ₃ C) ₂ CH-CH ₂ -	Cl	60
H	H	H ₃ C-  -CH ₂ -	Cl	85
H	H	H	Br	161
C ₂ H ₅ -	H	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	Cl	112
CH ₃ -	H		Cl	63
CH ₃ -	H	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	Cl	80
CH ₃ -	H	CH ₃ -CH-CH ₂ -CH ₃ 	Cl	65
CH ₃ -	H	CH ₃ -	Cl	124